

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 23 日 (23.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/041007 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 47/68 (2017.01) *C07D 307/20* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/119215

(22) 国际申请日: 2022 年 9 月 16 日 (16.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111085308.7 2021 年 9 月 16 日 (16.09.2021) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 陈天玺 (CHEN, Tianxi); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。徐同杰 (XU, Tongjie); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。唐小齐 (TANG, Xiaoli); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。

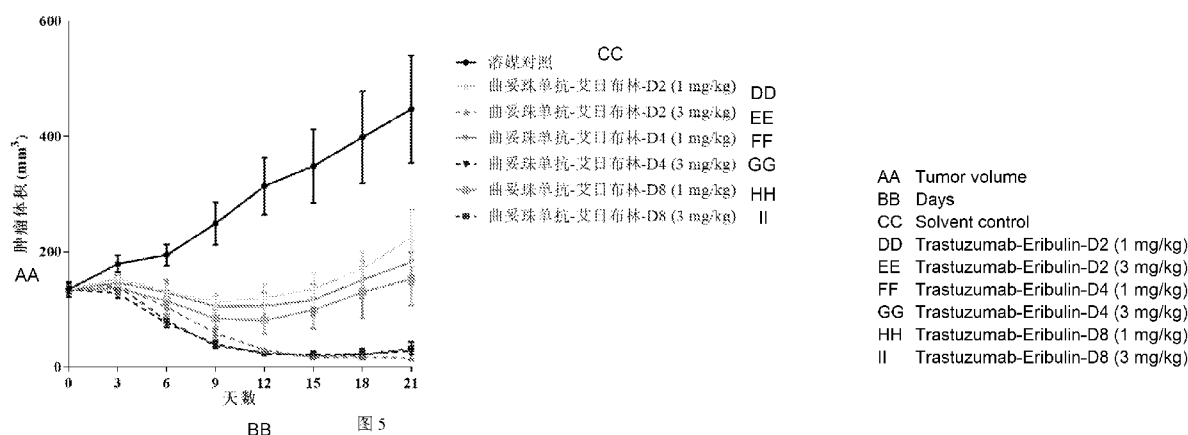
丰巍伟 (FENG, Weiwei); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。张正平 (ZHANG, Zhengping); 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: ANTI-HER2 ANTIBODY DRUG CONJUGATE, COMPOSITION COMPRISING SAME AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 抗HER2抗体药物偶联物及其组合物和用途



(57) Abstract: Provided is an anti-HER2 antibody drug conjugate, specifically comprising an antibody moiety, an intermediate linker moiety and a cytotoxic drug moiety linked to each other. The provided antibody drug conjugate achieves excellent anti-tumor activity or/and relatively good safety. The provided antibody drug conjugate can be used for the treatment of cancer.

(57) 摘要: 提供了一种抗HER2抗体药物偶联物, 具体包含相连接的抗体部分、中间接头部分和细胞毒药物部分。提供的抗体药物偶联物实现了优异的抗肿瘤活性或/和较好的安全性。提供的抗体药物偶联物可以用于癌症的治疗。

[见续页]

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

抗 HER2 抗体药物偶联物及其组合物和用途

技术领域

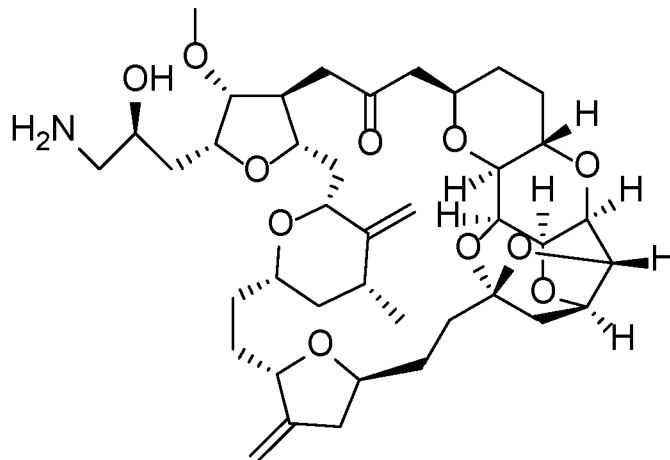
本发明涉及抗体药物偶联物，其包含相连接的抗体部分、中间接头部分和细胞毒药物部分。本发明还涉及所述抗体药物偶联物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

背景技术

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, 人类表皮生长因子受体 2), 也称为 ErbB-2 (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2), 是人类表皮生长因子受体 (HER/EGFR/ERBB) 家族的成员, 该家族包括 EGFR (ErbB-1)、HER2/c-neu (ErbB-2)、HER3 (ErbB-3) 和 HER4 (ErbB-4)。HER2 蛋白具有细胞外配体结合结构域 (domain I-IV)、跨膜结构域和细胞内结构域。HER2 与其它三种受体 (ErbB-1、ErbB-3、ErbB-4) 的任何一种形成异源二聚体, 二聚化导致受体胞质结构域内酪氨酸残基的自磷酸化, 并激活多种信号通路, 包括 MAPK (mitogen-activated protein kinase)、PI3K/Akt (phosphoinositide 3-kinase)、PKC (protein kinase C)、STAT (Signal transducer and activator of transcription)。HER2 基因的扩增或过表达在某些侵袭性乳腺癌的发生和发展中起重要作用, 15%-30% 的乳腺癌患者为 HER2 阳性, HER2 是乳腺癌患者重要生物标志物和治疗靶标。此外, 7%-34% 的胃癌患者 HER2 过表达、30% 的涎腺导管癌 HER2 过表达。

抗体药物偶联物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 是结合了治疗性抗体的高特异性和细胞毒药物的高杀伤活性的一类药物, 其中治疗性抗体部分与细胞毒药物部分通过中间的接头部分连接。目前全球范围内已有至少十款 ADC 药物上市, 其中 brentuximab vedotin、polatuzumab vedotin 与 enfortumab vedotin 的抗体部分分别针对靶点 CD30、CD79b 与 Nectin-4, Trastuzumab emtansine 与 Trastuzumab deruxtecan 的抗体部分针对 HER2 靶点, gemtuzumab ozogamicin 与 inotuzumab ozogamicin 的抗体部分分别针对 CD33 和 CD22 靶点, sacituzumab govitecan 的抗体部分针对 TROP2 靶点, 最新获批的 belantamab mafodotin 和 loncastuximab tesirine 分别针对 BCMA 和 CD19 靶点。细胞毒药物部分: brentuximab vedotin、polatuzumab vedotin、enfortumab vedotin 和 belantamab mafodotin 均采用作用于微管的奥利斯他汀类 (auristatins), Trastuzumab emtansine 采用作用于微管的美登素类 (maytansinoid) 毒素分子, gemtuzumab ozogamicin 与 inotuzumab ozogamicin 采用作用于 DNA 的卡奇霉素类 (calicheamicins) 毒素分子, Trastuzumab deruxtecan 和 sacituzumab govitecan 均采用喜树碱类毒素分子, loncastuximab tesirine 则采用作用于 DNA 的 PBD 二聚体。中间接头部分: Trastuzumab emtansine、belantamab mafodotin 采用不可断裂接头, 其余八个分子都采用可断裂的接头。

艾日布林 (Eribulin, 下式 I) 为天然海洋产物 halichondrin B 的一种合成类似物, 其可抑制微管生长, 其通过基于微管蛋白的抗有丝分裂机制发挥作用, 导致 G2/M 细胞周期的停滞、有丝分裂纺锤体的破坏, 并最终在长期的有丝分裂阻滞后导致细胞凋亡。艾日布林目前已获批用于转移性乳腺癌和软组织肉瘤的治疗。



ADC 类药物结合了细胞毒小分子的高效能和抗体对特定肿瘤细胞的高选择性的双重优点，当前仍然存在开发可以针对更多适应症的高效低毒的 ADC 药物的需求。

发明内容

抗体药物偶联物 (ADC)

本发明提供了一种抗体药物偶联物，其中，抗体或其抗原结合片段与细胞毒药物艾日布林或其衍生物相偶联；优选地，所述抗体或其抗原结合片段特异性结合 HER2。

在一个方面，本发明提供了一种具有通式 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 Ab 表示抗体部分， L 表示接头部分， U 表示细胞毒药物部分， n 为选自 1 至 10 的整数或小数。在某些实施方案中，抗体部分 Ab 与接头部分通过特定官能团连接，该抗体部分可以与抗原特异性结合。

在一个方面，本发明提供了通式为 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中细胞毒药物部分 U 与抗体部分 Ab 通过接头部分 L 偶联。在一些具体实施方案中，本发明提供的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每一个细胞毒药物部分 U 与抗体部分 Ab 通过一个接头部分 L 偶联。本发明的接头部分 L 可以通过本领域已知的任何方法与抗体部分连接，优选接头部分与抗体部分通过巯基和/或氨基连接。在一些更优选的实施方案中，本发明的接头部分通过巯基与抗体部分相连。

在一个方面，本发明提供通式为 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中细胞毒药物部分 U 与抗体部分 Ab 通过接头部分 L 偶联，所述接头部分可以是可切割的接头或者不可切割的接头。在一些实施方案中，本发明的接头部分为可切割的接头，例如可以是依赖低 pH 值降解型（包括胺键、碳酸酯键等）、蛋白酶解型（包括肽键）或者依赖高谷胱甘肽浓度降解型（包括二硫键）等。可切割接头可以在靶细胞内断裂，从而释放细胞毒药物。在另一些实施方案中，本发明的接头部分为不可切割的接头，例如可以是马来酰亚胺基己酰基等。

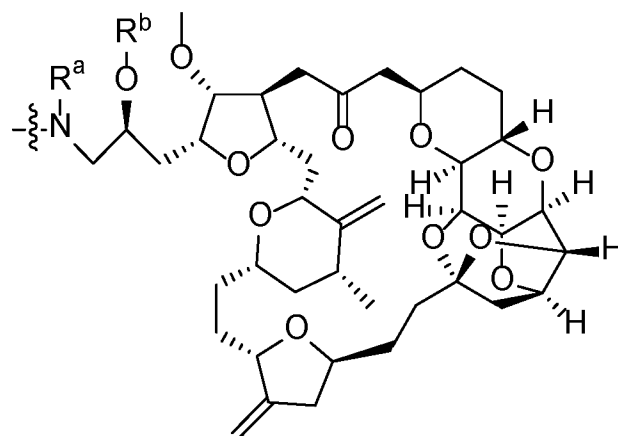
在一个方面，本发明提供了一种通式为 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中抗体部分 Ab 与一个或多个细胞毒药物部分 U 偶联，细胞毒药物例如可以选自生物碱类、抗代谢类、抗肿瘤抗生素类、烷化剂类及铂类等，优选的细胞毒性药物为微管抑制剂类细胞毒药物（包括美登素类、奥利斯他汀类、艾日布林类等）或者作用于 DNA 的细胞毒药物（包括卡奇霉素类、duocarmycin 类、PBD (pyrrolobenzodiazepine) 类、拓扑异构酶 I 抑制剂类等）。

在一些具体实施方案中，本发明提供的通式为 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的细胞毒药物部分 U 为微管抑制剂。

在一些具体实施方案中，本发明提供的通式为 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的细胞毒药物部分 U 为艾日布林或其衍生物。

在某些实施方案中，所述细胞毒药物部分与接头部分通过官能团连接，在肿瘤细胞内，会游离出细胞毒药物分子，从而发挥抗肿瘤效果。

在一个方面，本发明提供了一种具有通式 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 Ab 表示抗体部分， L 表示接头部分， U 表示细胞毒药物部分， n 为选自 1 至 10 的整数或小数，其中所述抗体药物偶联物包含以下式 IIa 所示的结构：



