

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2022111211, 12.10.2018

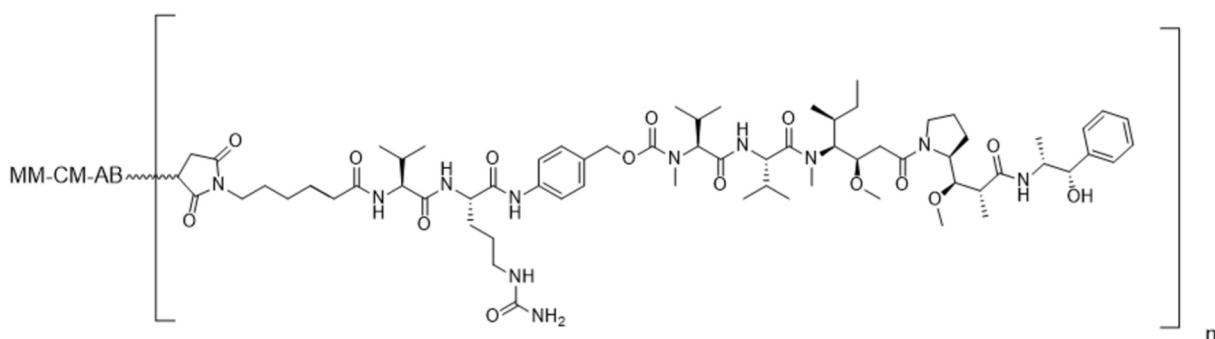
Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.10.2017 US 62/572,467(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2020115713 13.05.2020

(43) Дата публикации заявки: 05.05.2022 Бюл. № 13

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ЭББВИ ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
СИНГХ, Швета (US),  
РИЧАРДСОН, Дженнифер Хоуп (US),  
СЕРВЕР, Лора Паттерсон (US),  
ТЕРРЕТТ, Джонатан Александр (US),  
МОРГАН-ЛЭПП, Сьюзан Э. (US),  
ЭНРИКЕС, Трейси (US),  
РАЛСТОН, Шерри Л. (US),  
ЛЕАННА, Марвин Роберт (US),  
БАДАНЬЯНИ, Илария (US),  
БОУЗ, Сахана (US)(54) КОНЬЮГАТЫ АНТИ-CD71 АКТИВИРУЕМОЕ АНТИТЕЛО - ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО  
И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Коньюгированное активируемое антитело для лечения, облегчения симптомов  
или задержки прогрессирования рака у субъекта, нуждающегося в этом,где коньюгированное активируемое антитело содержит структуру Формулы (II) или  
ее соли:

Формула (II)

(а) где

(i) АВ представляет собой антитело, которое специфично связывается с CD71 человека  
и содержитi. вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность CDRH1,  
содержащую SEQ ID NO: 9, последовательность CDRH2, содержащую SEQ ID NO: 10,  
и последовательность CDRH3, содержащую SEQ ID NO: 11; иii. вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность CDRL1,  
содержащую SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, последовательность CDRL2, содержащую

R U 2 0 2 2 1 1 2 1 1 A

R U 2 0 2 2 1 1 2 1 1 A

R U 2 0 2 2 1 1 2 1 1 A

SEQ ID NO: 14, и последовательность CDRL3, содержащую SEQ ID NO: 15;

(ii) ММ представляет собой маскирующий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, где указанный ММ ингибитирует связывание АВ с CD71 человека, когда конъюгированное активируемое антитело находится в неразрезанном состоянии;

(iii) СМ представляет собой разрезаемый фрагмент, содержащий последовательность SEQ ID NO: 156, где указанный СМ представляет собой полипептид, который функционирует в качестве субстрата для протеазы;

и

(b) где  $n$  равно 2.

2. Конъюгированное активируемое антитело по п. 1, отличающееся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: рака желудка, рака яичника, рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, ER+ рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, колоректального рака, меланомы, рака простаты, множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы, мелкоклеточного рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, неходжкинской лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы и глиобластомы.

