



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003120859/15, 10.07.2003

(30) Приоритет: 09.02.1996 US 08/599,226
25.11.1996 US 60/031,476

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2005 Бюл. № 1

Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
Н.К.Попеленскому

(71) Заявитель(и):
БАСФ Акциенгезельшафт (DE)

(72) Автор(ы):
АЛЛЕН Дебора Дж. (GB),
ВОГЕН Тристан Дж. (GB),
КАЙМАКСАЛАН Зера (TR),
МАКГИНЕСС Брайен Т. (GB),
МАНКОВИЧ Джон Э. (US),
РОБЕРТС Эндрю Дж. (GB),
САКОРАФАШ Поль (US),
СЭЛФЕЛД Джохен Г. (DE),
УАЙТ Майкл (US),
УИЛТОН Элисон Дж. (GB),
ХУГЕНБУМ Хендрикус Р. Дж. М. (NL),
ШОЭНХАУТ Дэвид (US),
ЛАБКОВСКИ Борис (US)

(74) Патентный поверенный:
Попеленский Николай Константинович

(54) СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО TNFA (ВАРИАНТЫ), ПРИМЕНЕНИЕ ВЫДЕЛЕННОГО АНТИТЕЛА ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЕГО АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ФРАГМЕНТА В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (ВАРИАНТЫ) И ВЫДЕЛЕННОЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО ИЛИ ЕГО АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ФРАГМЕНТ

Формула изобретения

1. Способ ингибирования активности человеческого TNF α , отличающийся тем, что осуществляют контактирование человеческого TNF α с выделенным антителом человека или его антиген-связывающим фрагментом, диссоциирующим из человеческого TNF α с K_d , равной 1×10^{-8} М или менее и K_{off} , равной 1×10^{-3} с⁻¹ или менее, определенных с помощью поверхностного плазменного резонанса, и нейтрализует цитотоксичность человеческого TNF α в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с IC₅₀, равной 1×10^{-7} М или менее, и при этом ингибируют активность человеческого TNF α .

2. Способ ингибирования активности человеческого TNF α , отличающийся тем, что осуществляют контактирование человеческого TNF α с выделенным антителом человека или его антиген-связывающим фрагментом со следующими характеристиками: диссоциация из человеческого TNF α с константой скорости K_{off} , равной 1×10^{-3} с⁻¹ или менее, определенной с помощью поверхностного плазменного резонанса; имеет легкую цепь по меньшей мере с доменом CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID No 3 или SEQ ID No 3, модифицированную заменой одним остатком аланина в положении 1, 4, 5, 7 или 8 или заменой от одной до пяти

консервативных аминокислот в положениях 1, 3, 4, 6, 7, 8 и/или 9; имеет тяжелую цепь по меньшей мере с доменом CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID No 4 или SEQ ID No 4, модифицированную заменой одним остатком аланина в положении 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 или 11 или заменой от одной до пяти консервативных аминокислот в положениях 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 и/или 12, и при этом ингибируют активность человеческого TNF α .

3. Способ ингибирования активности человеческого TNF α , отличающийся тем, что осуществляют контактирование человеческого TNF α с выделенным антителом человека или его антиген-связывающим фрагментом, имеющим вариабельный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID No 1, и вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID No 2, и при этом ингибируют активность человеческого TNF α .

4. Применение выделенного антитела человека или его антиген-связывающего фрагмента, диссоциирующего из человеческого TNF α с K_d , равной 1×10^{-8} М или менее и K_{off} равной 1×10^{-3} с $^{-1}$ или менее, определенных с помощью поверхностного плазменного резонанса, и нейтрализующего цитотоксичность человеческого TNF α в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с IC $_{50}$, равной 1×10^{-7} М или менее, в качестве компонента для производства средства для лечения нарушений, при которых активность TNF α является вредной, посредством введения антитела субъекту.

5. Применение выделенного антитела человека или его антиген-связывающего фрагмента со следующими характеристиками: диссоциация из человеческого TNF α с константой скорости K_{off} , равной 1×10^{-3} с $^{-1}$ или менее, определенной с помощью поверхностного плазменного резонанса; имеет легкую цепь по меньшей мере с доменом CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID No 3 или SEQ ID No 3, модифицированную заменой одним остатком аланина в положении 1, 4, 5, 7 или 8 или заменой от одной до пяти консервативных аминокислот в положениях 1, 3, 4, 6, 7, 8 и/или 9; имеет тяжелую цепь по меньшей мере с доменом CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID No 4 или SEQ ID No 4, модифицированную заменой одним остатком аланина в положении 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 или 11 или заменой от одной до пяти консервативных аминокислот в положениях 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 и/или 12, в качестве компонента для производства средства для лечения нарушений, при которых активность TNF α является вредной, посредством введения антитела субъекту.