IIa,

其中,

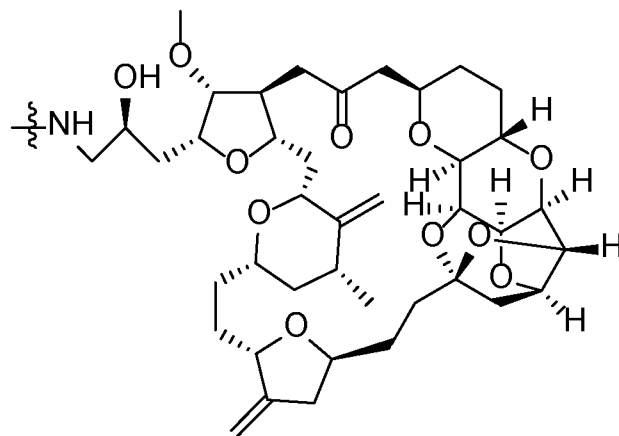
R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基;

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基;

或者,

R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。在一些实施方案中, 所述 R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方案中, 所述 R^a 和 R^b 为氢原子。

在一些实施方案中, 所述抗体药物偶联物包含以下式 IIa-1 所示的结构:



IIa-1。

在一些实施方案中, 本发明提供了一种具有通式 $Ab-(L-U)_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Ab 表示抗体部分, L 表示接头部分, U 表示细胞毒药物部分, n 为选自 1 至 10 的整数或小数, 其中所述- U 为式 IIa 所示的结构,

其中,

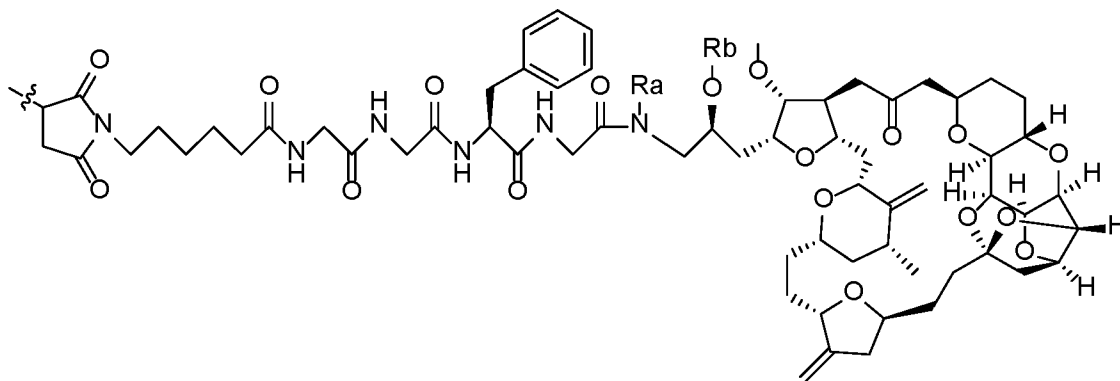
R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基;

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基;

或者,

R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。在一些实施方案中, 所述 R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方案中, 所述 R^a 和 R^b 为氢原子。在一些实施方案中, 所述- U 为式 IIa-1 所示的结构。

在一些实施方案中, 本发明提供的通式为 $Ab-(L-U)_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物包含以下式 IIIa 所示的结构:



IIIa,

其中,

R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环

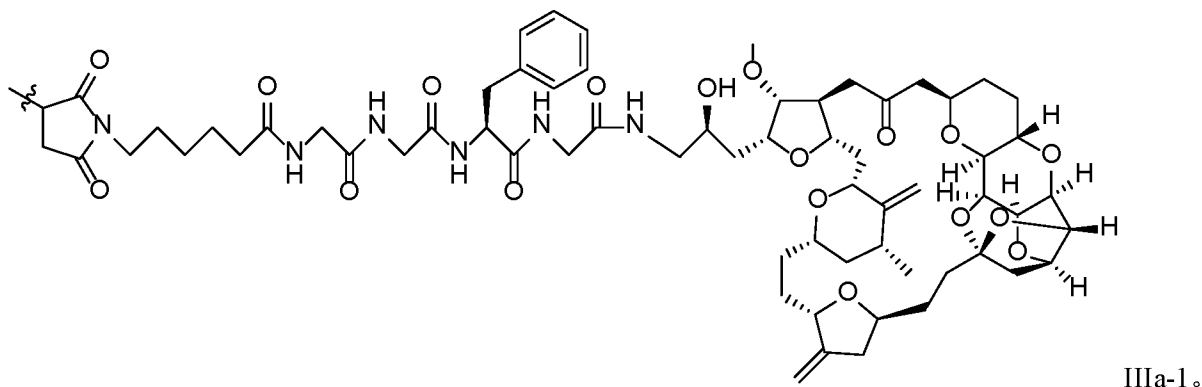
基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

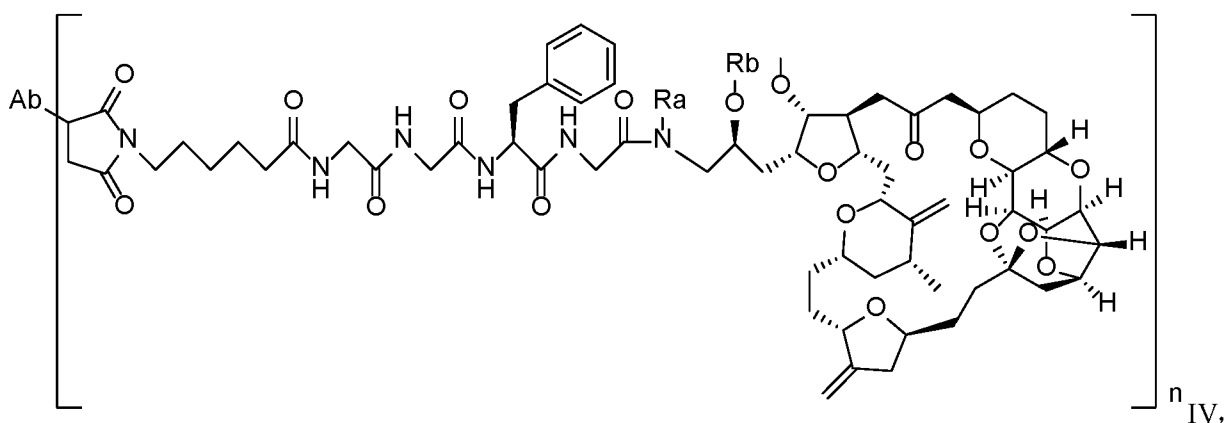
或者，

R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。在一些实施方案中，所述 R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方案中，所述 R^a 和 R^b 为氢原子。

在一些实施方案中，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIIa-1 所述的结构：



在一些实施方案中，本发明提供的通式为 Ab-(L-U)_n 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为以下式 IV 所示的结构：



其中，Ab 表示抗体部分；

n 为选自 1-10 的整数或小数；

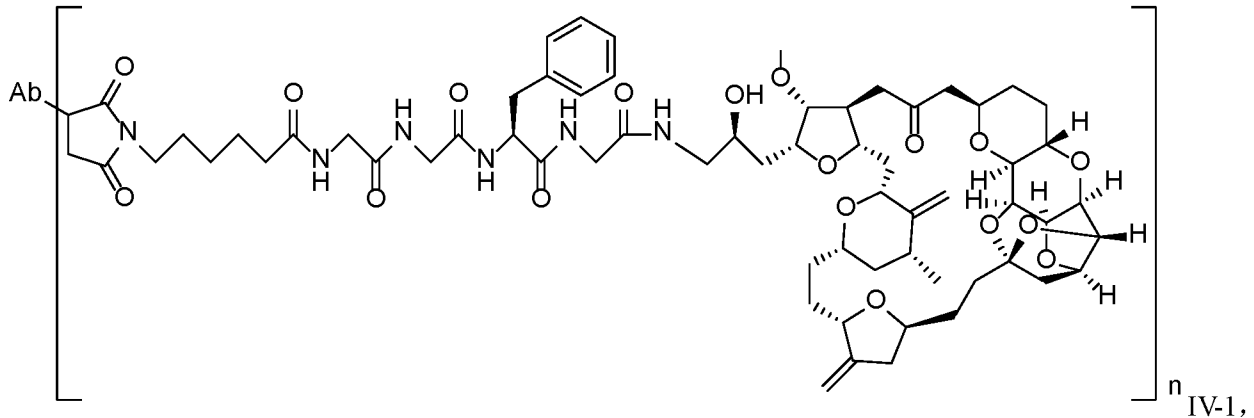
R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

或者，

R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。在一些实施方案中，所述 R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子或 C₁₋₅ 烷基（优选 C₁₋₄ 烷基，例如 C₁₋₃ 烷基）。在一些实施方案中，所述 R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一个实施方案中，所述 R^a 和 R^b 为氢原子。

在一个具体实施方案中，本发明提供下式 IV-1 所示的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



其中,

Ab 为抗体部分,

n 为选自 1 至 10 的整数或小数。

在一些实施方案中,在上述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物中,所述 n 为 2-4.5、2.2-4.5、2.2-2.7、2.5-4.5、2.7-4.5、3.3-4.5、3.4-4.5、3.5-4.5、3.9-4.5、3.3-4、3.3-3.9、3.4-3.9、7-8、7-7.5、7-7.8、7.1-7.5、7.1-7.8、7.5-7.8、或 7.5-8。在一些实施方案中,所述 n 为约 2.2、约 2.7、约 3.3、约 3.4、约 3.9、约 4、约 7、约 7.1、约 7.5、约 7.8 或约 8。

与本发明的抗体药物偶联物(ADC)中抗体部分偶联的细胞毒药物的数量可以变化,使得在本发明提供的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以是异质的,即本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物包括偶联有不同数量细胞毒药物的抗体或其抗原结合片段,例如 1 分子抗体或其抗原结合片段偶联有 0 个(即不含细胞毒药物)、1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个或其他更多个分子细胞毒药物。

通过控制上述偶联有不同数量细胞毒药物的抗体或其抗原结合片段的比例,可以产生具有不同药物抗体比率(DAR)的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本文中,“DAR”与“n”可互换使用。应理解,所述 DAR 或 n 是 ADC 中细胞毒药物与抗体或其抗原结合片段的平均摩尔比值,即每一分子抗体或其抗原结合片段的细胞毒药物平均偶联数。例如,“DAR 为约 3.9”或“n 为约 3.9”是指如下的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:包含每一分子抗体或其抗原结合片段偶联有不同数量细胞毒药物(例如,每个抗体或其抗原结合片段偶联有 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 个细胞毒药物)的异质混合物,但细胞毒药物与抗体或其抗原结合片段的平均摩尔比为约 3.9。类似地,“DAR 为约 8”或“n 为约 8”是指该 ADC 中细胞毒药物与抗体或其抗原结合片段的平均摩尔比为约 8。

在一个方面,本发明提供一种具有通式 $Ab-(L-U)_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ab(抗体部分)可以特异性结合肿瘤抗原,所述肿瘤抗原可以选自本领域已知的任何肿瘤治疗的靶点,所述靶点的非限制性实例包括 HER2、HER3、EGFR、CD20、CD30、CD33、CD47、CD79b、VEGF、VEGFR、MET、RET、PD-1 或 PD-L1。在一些实施方案中,本发明提供了一种式 IV-1 所示的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ab(抗体部分)可以特异性结合肿瘤抗原,所述肿瘤抗原可以选自本领域已知的任何肿瘤治疗的靶点,所述靶点的非限制性实例包括 HER2、HER3、EGFR、CD20、CD30、CD33、CD47、CD79b、VEGF、VEGFR、MET、RET、PD-1 或 PD-L1。

在一些实施方案中,所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物中,Ab 为抗 HER2 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,所述 Ab 为抗 HER2 抗体或其抗原结合片段,所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的重链 CDR(HCDR)1,包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2,包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3,包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的轻链 CDR(LCDR)1,包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2,和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3。