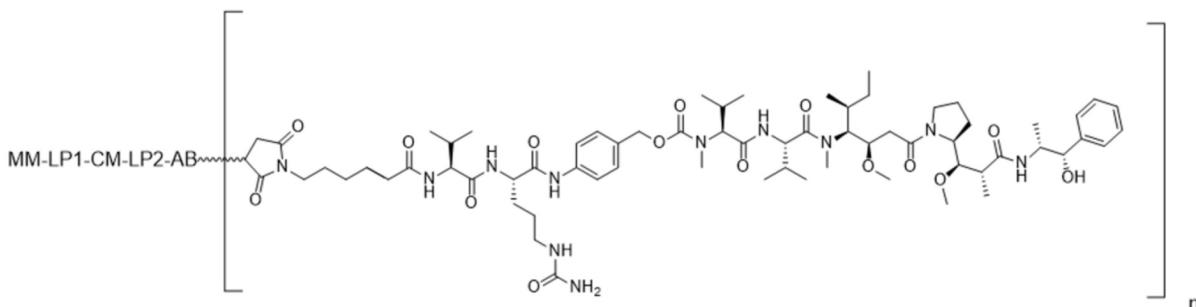
3. Конъюгированное активируемое антитело по п. 1 или 2, отличающееся тем, что АВ содержит изотип IgG1.

4. Конъюгированное активируемое антитело по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что АВ представляет собой антитело, имеющее константную область тяжелой цепи, и при этом С-концевой остаток константной области тяжелой цепи не является лизином.

5. Конъюгированное активируемое антитело по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность SEQ ID NO: 5, а вариабельная область легкой цепи содержит последовательность SEQ ID NO: 7.

6. Конъюгированное активируемое антитело по любому из пп. 1-5, содержащее тяжелую цепь, которая включает последовательность SEQ ID NO: 167, и легкую цепь, которая включает последовательность SEQ ID NO: 19.

7. Способ производства конъюгированного активируемого антитела, содержащего структуру Формулы (I) или ее соли:



Формула (I)

(a) где

(i) АВ представляет собой антитело, которое специфично связывается с CD71 человека и содержит

i. вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность CDRH1, содержащую SEQ ID NO: 9, последовательность CDRH2, содержащую SEQ ID NO: 10, и последовательность CDRH3, содержащую SEQ ID NO: 11; и

ii. вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность CDRL1, содержащую SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, последовательность CDRL2, содержащую SEQ ID NO: 14, и последовательность CDRL3, содержащую SEQ ID NO: 15;

(ii) ММ представляет собой маскирующий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, при этом указанный ММ ингибирует связывание АВ с CD71 человека, когда конъюгированное активируемое антитело находится в неразрезанном состоянии;

(iii) LP1 представляет собой первый линкерный фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207;

(iv) СМ представляет собой разрезаемый фрагмент, содержащий последовательность SEQ ID NO: 156, при этом указанный СМ представляет собой полипептид, который функционирует в качестве субстрата для протеазы; и

(v) LP2 представляет собой второй линкерный фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; и

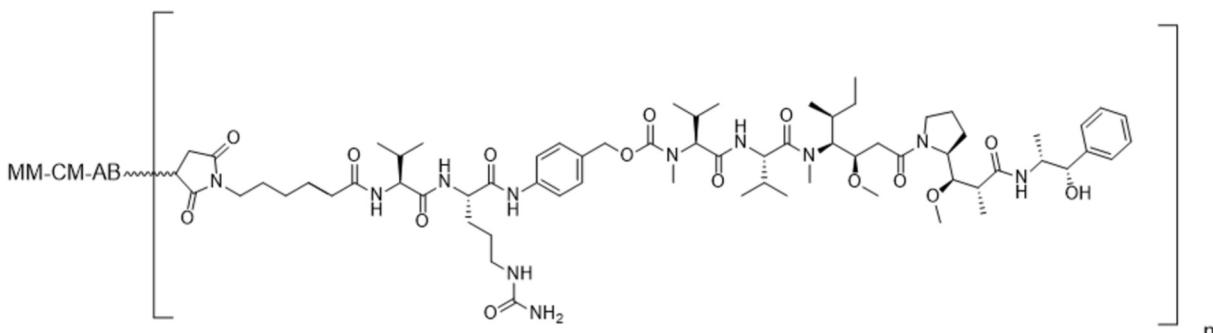
(b) где  $n$  равно 2;