6. Применение выделенного антитела человека или его антиген-связывающего фрагмента, имеющего вариабельный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID No 1, и вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID No 2, для производства средства для лечения нарушений, при которых активность TNF α является вредной, посредством введения антитела субъекту.

7. Применение антитела D2E7 в качестве компонента для производства средства для лечения нарушений, при которых активность TNF α является вредной, посредством введения антитела субъекту.

8. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения аутоиммунных заболеваний.

9. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения инфекционных болезней.

10. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения болезней, связанных с отторжением трансплантата.

11. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных со злокачественным образованием.

12. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения легочных нарушений.

13. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения кишечных нарушений.

14. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения сердечных нарушений.

15. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения сепсиса.

16. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для введения антитела человеку вместе с цитокином интерлейкином-6 (IL-6) или введения человеку, у которого концентрация IL-6 в сыворотке или плазме превышает 500 пг/мл.

17. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения ревматоидного артрита.

18. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения ревматоидного спондилита.

19. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения остеоартрита.

20. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения подагрического артрита.

21. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения аллергии.

22. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения рассеянного склероза.

23. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения аутоиммунного диабета.

24. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения аутоиммунного увеита.

25. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения почечного синдрома.

26. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения воспалительных костных заболеваний.

27. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения заболеваний, связанных с резорбцией кости.

28. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения алкогольного гепатита.

29. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения вирусного гепатита.

30. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений свертывания крови.

31. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения ожогов.

32. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения реперфузионных повреждений.

33. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с образованием келоида.

34. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с формированием рубцовой ткани.

35. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения гипертермии.

36. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства, в котором выделенное антитело используется в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

37. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для введения выделенного антитела с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.

38. Применение по любому из пп.4-37 для введения антитела человеку и ингибирования активности человеческого $TNF\alpha$.

39. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения септического шока.

40. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения эндотоксического шока.

41. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения сепсиса,

вызываемого грамотрицательными бактериями.

42. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения токсического шокового синдрома.

43. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения малярии.

44. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения менингита.

45. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения кахексии.

46. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения СПИДа.

47. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения бактериального менингита.

48. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения СПИД-ассоциированного комплекса (ARC).

49. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения вторичной инфекции цитомегаловируса при трансплантации.

50. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с лихорадкой и миалгией, обусловленных инфекцией, и вторичной кахексии при инфекции.

51. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с отторжением аллотрансплантата.

52. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных со стимуляцией роста опухоли.

53. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с усилением метастатического потенциала и появлении цитотоксичности при злокачественных образованиях.

54. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с ингибированием роста опухоли или метастазов.

55. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения нарушений, связанных с респираторным дистресс-синдромом взрослых.

56. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения легочного шока.

57. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения хронических легочных воспалительных заболеваний.

58. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения легочного саркоидоза.

59. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения легочного фиброза.

60. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения силикоза.

61. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения воспалительных кишечных нарушений.

62. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения идиопатических воспалительных заболеваний кишечника.

63. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения болезни Крона.

64. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения язвенного колита.

65. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения ишемии сердца.

66. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения сердечной недостаточности.

67. Применение по любому из пп.4-7 для производства средства для лечения гепатита.

68. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которое диссоциирует из человеческого $\text{TNF}\alpha$ с K_d 1×10^{-8} М или менее и константе скорости K_{off} 1×10^{-3} с $^{-1}$ или менее, определенных с помощью поверхностного плазменного резонанса, и нейтрализует цитотоксичность человеческого $\text{TNF}\alpha$ в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с IC_{50} 1×10^{-7} М или менее.

69. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое диссоциирует из человеческого $\text{TNF}\alpha$ с константой скорости $K_{\text{off}} 5 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ или менее.

70. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое диссоциирует из человеческого $\text{TNF}\alpha$ с константой скорости $K_{\text{off}} 1 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ или менее.

71. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое нейтрализует цитотоксичность человеческого $\text{TNF}\alpha$ в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с $\text{IC}_{50} 1 \times 10^{-8} \text{ M}$ или менее.

72. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое нейтрализует цитотоксичность человеческого $\text{TNF}\alpha$ в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с $\text{IC}_{50} 1 \times 10^{-9} \text{ M}$ или менее.

73. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое нейтрализует цитотоксичность человеческого $\text{TNF}\alpha$ в стандартном анализе с использованием L929 in vitro с $\text{IC}_{50} 5 \times 10^{-10} \text{ M}$ или менее.

74. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое является рекомбинантным антителом или его антиген-связывающим фрагментом.

75. Выделенное человеческое антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.68, которое ингибирует индуцированную человеческим $\text{TNF}\alpha$ экспрессию ELAM-1 на клетках эндотелия пупочной вены человека.