所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段的 CDR 氨基酸序列提供于下表 S1 中。

在一些实施方案中，本发明提供的通式为 $\text{Ab}-(\text{L-U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的抗体部分为曲妥珠单抗 (Trastuzumab)，其具有下表 S1 所示的序列。

表 S1 曲妥珠单抗的 CDR 和可变区氨基酸序列

名称	氨基酸序列	SEQ ID NO:
HCDR1	GFNIKDTYIH	1
HCDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG	2
HCDR3	WGGDGFYAMDYW	3
LCDR1	CRASQDVNTAVAW	4
LCDR2	SASFLYS	5
LCDR3	QQHYTTPPT	6
重链可变区	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGGQGLTVSS	7
轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEI K	8

在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列，轻链可变区包含 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 7 所示，轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示。

在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段还可包含免疫球蛋白的恒定区，或所述恒定区的片段、类似物、变体或衍生物。在一些实施方案中，所述恒定区来自人免疫球蛋白重链，例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 或其他类别免疫球蛋白的重链，优选为 IgG1 的重链。在一些实施方案中，所述恒定区可包含任何文本所述的修饰，例如氨基酸的插入、缺失、取代或化学修饰。在一些实施方案中，所述恒定区包含改变效应功能的突变。在一些实施方案中，所述恒定区的任意氨基酸残基可用任意同种异型 (allotype) 的氨基酸残基取代。

在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，所述重链包含与 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，所述轻链包含与 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，所述重链包含 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列，所述轻链包含 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段的重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 9 所示，轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK
GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGGQGLTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN

VNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9);

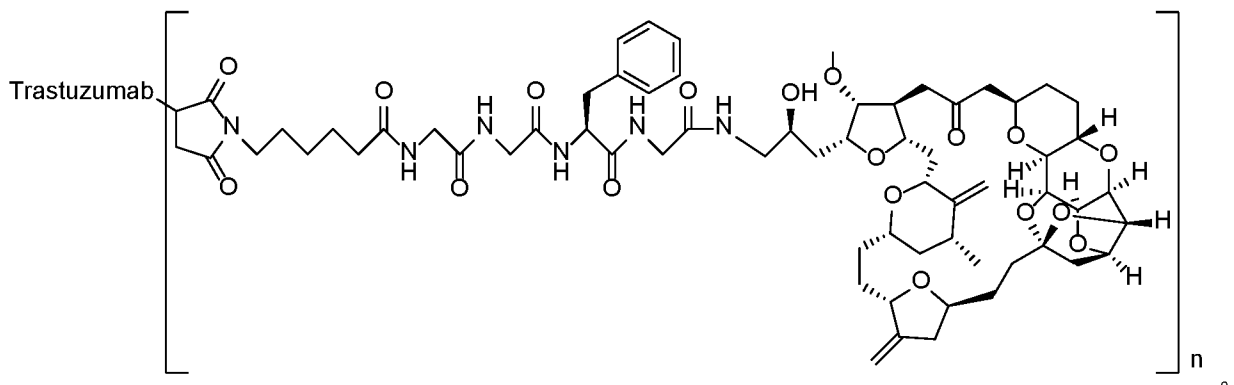
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSRSG
GTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 10)。

在一些实施方案中,所述抗 HER2 抗体选自以下抗体组成的组:曲妥珠单抗(Trastuzumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、玛格妥昔单抗(Margetuximab)、伊尼妥单抗(Inetitamab)、HLX-22、GB-235、HK001、SSGJ-612、ZW25(Zanidatamab)、KN026(Anbenitamab)、BCD-147、MBS-301 或 KM257。在一些具体的实施方案中,所述抗 HER2 抗体为曲妥珠单抗。

在一些实施方案中,所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段选自单克隆抗体、多特异性抗体、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab)'₂ 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、分离的 CDR 区、scFv、纳米抗体或融合蛋白。

在一些实施方案中,本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其通式为 Ab-(L-U)_n,其中 Ab 是可以修饰的,例如包括一个或多个氨基酸序列的改变、增加或减少。在本文中,修饰后的 Ab 仍然保留了特异性地结合至其相应抗原的活性。

在一些实施方案中,本发明提供的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为如下所示的结构:



在一些这种实施方案中,所述 n 为 2-4.5、2.2-4.5、2.2-2.7、2.5-4.5、2.7-4.5、3.3-4.5、3.4-4.5、3.5-4.5、3.9-4.5、3.3-4、3.3-3.9、3.4-3.9、7-8、7-7.5、7-7.8、7.1-7.5、7.1-7.8、7.5-7.8、或 7.5-8。在一些具体的实施方案中,所述 n 为约 2.2、约 2.7、约 3.3、约 3.4、约 3.9、约 4、约 7、约 7.1、约 7.5、约 7.8 或约 8。

在一个方面,本发明提供的具有通式 Ab-(L-U)_n 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,展现出下述性质中的一种或多种的组合:

- (a) 结合 HER2;
- (b) 阻断 HER2 与配体的结合;
- (c) 在表达 HER2 的细胞中显示内吞作用;
- (d) 对表达 HER2 的肿瘤细胞具有杀伤活性;
- (e) 具有旁观者效应。

在一些实施方案中,所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物结合人 HER2。

在一些实施方案中,本发明提供的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在不同 HER2 表达量细胞中显示了较强的内吞作用,同时能随着内吞时间的增加不断累积内吞的 ADC 量。

药物组合物

在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含根据本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及可药用载体。可药用载体包括例如赋形剂、稀释剂、包封材料、填

充剂、缓冲剂或其它试剂。

用途

在一个方面，本发明提供了本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一个方面，本发明提供了包含本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及可药用载体的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一个方面，本发明提供了本发明的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

在一个方面，本发明提供了用于治疗癌症的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或上述的药物组合物。

在一个方面，本发明提供了一种治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者包含本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与可药用载体的药物组合物。在一个方面，本发明提供了一种治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物。在一些实施方案中，所述方法包括使肿瘤细胞与所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者所述药物组合物接触，从而杀伤肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长。

在一些实施方案中，向患者施用治疗有效量的本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者本发明的药物组合物，可以杀伤肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长。

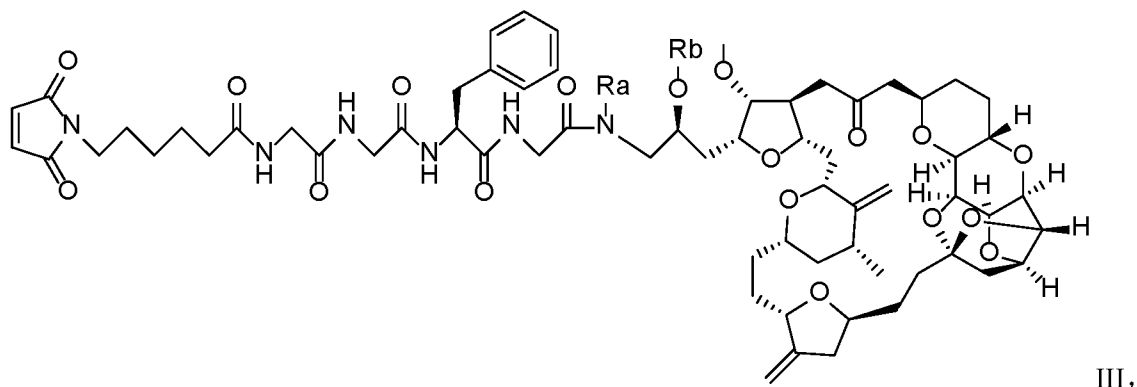
在一个方面，本发明提供了本申请的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗癌症的用途。在一个方面，本发明提供了本申请的包含本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、可药用载体的药物组合物治疗癌症的用途。在一个方面，本发明还提供了本发明的药物组合物治疗癌症的用途。

在一些实施方案中，上述的方法或用途中，所述癌症为 HER2 阳性癌症。在一些实施方案中，向患者施用治疗有效量的本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者本发明的药物组合物，可以杀伤 HER2 表达肿瘤细胞或抑制 HER2 表达肿瘤细胞生长。癌症的实例包括但不限于：胆道癌、癌肉瘤、食管癌、胃食管结合部癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌、黑色素瘤、咽癌、口腔癌、皮肤癌、肺癌、尿道癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、子宫癌、唾液腺癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤或骨髓瘤。

在一些实施方案中，本发明的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以用于治疗 HER2 阳性癌症、HER2 阴性癌症（包括三阴性乳腺癌）以及按照免疫组织化学检测法检测显示 HER2 表达为 IHC2+ 的癌症。

接头-药物中间体化合物

在一些方面，本发明提供以下式 III 所示结构的接头-药物中间体化合物：



其中，

R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

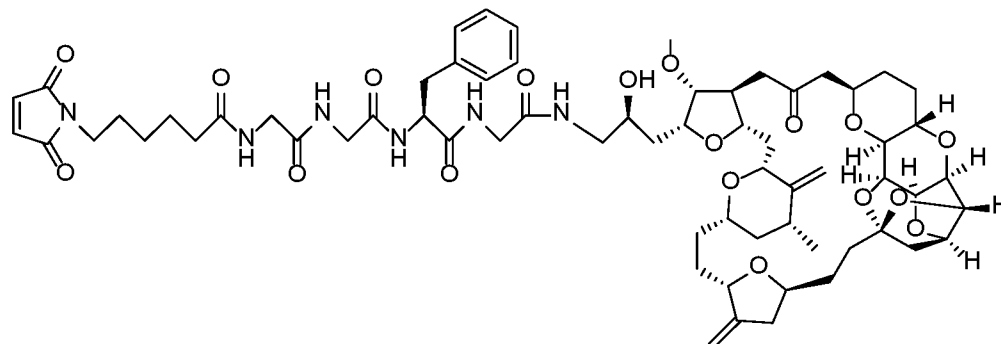
R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环

基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

或者 R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。

在一些实施方案中，所述式 III 所示结构的接头-药物中间体化合物，其中，R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。

在一个具体实施方案中，本发明提供以下式 III-1 所示结构的接头-药物中间体化合物，



III-1。

本发明采用的接头结构将接抗肿瘤化合物艾日布林或其衍生物与抗体或其抗原结合片段连接，所提供的抗体药物偶联物实现了优异的抗肿瘤效果及/或安全性。在一些实施方案中，抗体药物偶联物的抗肿瘤效果和/或安全性优于艾日布林。在一些实施方案中，提供的抗 HER2 抗体药物偶联物表现了对肿瘤细胞良好的杀伤活性，对多种肿瘤细胞和/或不同 HER2 表达水平（高和/或中和/或低）的细胞表现了良好的杀伤活性。在一些实施方案中，提供的抗 HER2 抗体药物偶联物对曲妥珠单抗耐药肿瘤细胞表现了良好的杀伤活性。在一些实施方案中，提供的抗 HER2 抗体药物偶联物具有优异的安全性。在一些实施方案中，提供的抗体药物偶联物如抗 HER2 抗体药物偶联物不易聚集。在一些实验中发现，采用本发明的接头结构将抗肿瘤化合物艾日布林或其衍生物与抗体或其抗原结合片段连接可以提高抗体药物偶联物的抗聚集性。

附图说明

图 1A-1F 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、DS-8201a 和曲妥珠单抗对不同 HER2 表达水平细胞的结合活性；

图 2A-2D 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、DS-8201a 和曲妥珠单抗在不同 HER2 表达水平细胞中的内吞作用；

图 3A-3G 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、以及 DS-8201a 对不同 HER2 表达水平细胞的细胞杀伤率；

图 4 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、DS-8201a 和 T-DM1 的旁观者效应；

图 5 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、以及溶媒对照对 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中小鼠肿瘤体积变化的影响；

图 6 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、以及溶媒对照对 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中小鼠体内瘤重的影响；