(б) способ, включающий

(i) восстановление активируемого антитела, содержащего MM-LP1-CM-LP2-AB, восстановителем; и

(ii) конъюгирование одного или нескольких vсMMAE с восстановленным активируемым антителом.

8. Способ производства конъюгированного активируемого антитела, содержащего структуру Формулы (II) или ее соли:



## Формула (II)

(a) где

(i) АВ представляет собой антитело, которое специфично связывается с CD71 человека и содержит

и. вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность CDRH1, содержащую SEQ ID NO: 9, последовательность CDRH2, содержащую SEQ ID NO: 10, и последовательность CDRH3, содержащую SEQ ID NO: 11; и

ii. вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность CDRL1, содержащую SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, последовательность CDRL2, содержащую SEQ ID NO: 14, и последовательность CDRL3, содержащую SEQ ID NO: 15;

(ii) ММ представляет собой маскирующий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, при этом указанный ММ ингибирует связывание АВ с CD71 человека, когда конъюгированное активируемое антитело находится в неразрезанном состоянии;

(iii) СМ представляет собой разрезаемый фрагмент, содержащий последовательность SEQ ID NO: 156, при этом указанный СМ представляет собой полипептид, который функционирует в качестве субстрата для протеазы; и

где  $n$  равно 2;

(b) способ, включающий

(i) восстановление активируемого антитела, содержащего MM-LP1-CM-LP2-AB, восстановителем; и

(ii) конъюгирование одного или нескольких  $\text{vCMMAE}$  с восстановленным

активируемым антителом.

9. Фармацевтическая композиция для лечения, облегчения симптомов или задержки прогрессирования рака у субъекта, нуждающегося в этом, где фармацевтическая композиция содержит:

эффективное количество конъюгированного активируемого антитела по любому из пп.1-6; и

фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой рак выбран из группы, состоящей из: рака желудка, рака яичника, рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, ER+ рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, колоректального рака, меланомы, рака простаты, множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы, мелкоклеточного рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, неходжкинской лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы и глиобластомы.

11. Способ лечения, облегчения симптомов или задержки прогрессирования рака у субъекта, где способ включает введение терапевтически эффективного количества конъюгированного активируемого антитела по любому из пп.1-6 или фармацевтической композиции по п. 9 или 10 субъекту, нуждающемуся в этом.

12. Способ по п.11, где рак выбран из группы, состоящей из: рака желудка, рака яичника, рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, ER+ рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, колоректального рака, меланомы, рака простаты, множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы, мелкоклеточного рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, неходжкинской лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы и глиобластомы.

13. Применение конъюгированного активируемого антитела по любому из пп. 1-6 в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

14. Применение по п.13, где рак выбран из группы, состоящей из: рака желудка, рака яичника, рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, ER+ рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, колоректального рака, меланомы, рака простаты, множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы, мелкоклеточного рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, неходжкинской лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы и глиобластомы.

15. Применение фармацевтической композиции по п.9 или 10 в качестве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

16. Применение по п.15, где рак выбран из группы, состоящей из: рака желудка, рака яичника, рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, ER+ рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, колоректального рака, меланомы, рака простаты, множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-лимфомы, мелкоклеточного рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, неходжкинской лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы и глиобластомы.