图 7 为不同 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物、以及溶媒对照对 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中小鼠体重变化的影响。

解释和定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件

或情况和不发生所述事件或情况。术语“任选被取代的”表示被取代或未被取代的，例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} ，是该部分具有给定范围中的整数或小数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CH}_2)_0-$ ，表示该连接基团为共价键。

当其中一个变量选自共价键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表共价键时表示该结构实际上是 A-Z。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“巯基”指-SH 基团。

术语“氨基”指- NH_2 基团。

术语“硝基”指- NO_2 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烷基氨基”指-NH-烷基。

术语“二烷基氨基”指-N(烷基) $_2$ 。

术语“烷基磺酰基”指- SO_2 -烷基。

术语“烷硫基”指-S-烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)、2-丙炔基($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1,3-丁二炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$)等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“环烯基”是指不完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为 5 至 8 元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的(但不是完全不饱和的杂芳族)并且可以以单环、桥环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、

吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子、6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O 或 S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

“衍生物”：母体化合物分子中的原子或原子团被其它原子或原子团取代形成的化合物称为母体化合物的衍生物。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本发明中所标记合成的化合物的任何原子若没有特别指定，可代表该原子的任何一种稳定的同位素。除非特别说明，当结构中某一位置被定义为 H 即氢（H-1）时，该位置仅含天然存在的同位素。同样，除非特别说明，当结构中某一位置被定义为 D 即氘（H-2）时，该位置含同位素量至少比天然存在的同位素量（0.015%）大 3340 倍（即至少含 50.1% 氘同位素），当所标记合成的化合物的结构中某一个或多个位置被定义为 D 即氘（H-2）时，该结构所示的化合物的含量可至少为 52.5%、至少为 60%、至少为 67.5%、至少为 75%、至少为 82.5%、至少为 90%、至少为 95%、至少为 97%、至少为 98.5%、至少为 99%、至少为 99.5%。本发明中所标记合成的化合物的氘代率是指标记合成的同位素含量与天然存在的同位素量的比值。本发明中所标记合成的化合物的每个指定氘原子的氘代率可至少为 3500 倍（52.5%）、至少为 4000 倍（60%）、至少为 4500 倍（67.5%）、至少为 5000 倍（75%）、至少为 5500 倍（82.5%）、至少为 6000 倍（90%）、至少为 6333.3 倍（95%）、至少为 6466.7 倍（97%）、至少为 6566.7 倍（98.5%）、至少为 6600 倍（99%）、至少为 6633.3 倍（99.5%）。本发明中的同位素体（isotopologues）是指在化学结构方面仅有同位素组成上不同的化合物。本发明中所标记合成的化合物具有相同的化学结构、仅在其分子的原子组成中同位素的变化。因此，本发明中所标记合成的在特定位置含氘化合物也同样会含非常少的该位置的氢同位素体，本发明中所标记合成的化合物中的某位置的氢同位素体的量取决于许多因素，其中包括氘代试剂（D₂O、D₂、NaBD₄、LiAlD₄ 等）的氘同位素纯度以及引入氘同位素合成方法的有效性。然而，如前所述这种某位置的氢同位素体的量总数将少于 49.9%。本发明中所标记合成的化合物中的某位置的氢同位素体的量总数将少于 47.5%、40%、32.5%、25%、17.5%、10%、5%、3%、1% 或 0.5%。

本发明中，任何未指定为氘的各原子以其天然同位素丰度存在。

术语“旁观者效应”（Bystander effect），如本文所用，指代这样的效应，其中通过可断裂或不可断裂接头偶联至抗体或其抗原结合片段的细胞毒药物在从抗体或其抗原结合片段释放后有能力扩散穿过细胞膜，并从而引起对相邻细胞的杀伤。扩散穿过细胞膜的能力与细胞毒药物或细胞毒药物和接头的组合的疏水性有关。此类细胞毒药物可以例如是艾日布林或 MMAE。尤其是在具有异质靶表达的肿瘤和其中抗体穿透可能受限的实体瘤中，旁观者效应可能是期望的。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或药物组合物进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括但不限于：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退；

(iv) 降低疾病或疾病状态的任何直接或间接病理学后果。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物或药物组合物的量可根据一些因素而变化，例如取决于该化合物或药物组合物及其在个体中引发所需应答的能力，疾病状态及其严重性，给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄、性别和体重。有效量也可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本发明内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“溶剂化物”是指化合物与溶剂分子缔合形成的物质。

术语“抗体”以其最广义使用，特别涵盖完整的单克隆抗体、多克隆抗体、至少由两种完整抗体所形成的多特异性抗体（例如双特异性抗体）、多功能抗体以及抗体片段，只要它们具有所需的生物学活性。

术语“人源化抗体”是指一种抗体，包含来源于非人源抗体的 CDR 区，并且该抗体分子的其它部分来源于一种或多种人抗体。

术语“突变体”用于指包含如下从肽的氨基酸序列衍生出的氨基酸序列的肽：用不同于原始肽的氨基酸置换一个或两个或更多个氨基酸，缺失一个或两个或更多个野生型氨基酸，插入在野生型中不存在的一个或两个或更多个氨基酸，和/或将在野生型中不存在的氨基酸添加至野生型的氨基端（N 端）和/或羧基端（C 端）（被统称为“突变”）。在本发明中，“插入”也可以被包括在“添加”中。

术语“CDR”（互补决定区），也称为“高变区”，是指在序列上高度可变和/或形成结构限定的环的抗体可变结构域的每个区域。天然四链抗体通常包含六个 CDR，三个在重链可变区中，三个在轻链可变区中。

术语“可变区”是指抗体的轻链或重链的 N 端结构域限定的约 100 至 110 个或更多个氨基酸的主要负责抗原识别的结构域。术语轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）分别指这些轻链和重链结构域。

术语“Fab”是指含有轻链的恒定结构域（CL）和重链的第一恒定结构域（CH1）连同分别在轻链和重链上的可变结构域 VL（轻链可变区）和 VH（重链可变区）。可变结构域包含参与抗原结合的互补决定区（CDR）。

术语“scFv”包括抗体的 VH 和 VL 结构域，其中这些结构域存在于单一多肽链中。在一些实施方案中，scFv 还包含介于 VH 和 VL 结构域之间的多肽接头，其使得 scFv 能够形成抗原结合所需的结构。

术语“ECD”为胞外结构域。HER2 的胞外结构域包括四个结构域，分别为 ECD1、ECD2、ECD3 和 ECD4。

术语“抗体部分”是指抗体药物偶联物中的抗体部分。在某些特定的方案中，其与中间接头部分通过特定官能团连接，该抗体部分可以与抗原特异性结合。

术语“接头部分”是指抗体药物偶联物中将抗体部分与细胞毒药物部分相连接的部分，可以是可切割的或者不可切割的，可切割接头可以在靶细胞内断裂，从而释放细胞毒药物。

术语“细胞毒药物部分”是指抗体药物偶联物中的细胞毒药物部分。在某些特定的方案中，其与中间接头部分通过官能团连接，在肿瘤细胞内，会游离出细胞毒药物分子，从而发挥抗肿瘤效果。

术语“曲妥珠单抗”通用名 Trastuzumab，是一种重组的人源化单克隆抗体，选择性地作用于人表皮生长因子受体-2（HER2）的 ECD4，可以用于治疗 HER2 阳性的癌症，其一个实例是以商品名 HERCEPTIN®

上市的治疗性单克隆抗体产品。

术语“HER2”是 EGFR 家族的第二个成员，具有酪氨酸激酶活性，其中 HER2 表达水平可以按照免疫组织化学检测法进行检测，HER2 阳性指 IHC3+，HER2 阴性指 IHC1+/0，对于 IHC2+的情况应该再进行 ISH 检测以进一步明确。

术语“三阴性乳腺癌”是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达都为阴性的乳腺癌。

术语“EC₅₀”是指有效浓度，该浓度引起抗原结合构建体的 50%最大应答。EC₅₀ 可以通过 ELISA 或 FACS 分析或本领域已知的任何其它方法进行测量。

术语“同一性”，也称一致性。氨基酸序列的“同一性百分数(%)”是指将待比对序列与本文中所示的具体氨基酸序列进行比对并且如有必要的话为达到最大序列同一性百分数而引入空位后，并且不考虑任何保守置换作为序列同一性的一部分时，待比对序列中与本文中所示的具体氨基酸序列的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分数。同一性的氨基酸序列比对可以采用本领域范围内的多种方式进行，例如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可决定用于比对序列的适宜参数，包括在比较序列的全长里获得最大比对需要的任何算法。

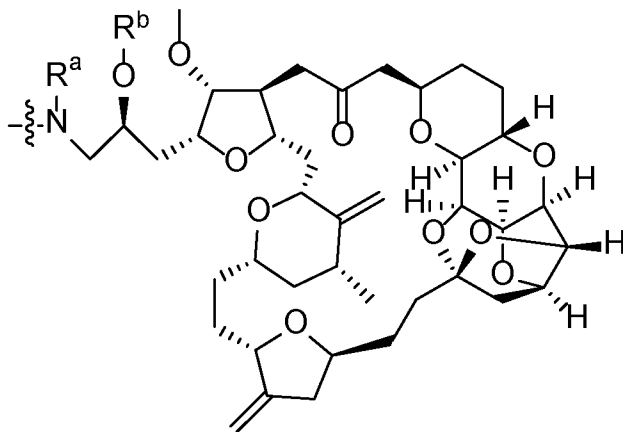
在本文中，术语“受试者”、“患者”或“主体”可互换使用。在一些实施方案中，术语“受试者”、“患者”或“主体”是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是小鼠。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是人。

如本文所用，“约”表示在本领域普通技术人员判定的对特定值可以接受的误差范围内，其部分取决于如何测量或测定该值，即测量系统的限制。例如，“约”按照本领域实践可表示 1 倍或超过 1 倍标准偏差以内。或者，“约”可以表示多至 ±5% 的范围，例如在所给定的具体数值范围 ±2% 范围内、±1% 范围内或 ±0.5% 范围内波动。当本申请或发明申请专利范围中给出特定值时，除非另有说明，“约”的含义应认为是在该特定值的可接受的误差范围内。在本文中，除非另有说明，步骤参数或条件的值默认均由“约”修饰。

具体实施方式

本发明还提供了以下一些具体的实施方案，但本发明的保护范围不限于此：

实施方案 1. 一种具有通式 Ab-(L-U)_n 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 Ab 表示抗体部分，L 表示接头部分，U 表示细胞毒药物部分，n 为选自 1 至 10 的整数或小数，其中，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIa 所示的结构：



IIa,

其中，

R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

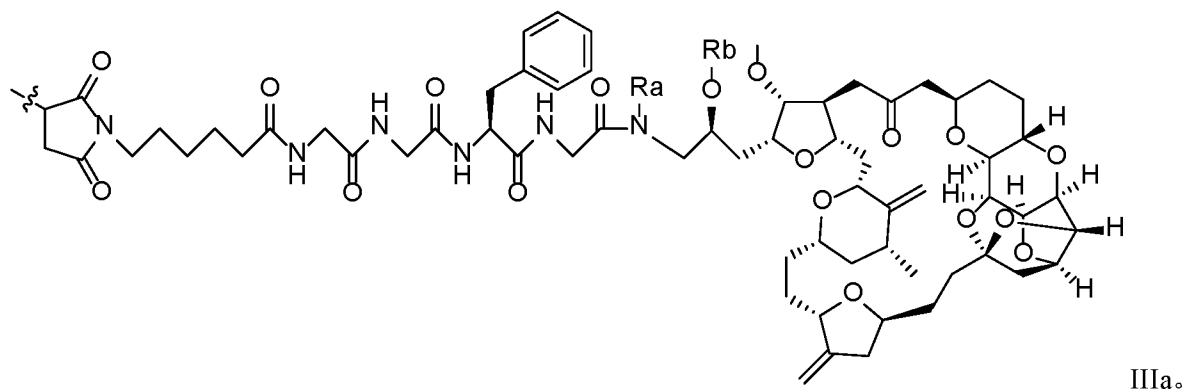
R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

或者，

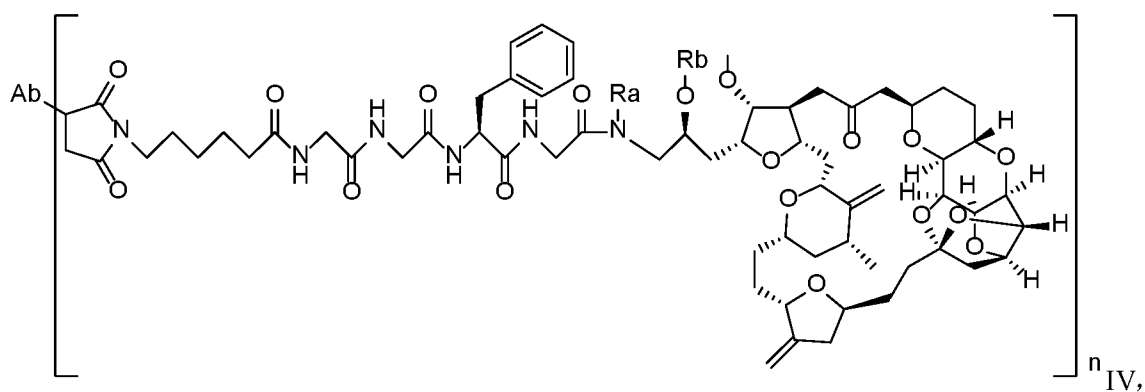
R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。

实施方案 2. 根据实施方案 1 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述

抗体药物偶联物包含以下式 IIIa 所示的结构：



实施方案 3. 根据实施方案 1 或 2 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物为以下式 IV 所示结构：



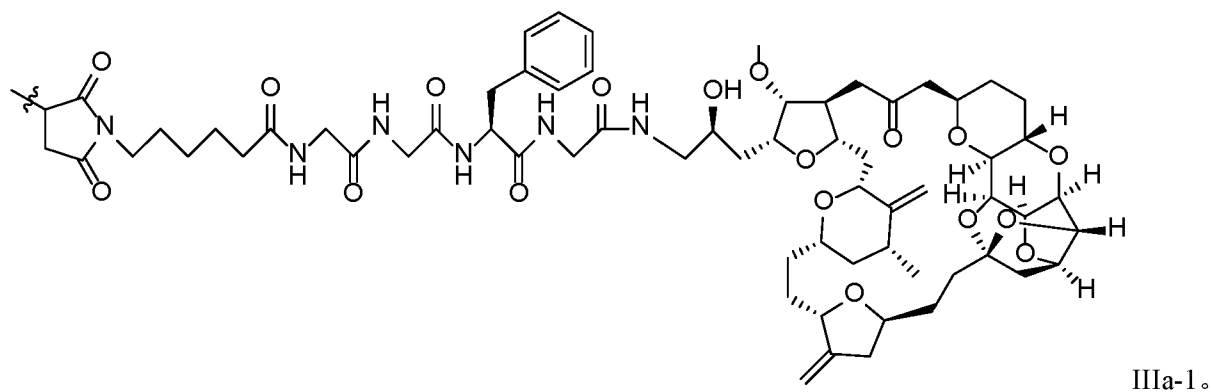
其中，

Ab 表示抗体部分，

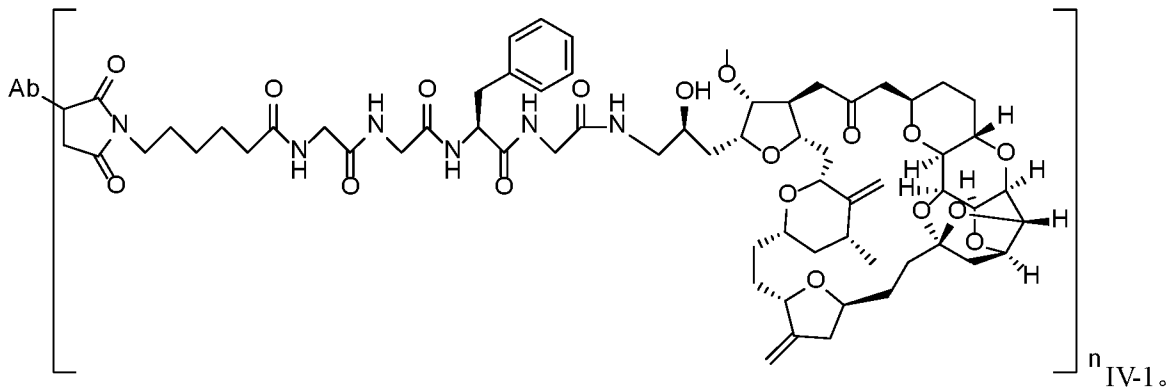
n 为选自 1-10 的整数或小数。

实施方案 4. 根据实施方案 1-3 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中， R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。

实施方案 5. 根据实施方案 1 或 2 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIIa-1 所示的结构：



实施方案 6. 根据实施方案 3 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物为以下式 IV-1 所示结构：



实施方案 7. 根据实施方案 1-6 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 n 为 2-4.5、2.2-4.5、2.2-2.7、2.5-4.5、2.7-4.5、3.3-4.5、3.4-4.5、3.5-4.5、3.9-4.5、3.3-4、3.3-3.9、3.4-3.9、7-8、7-7.5、7-7.8、7.1-7.5、7.1-7.8、7.5-7.8、或 7.5-8。

实施方案 8. 根据实施方案 7 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 n 为约 2.2、约 2.7、约 3.3、约 3.4、约 3.9、约 4、约 7、约 7.1、约 7.5、约 7.8 或约 8。

实施方案 9. 根据实施方案 1-8 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 Ab 为抗 HER2 抗体或其抗原结合片段。

实施方案 10. 根据实施方案 9 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1，包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2，包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3，包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1，包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2 和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案 11. 根据实施方案 10 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列；或所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列，所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列。

实施方案 12. 根据实施方案 10 或 11 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，所述重链包含与 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列，所述轻链包含与 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。

实施方案 13. 根据实施方案 9 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体为曲妥珠单抗。

实施方案 14. 根据实施方案 9-13 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物展现出下述性质中的一种或多种的组合：

- (a) 结合 HER2；
- (b) 阻断 HER2 与配体的结合；
- (c) 在表达 HER2 的细胞中显示内吞作用；
- (d) 对表达 HER2 的肿瘤细胞具有杀伤活性；
- (e) 具有旁观者效应。

实施方案 15. 一种药物组合物，其包含实施方案 1-14 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物；任选地，所述药物组合物还包括可药用载体。

实施方案 16. 实施方案 1-14 任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者实施方案 15 所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途；优选地，所述癌症为 HER2 阳性癌症；优选地，所述癌症为胆道癌、癌肉瘤、食管癌、胃食管结合部癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、头颈

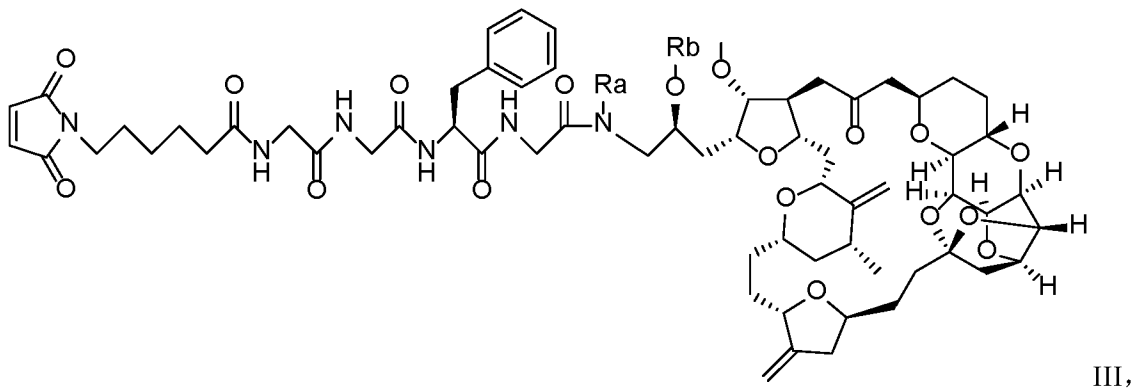
癌、结直肠癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌、黑色素瘤、咽癌、口腔癌、皮肤癌、肺癌、尿道癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、子宫癌、唾液腺癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤或骨髓瘤。

实施方案 17. 一种治疗癌症的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效量的实施方案 1-14 任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者实施方案 15 所述的药物组合物；优选地，所述癌症为 HER2 阳性癌症。

实施方案 18. 根据实施方案 17 所述的方法，所述方法包括使肿瘤细胞与所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者所述药物组合物接触，从而杀伤肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长。

实施方案 19. 根据实施方案 17 或 18 所述的方法，其中所述癌症为胆道癌、癌肉瘤、食管癌、胃食管结合部癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌、黑色素瘤、咽癌、口腔癌、皮肤癌、肺癌、尿道癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、子宫癌、唾液腺癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤或骨髓瘤。

实施方案 20. 一种具有式 III 所示结构的接头-药物中间体化合物：



其中，

R^a选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

R^b选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基；

或者 R^a与 R^b与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。

实施方案 21. 根据实施方案 20 所述的接头-药物中间体化合物，其中，R^a与 R^b各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的试剂通常是市售的，无需进一步纯化即可使用。

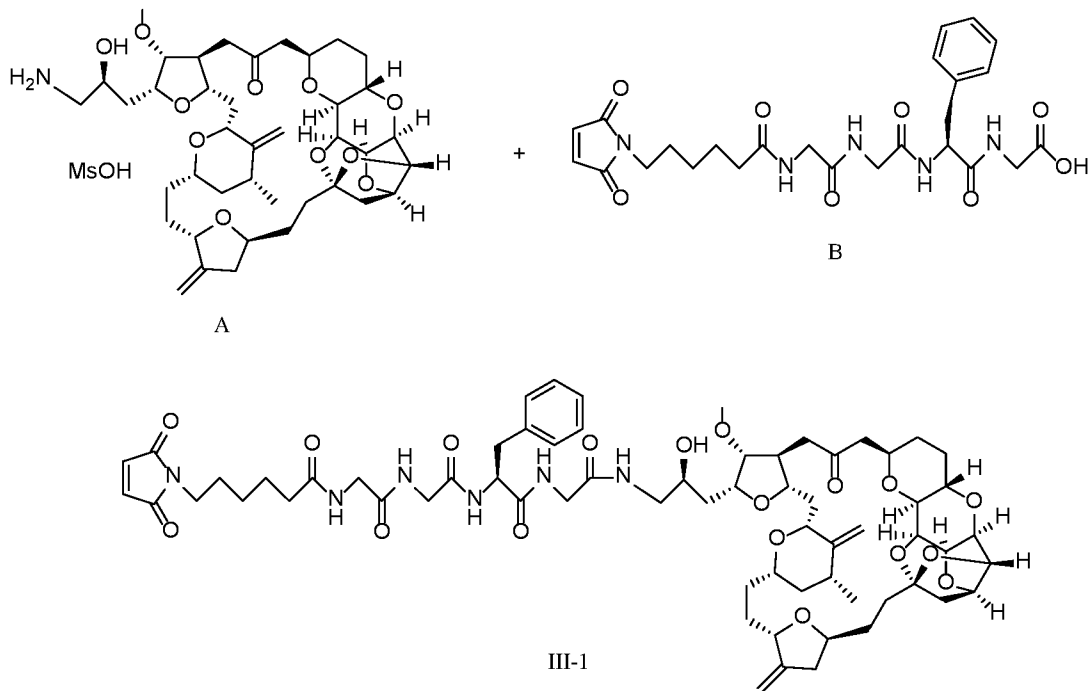
本申请实施例中采用的曲妥珠单抗(Trastuzumab)按照抗体的常规方法进行制备，先进行表达载体(包括例如 CN107001463A 披露的 pcDNA3.1 载体、CN109422811A 披露的 pCHO1.0 载体等)构建，转染 CHO 宿主细胞之后进行表达，并采用多步层析的方法进行纯化；曲妥珠单抗重链和轻链的氨基酸序列分别如 SEQ ID NO:9 和 10 所示。DS-8201a 为第一三共株式会社市售 ADC 药物 Enhertu 的活性成分，其结构和合成参见专利公开 WO2022033578A1 中实施例 15 的 Trastuzumab-DXD；T-DMI 为曲妥珠单抗-美坦新偶联物，商品名 Kadcyla®。

本申请实施例中涉及的细胞及其来源如下表所示：

细胞	来源
NCI-N87	中国科学院细胞库
BT474	中科院
SKBR3	中美冠科
SK-OV3	中国科学院细胞库

JIMT-1	ATCC
Capan1	北纳生物
MCF-7	中国科学院细胞库
KYSE410	雅吉生物
MDA-MB-468	北纳生物

实施例 1 化合物 III-1 的制备



称取 100 mg 化合物 A (0.12 mmol) 和 75 mg 化合物 B (0.145 mmol) 加入到 20 mL 反应管中 (化合物 A 的 CAS 号为 2413428-36-9, 化合物 B 的 CAS 号为 441045-17-6), 加入 2 mL N,N-二甲基甲酰胺, 降温到 0°C, 加入 70 mg 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (0.18 mmol) 与 49 mg N,N-二异丙基乙胺 (0.36 mmol), 0°C 下反应 1 h, 经制备液相纯化得到化合物 III-1 (MC-GGFG-Eribulin, 或称为 MC-GGFG-艾日布林) 约 70 mg。经 ESI-MS 分析, 化合物 III-1 的 $m/z=1241.72[M+H]^+$ 。化合物 III-1 的氢谱如下:

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.22 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.02 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 38.9$ Hz, 2H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 8H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 5H), 2.15-2.05 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.23-1.12 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H).

实施例 2 抗体药物偶联物的制备

试剂:

溶液 A: pH 7.4 PBS 缓冲液

溶液 B: 10 mM TCEP (三(2-羧基乙基)膦盐酸盐) 水溶液

溶液 C: DMSO

溶液 D: 组氨酸缓冲液 (含 L-组氨酸 0.89 mg/mL 和盐酸 L-组氨酸一水合物 4.04 mg/mL)

溶液 E: 700 mg/mL 蔗糖溶液 (用溶液 D 配制)

溶液 F: 20 mg/mL 吐温 80 (用溶液 D 配制)

实验流程:

1、抗体置换

- 将 30 KD 的超滤离心管用溶液 A 充分润湿
- 将抗体置换到溶液 A 中
- 加入适量溶液 A 调节抗体浓度

2、抗体还原

- 计算抗体摩尔量，记为 N1
- 向抗体溶液中加入适量溶液 B，使反应体系 TCEP 摩尔量为 N2
- 铝箔包扎，置于旋转培养仪上低速（20 rpm）震荡，37°C 避光反应 1 h

3、偶联

- 取适量 linker-payload，用 DMSO 溶解，终浓度为 10 mg/mL
- 向抗体溶液中加入 DMSO，使浓度为 5%，再加入适量 linker-payload 溶液，使摩尔量为 N3
- 铝箔包扎，置于旋转培养仪上低速（20 rpm）震荡，22°C 避光反应 1.5 h

4、偶联终止

- 用溶液 D 将超滤离心管润湿
- 将抗体置换至溶液 D 中，加入适量溶液 E、F，-80°C 冻存

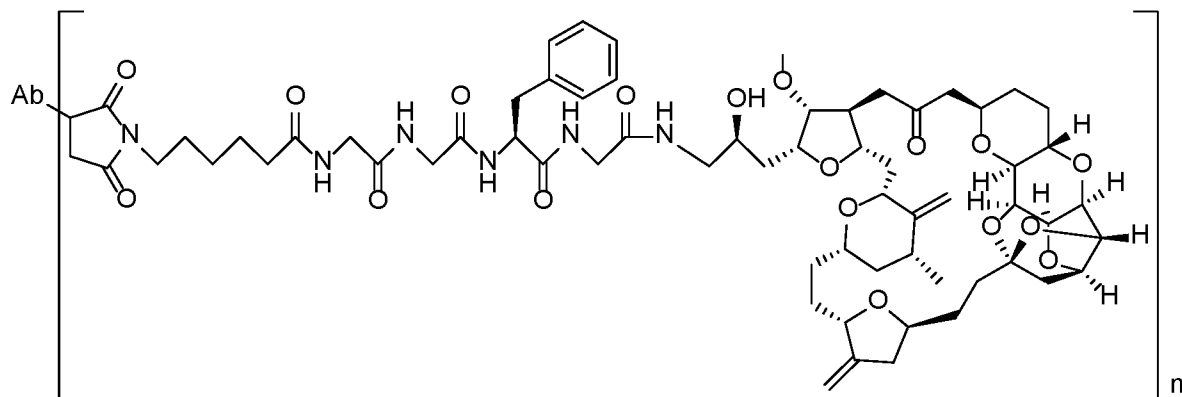
抗体药物偶联物的 DAR 值（每一分子抗体的药物平均连接数）测定

采用 LC-MS 方法测定 DAR 值。取 50 μg ADC 样品，加入 1 μL 糖苷酶 PNGaseF（瑞安生物，中国），在 37°C 孵育 20 小时。实验中的质谱仪为高分辨的 Xevo G2-XS（Waters，美国）。将样品浓度调至 5 μM ，采用直接进样法，采集正离子模式下的质谱数据。采集的非变性质谱数据采用软件 UNIFI 1.8.2.169（Waters，美国）进行分析处理。

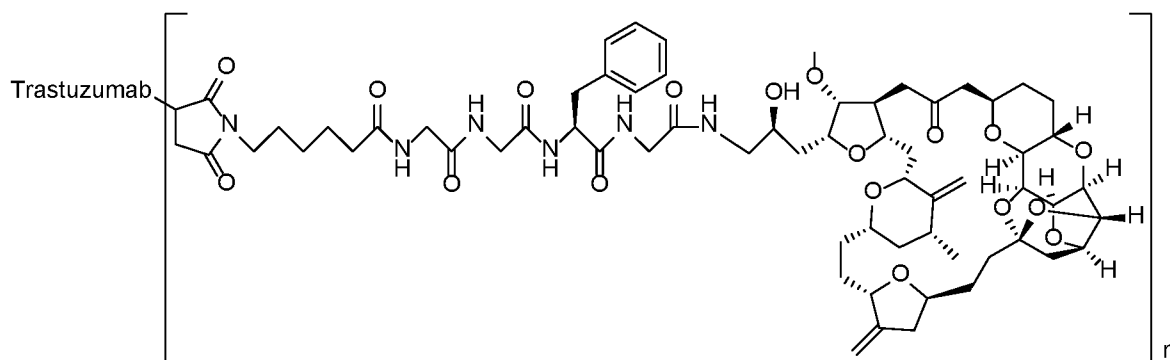
抗体药物偶联物的蛋白浓度测定

采用 lowry 法检测蛋白浓度。用酶标仪测定样品在 OD₆₅₀ 波长的吸光度值，拟合标准曲线，将样品吸光度值带入标准曲线，计算蛋白浓度。

通过以上方法制备式 IV-1 的抗体药物偶联物（包括 IV-1(Trastuzumab)）以及式 IV 系列的其他抗体药物偶联物：



IV-1



IV-1(Trastuzumab)

分别制备得到样品 1: DAR=3.3、蛋白浓度=3.94 mg/mL 和样品 2: DAR=7.0、蛋白浓度=3.91 mg/mL。

实施例 3 小分子细胞毒化合物以及抗体药物偶联物的细胞活性

将小分子细胞毒化合物使用培养基稀释至 35000 ng/mL-0.0896 ng/mL, 共 9 个浓度。取对数生长期肿瘤细胞, 调整密度至 1×10^5 cells/mL 进行铺板, 每孔加入 100 μ L, 并设置无细胞空白孔作为对照。加入上述梯度稀释的样品, 每孔 50 μ L。于 37°C、5% CO₂ 二氧化碳培养箱中培养 5 天。弃掉培养液, 加入 CCK-8 (日本同仁化学, 货号: CK04) 工作液, 每孔 100 μ L, 孵育显色 4-5 小时后置于酶标仪中 (厂家 Thermo, 型号: VarioskanFlash), 以 630 nm 为参比波长, 读取并记录波长 450 nm 下孔板的吸光度值。计算肿瘤细胞增殖抑制率。

将抗体药物偶联物使用培养基稀释至 5000 ng/mL-0.0128 ng/mL, 共 9 个浓度。取对数生长期肿瘤细胞, 调整密度至 2×10^4 cells/mL 进行铺板, 每孔加入 100 μ L, 并设置无细胞空白孔作为对照。加入上述梯度稀释的样品, 每孔 50 μ L。于 37°C、5% CO₂ 二氧化碳培养箱中培养。弃掉培养液, 加入 CTG 检测液 (Promega, 货号: G7572), 每孔 100 μ L, 孵育显色 10 min 后置于多功能读板 (厂家 Thermo, 型号: VarioskanFlash), 读取化学发光值。计算肿瘤细胞增殖抑制率。

IV-1(Trastuzumab)细胞活性:

细胞系	EC ₅₀ (nM)	
	DAR=3.3	DAR=7.0
NCI-N87	0.025	0.016
JIMT-1	0.05	0.04
SKBR3	0.01	0.005

实施例 4 抗体药物偶联物的制备

试剂:

溶液 G: 组氨酸/盐酸组氨酸缓冲液 (L-组氨酸 1.43 mg/mL、盐酸 L-组氨酸一水合物 2.27 mg/mL);

溶液 H: 10 mM TCEP (三(2-羧基乙基)膦盐酸盐) 水溶液;

溶液 I: DMSO (二甲基亚砜);

溶液 J: 500 mg/mL 蔗糖溶液 (用溶液 G 配制);

溶液 K: 30 mg/mL 吐温 80 (用溶液 G 配制);

溶液 L: 10% DMSO 的溶液 G;

溶液 M: 0.3 M Na₂HPO₄;

抗体: 曲妥珠单抗;

linker-payload (接头-药物中间体化合物): 实施例 1 中式 III-1 所示结构的化合物 MC-GGFG-艾日布林。

(1) 按照如下实验流程制备 DAR 为 2.2-2.7 或 7.1-7.5 的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物, 分别命名为曲妥珠单抗-艾日布林-D2 和曲妥珠单抗-艾日布林-D8:

实验流程:

1、抗体置换:

将 30 KD 的超滤离心管用溶液 G 充分润湿, 将抗体置换到溶液 G 中, 加入适量溶液 G 调节抗体浓度为 10 mg/mL; 之后加入适量溶液 M 调节抗体溶液的 pH 约为 7.0。

2、抗体还原:

计算抗体摩尔量, 记为 N1; 向抗体溶液中加入适量溶液 H, 使反应体系 TCEP 摩尔量为 N2; 将获得的混合物于 37°C 避光振荡 1 h, 从而抗体二硫键被还原, 获得反应溶液 1。

3、抗体与接头-药物中间体化合物的偶联:

取适量 linker-payload, 用 50% 丙酮水溶液溶解, 终浓度为 10 mg/mL; 向反应溶液 1 中加入溶液 I (溶液 I: 反应溶液 1 (v/v) = 1:10), 混匀, 再加入适量的上述用丙酮水溶液溶解的 linker-payload 溶液, 使 linker-payload 的摩尔量为 N3; 反应混合物于 22°C 避光振荡 1 h, 获得反应溶液 2。

4、偶联反应的终止:

用溶液 L 将超滤离心管润湿; 先后用 20 倍体积的溶液 L 和 20 倍体积的溶液 G 来超滤反应溶液 2, 加

入适量溶液 J、K，-80℃冻存。

其中，实验条件及组别如下表 1-1 所示。

表 1-1 实验条件及组别

ADC	抗体	linker-payload	N1:N2	N1:N3
曲妥珠单抗-艾日布林-D2	曲妥珠单抗	MC-GGFG-艾日布林	1:2	1:3
曲妥珠单抗-艾日布林-D8	曲妥珠单抗	MC-GGFG-艾日布林	1:8.5	1:10.5

(2) 按照如下实验流程制备 DAR 为 3.4-3.9 的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物，命名为曲妥珠单抗-艾日布林-D4：

实验流程：

1、抗体置换：

将 30 KD 的超滤离心管用溶液 G 充分润湿，将抗体置换到溶液 G 中，加入适量溶液 G 调节抗体浓度为 10 mg/mL；之后加入适量溶液 M 调节抗体溶液的 pH 约为 7.0。

2、抗体还原：

计算抗体摩尔量，记为 N1；向抗体溶液中加入适量溶液 H，使反应体系 TCEP 摩尔量为 N2；将获得的混合物于 5-10℃避光反应 6 h，从而抗体二硫键被还原，获得反应溶液 3。

3、抗体与接头-药物中间体化合物的偶联：

取适量 linker-payload，用 50%丙酮水溶液溶解，终浓度为 10 mg/mL；向反应溶液 3 中加入适量的上述用丙酮水溶液溶解的 linker-payload 溶液，使 linker-payload 的摩尔量为 N3；反应混合物于 5-10℃避光反应 40 min，获得反应溶液 4。

4、偶联反应的终止：

用溶液 L 将超滤离心管润湿；先后用 20 倍体积的溶液 L 和 20 倍体积的溶液 G 来超滤反应溶液 4，加入适量溶液 J、K，-80℃冻存。

其中，实验条件及组别如下表 1-2 所示。

表 1-2 实验条件及组别

ADC	抗体	linker-payload	N1:N2	N1:N3
曲妥珠单抗-艾日布林-D4	曲妥珠单抗	MC-GGFG-艾日布林	1:2.58	1:5.1

实施例 5 抗体药物偶联物的 DAR 值测定

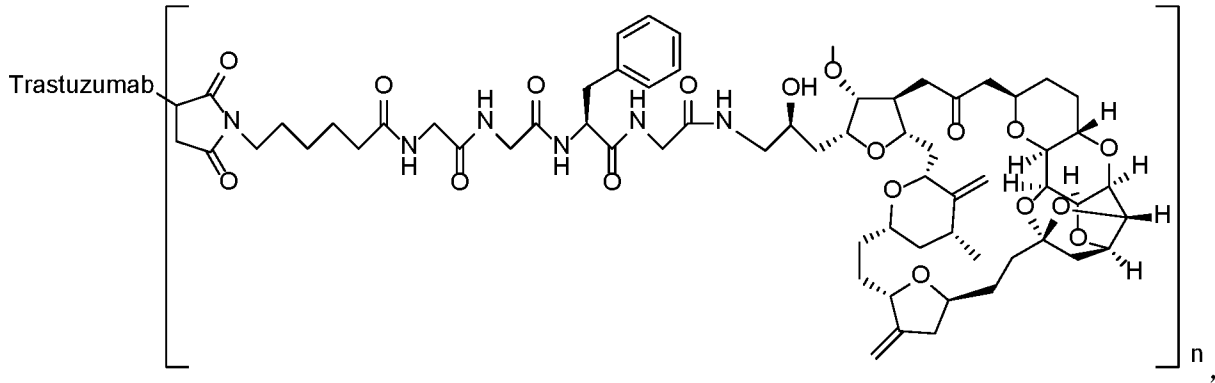
采用键合丁基的无孔聚苯乙烯/二乙烯苯 (PS/DVB) 填料对上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物各组分进行分离，利用中性高盐流动相提高蛋白分子的疏水性质，从而和色谱柱中疏水的键相相结合，而后通过逐步降低盐浓度，并逐步增大异丙醇的比例洗脱物质，疏水性小的组分先洗脱，疏水性大的组分后洗脱。

色谱柱规格为 Sepax HIC-Butyl、4.6 × 100 mm、5 μm，柱温 25℃。流动相 A 为 10 mM 磷酸盐缓冲液-1.5 M 硫酸铵，pH 7.0（称取无水磷酸氢二钠 1.42 g、硫酸铵 198.21 g，加入约 800 mL 超纯水，搅拌至充分溶解后，用磷酸调节至 pH 7.0±0.1，定容至 1 L，混匀后经 0.22 μm 滤膜过滤）。流动相 B 为 10 mM 磷酸盐缓冲液，pH 7.0（称取无水磷酸氢二钠 1.42 g，加入约 800 mL 超纯水，搅拌至充分溶解后，用磷酸调节至 pH 7.0±0.1，定容至 1 L，混匀后经 0.22 μm 滤膜过滤）。流动相 C 为 100%异丙醇。流速为 0.5 mL/min，梯度洗脱 30 min，流动相参数为：0-15 min 由 75%流动相 A 加 25%流动相 B 升至 75%流动相 B 加 25%流动相 C，15-20 min 为 75%流动相 B 加 25%流动相 C，20-30 min 为 75%流动相 A 加 25%流动相 B)。用第 0 min 初始流动相将曲妥珠单抗-艾日布林偶联物稀释 1 倍作为供试品溶液，根据曲妥珠单抗-艾日布林偶联物浓度调整进样体积进样 50 μg 蛋白，在 280 nm 波长处检测吸光度值。

数据处理，采用面积归一化法对结果进行定量分析。分别计算含有 0、1、2、3、4、5、6、7 和 8 个细胞毒药物的 ADC 的峰面积百分比，并计算 DAR 值结果。计算公式为：DAR 值=(含有 0 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×0+含有 1 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×1+含有 2 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×2+含有 3 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×3+含有 4 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×4+含有 5 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×5+含有 6 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比×6+含有 7 个细胞

毒药物的 ADC 峰面积百分比 $\times 7$ +含有 8 个细胞毒药物的 ADC 峰面积百分比 $\times 8$)/100%。

通过实施例 4 和实施例 5 的方法制备并测定曲妥珠单抗-艾日布林偶联物，其具有如下结构：



其中，曲妥珠单抗-艾日布林-D2，其测得的 DAR 值为 2.2-2.7；曲妥珠单抗-艾日布林-D4，其测得的 DAR 值为 3.4-3.9；曲妥珠单抗-艾日布林-D8，其测得的 DAR 值为 7.1-7.5。

实施例 6 抗体药物偶联物的聚集体验证

采用凝胶色谱柱对上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物各组分进行分离。利用添加 10% 异丙醇的中性 pH 缓冲液作为流动相进行洗脱，各组分按照分子量由大到小的顺序依次被洗出。色谱柱为 ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Column 200Å、1.7 μm、4.6 × 300 mm 规格的凝胶色谱柱，柱温 25°C。流动相为 50 mM 磷酸盐缓冲液-200 mM 氯化钠-10%异丙醇，pH 7.0（称取十二水合磷酸氢二钠 12.53 g、二水合磷酸二氢钠 2.33 g、氯化钠 11.69 g，加入约 800 mL 超纯水，搅拌至充分溶解，加超纯水至 1000 mL 备用，取异丙醇 100 mL 加上述溶液至 1000 mL，混匀后经 0.22 μm 滤膜过滤）。精密取 20 μg 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物注入液相色谱仪，在 280 nm 波长处检测。流速为 0.3 mL/min，等度洗脱 15 min。

数据处理，采用面积归一化法对结果进行定量分析。分别计算聚集体、免疫球蛋白单体和低分子量杂质的峰面积百分比，其中主峰前为聚集体，主峰为免疫球蛋白单体，主峰后为低分子量杂质。曲妥珠单抗-艾日布林偶联物的单体、聚集体及低分子量杂质含量比例见表 2。

表 2 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物的单体、聚集体及低分子量杂质含量

名称	曲妥珠单抗-艾日布林-D2	曲妥珠单抗-艾日布林-D4	曲妥珠单抗-艾日布林-D8
聚集体	3.62%	2.6%	0%
单体	96.01%	97.25%	99.61%
低分子片段	0.37%	0.15%	0.38%

实施例 7 抗体药物偶联物的细胞结合活性

基于 FACS 的方法，以 DS-8201a 和曲妥珠单抗作为对照，分析上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物与不同 HER2 表达水平细胞的结合活性，包括 HER2 高表达水平的 NCI-N87、BT474 细胞，HER2 中表达水平的 JIMT-1、Capan1 细胞，HER2 低表达水平的 MCF-7 细胞以及 HER2 阴性的 MDA-MB-468 细胞。

将 1×10^5 个细胞加入到 96 孔细胞培养板的各孔中，曲妥珠单抗-艾日布林偶联物以 135.14 nM 起始浓度，5 倍稀释、9 个浓度梯度，稀释于 FACS buffer（Miltenyi Biotec，货号：130-091-221）中，于 4°C 孵育 60 min 后，1000 rpm 离心 5 min，弃上清，用预冷 PBS（pH 7.4）洗涤 3 次，加入按照 1:200（v/v）稀释的羊抗人 IgG Fcγ-PE 二抗（Jackson immunoresearch，货号：109-116-170），100 μL/孔，4°C 孵育 30 min。用预冷 PBS（pH 7.4）洗涤 3 次，用 100 μL PBS（pH 7.4）重悬，然后使用流式细胞仪（Sartorius，iQUE）分析检测荧光信号。通过染色的平均荧光强度（MFI）来测量曲妥珠单抗-艾日布林偶联物和对照与上述各细胞的结合活性。使用 GraphPad Prism5 分析数据，结果如图 1A-1F 所示，计算的 EC₅₀ 在下表 3 中示出。结果表明，各 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物与 HER2 高、中、低表达水平细胞的结合活性均与曲妥珠单抗的相当，与 HER2 阴性的 MDA-MB-468 细胞无结合。

表 3 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物与不同 HER2 表达水平细胞的结合活性

	EC ₅₀ (nM)				
	BT474	NCI-N87	JIMT-1	Capn1	MCF-7
曲妥珠单抗-艾日布林-D2	1.998	1.386	0.6306	0.6691	0.3355
曲妥珠单抗-艾日布林-D4	2.095	1.799	0.5444	0.677	0.3314
曲妥珠单抗-艾日布林-D8	2.599	2.110	0.7246	0.9844	0.4101
DS-8201a	1.781	1.368	0.6082	0.6439	0.3222
曲妥珠单抗	1.668	1.033	0.5728	0.6169	0.2903

实施例 8 抗体药物偶联物的内吞实验

基于 FACS 的方法，以 DS-8201a 和曲妥珠单抗作为对照，分析上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物在不同 HER2 表达水平细胞中的内吞情况，包括 HER2 高表达水平的 SKBR3、BT474 细胞，HER2 中表达水平的 JIMT-1 细胞以及 HER2 低表达水平的 MCF-7 细胞。

调整细胞密度为 1×10^6 个/mL，50 μ L/孔加入 96 孔细胞培养板。样品准备：将曲妥珠单抗-艾日布林偶联物预稀释至浓度为 20 μ g/mL，标记为 S1，其后按 3 倍浓度梯度稀释，获得 9 个样品 S1-S9；把梯度稀释的样品溶液加到细胞培养板中，每孔加 50 μ L，4°C 孵育 30 min。孵育结束后取出 96 孔细胞培养板，置于 4°C，400 g 离心 4 min，弃上清。按照 1:200 (v/v) 稀释 pHrodo™ Green Maleimide (绿色马来酰亚胺；Invitrogen，货号：P35370) 标记的 AffiniPure Goat Anti-Human IgG, Fc γ fragment specific (羊抗人 IgG, Fc 片段特异性抗体；Jackson Immuno；货号：109-005-190)，每孔加 50 μ L 后于 4°C 孵育。30 min 后洗涤，每孔加入 50 μ L 细胞培养基，混匀后置于 37°C 内化 2 h，置于流式细胞仪 (Sartorius, iQUE)，测定 BL1 通道的荧光读值。使用 GraphPad Prism5 分析数据，结果如图 2A-2D 所示，计算的 EC₅₀ 在下表 4 中示出。结果表明，各 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物在不同 HER2 表达水平细胞中的内吞作用与曲妥珠单抗的相当。

表 4 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物在不同 HER2 表达水平细胞中的内吞作用

	EC ₅₀ (nM)			
	SKBR3	BT474	JIMT-1	MCF-7
曲妥珠单抗-艾日布林-D2	2.212	2.222	1.249	0.5142
曲妥珠单抗-艾日布林-D4	2.288	2.31	1.049	0.6494
曲妥珠单抗-艾日布林-D8	2.353	2.737	1.385	0.7373
DS-8201a	4.482	4.088	5.321	0.6001
曲妥珠单抗	2.853	3.932	1.001	0.4281

实施例 9 抗体药物偶联物的细胞杀伤活性

为检测上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物对肿瘤细胞的增殖抑制作用，以 DS-8201a 作为对照，分别用不同 HER2 表达水平的细胞进行杀伤活性检测，包括 HER2 高表达水平的 NCI-N87、BT474、SK-OV3 细胞，HER2 中表达水平的 JIMT-1、Capn1 细胞，以及 HER2 低表达水平的 MCF-7、KYSE410 细胞。

取对数生长期的细胞加入 96 孔板，100 μ L/孔，细胞密度为 1×10^4 个/mL 或 2×10^4 个/mL。37°C、5% CO₂ 贴壁过夜培养。样品准备：将曲妥珠单抗-艾日布林偶联物用含 10% FBS 的基础培养基配制成待测样品 (5 μ g/mL 起始，5 倍梯度稀释、九个梯度)。取出过夜贴壁培养的细胞，实验组加入 50 μ L/孔稀释好的待测样品，对照组加入 50 μ L/孔含 10% FBS 的基础培养基，继续培养 96 h、120 h 或 144 h 后采用 CellTiter-Glo Luminescent Cell 试剂盒 (Promega，货号：G7572) 检测，取出 96 孔板，在每孔中加入 75 μ L CTG 检测液 (Promega，货号：G7572)，震荡混匀，室温避光孵育 10 min 后每孔各吸取 180 μ L 转移至不透明白板，去除气泡，读取化学发光值，并计算杀伤率。

杀伤率 (%) = (1 - 实验组发光值/对照组发光值) $\times$ 100%。

用 Graphpad Prism5 分析处理数据，结果如图 3A-3G 所示，计算的 EC₅₀ 在下表 5 中示出。结果表明，DAR 值越大，曲妥珠单抗-艾日布林偶联物对 HER2 高、中、低表达水平细胞的杀伤活性越强，且各 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物的杀伤活性均优于 DS-8201a。

表 5 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物对不同 HER2 表达水平细胞的杀伤活性

	EC ₅₀ (nM)				
	NCI-N87	SK-OV3	BT474	Capan1	JIMT-1
曲妥珠单抗-艾日布林-D2	2.485E-02	2.768E-02	1.487E-02	3.304E+00	1.100E-01
曲妥珠单抗-艾日布林-D4	9.034E-03	2.331E-02	8.011E-03	1.393E-01	8.467E-02
曲妥珠单抗-艾日布林-D8	3.839E-03	1.636E-02	3.409E-03	5.778E-02	6.028E-02
DS-8201a	1.221E-01	7.553E-02	4.961E-01	5.398E+00	3.848E-04

实施例 10 抗体药物偶联物的旁观者效应

为检测抗体药物偶联物的旁观者效应，以 T-DM1、DS-8201a 作为对照，并设置空白对照组，使用 NCI-N87 作为阳性细胞、MDA-MB-468 作为阴性细胞，基于 FACS 的方法进行了检测。取对数生长期的 NCI-N87 和 MDA-MB-468 细胞，调整两种细胞的活细胞密度分别为 2×10^5 个/mL，每孔加入两种细胞各 1 mL 至 6 孔细胞培养板，置于 37°C、5% CO₂ 细胞培养箱中过夜培养。过夜后将上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物预稀释至 0.5 μg/mL（终浓度），按孔板顺序加入细胞板中。孵育 5d 后，取 6 孔细胞培养板细胞，胰酶消化计数，收集不同加样孔细胞，用 Running buffer（Miltenyi Biotec，货号：130-091-221）调整细胞密度至 1×10^6 个/mL，100 μL/孔加入 96 孔 V 底板。在 96 孔 V 底板中加入直标抗体 PE anti-human CD340 antibody（Biolegend，货号：324406），4°C 孵育 60 min。孵育后洗涤细胞两次，重悬于 Running buffer 溶液中，流式细胞仪（Attune® NxT）检测信号。使用 GraphPad Prism5 分析数据，结果如图 4 所示。结果表明，各 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物均具有旁观者效应，且其 DAR 值越大，对阴性细胞的杀伤活性越强。

实施例 11 抗体药物偶联物在 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中的药效学评价

通过曲妥珠单抗耐药细胞株 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠皮下移植瘤模型评价上述实施例 4 制备的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物的体内药效。

在 SPF 级雌性裸小鼠（来源：常州卡文斯实验动物有限公司）右侧腋窝皮下接种 JIMT-1 细胞， 2×10^6 个/只。待肿瘤平均体积达 100-300 mm³ 时，将动物分成 8 组，每组 6 只，具体分组和给药方案在表 6 中示出。

表 6 分组和给药方案

组别	药物	剂量 (mg/kg)	给药途径	给药频次
1	溶媒对照	N/A	尾静脉注射	单次
2	曲妥珠单抗-艾日布林-D2	1	尾静脉注射	单次
3	曲妥珠单抗-艾日布林-D2	3	尾静脉注射	单次
4	曲妥珠单抗-艾日布林-D4	1	尾静脉注射	单次
5	曲妥珠单抗-艾日布林-D4	3	尾静脉注射	单次
6	曲妥珠单抗-艾日布林-D8	1	尾静脉注射	单次
7	曲妥珠单抗-艾日布林-D8	3	尾静脉注射	单次

分组当天为 d0 天，分组后 d1 天尾静脉给药。每周测 2-3 次瘤体积，同时给小鼠称重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标包括：

肿瘤体积 TV (mm³) = $1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为长径，b 为短径。

相对肿瘤体积 RTV = TV_t / TV_0 ；其中，TV₀ 为 d0 天肿瘤体积，TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率 T/C (%) = $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ ；其中，T_{RTV} 为治疗组 RTV，C_{RTV} 为对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率：1-T/C。

抑瘤率 TGI (%) = $(1 - TW / TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重，TW₀ 为对照组瘤重。

体重变化率，WCR (%) = $(W_t - W_0) / W_0 \times 100\%$ ；其中，W₀ 为 d0 天动物体重，W_t 为每一次测量时的动物体重。

各药物对肿瘤体积、瘤重、及小鼠体重的影响见图 5-7，检测指标结果在下表 7 中示出。到 d21 天实验结束，无动物死亡，各治疗组的小鼠体重增长与模型组相当或高于模型组，药物无明显毒性作用，安全

性好。各 DAR 值的曲妥珠单抗-艾日布林偶联物均表现出较好的体内肿瘤增殖抑制活性，且存在剂量依赖性；在低剂量组中，曲妥珠单抗-艾日布林偶联物的 DAR 值越大，体内肿瘤增殖抑制活性越强。

表 7 曲妥珠单抗-艾日布林偶联物在 JIMT-1 人乳腺癌细胞裸小鼠移植瘤模型中的肿瘤抑制作用

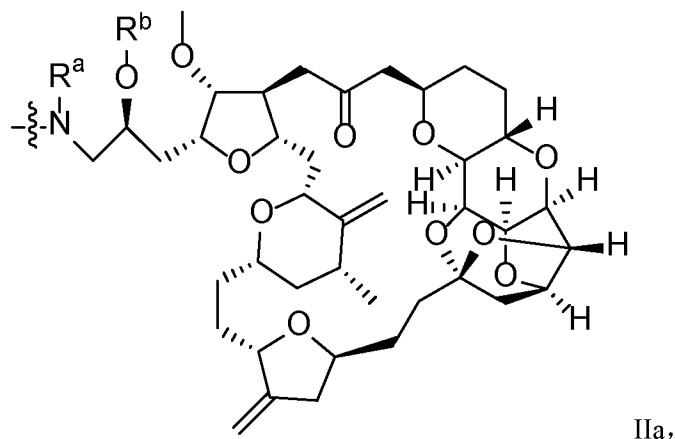
组别	肿瘤生长抑制率 1-T/C	抑瘤率 TGI
2	50.0%	48.0%
3	96.9%	96.1%
4	59.4%	57.6%
5	93.7%	93.9%
6	65.6%	67.2%
7	93.7%	93.4%

根据本发明所公开的内容，虽然根据优选实施方案对本发明的方法进行了描述，但对本领域技术人员而言，在不背离本发明的概念、精神和范围的情况下，可对在此所述的方法以及所述方法的步骤或步骤的顺序进行改变。

本文所引用的所有文献的公开内容通过引用结合于此，引用程度为，他们提供示例性的，程序上和其他的细节补充本文所述内容。

权利要求书

1. 一种具有通式 $\text{Ab}-(\text{L}-\text{U})_n$ 的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 Ab 表示抗体部分，L 表示接头部分，U 表示细胞毒药物部分，n 为选自 1 至 10 的整数或小数，其特征在于，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIa 所示的结构：



其中，

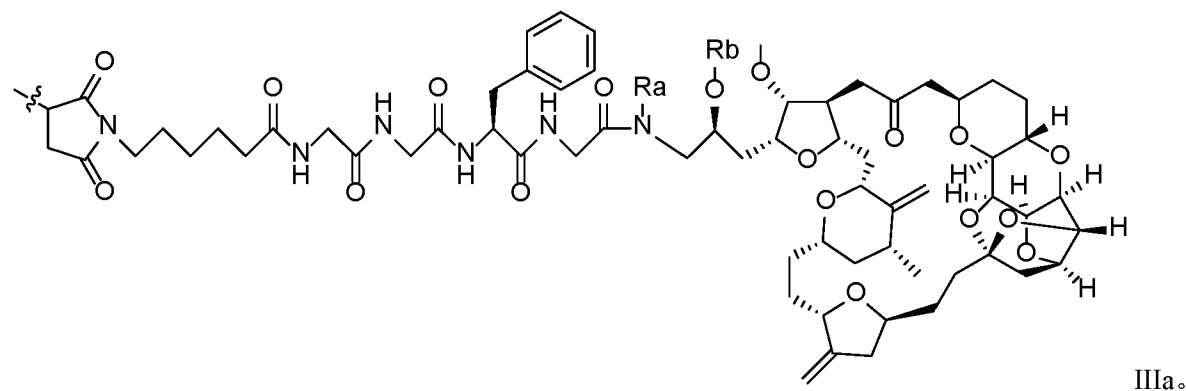
R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基；

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{3-7} 环烷基、任选被取代的 C_{3-7} 杂环基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基、任选被取代的 C_{5-12} 杂芳基；

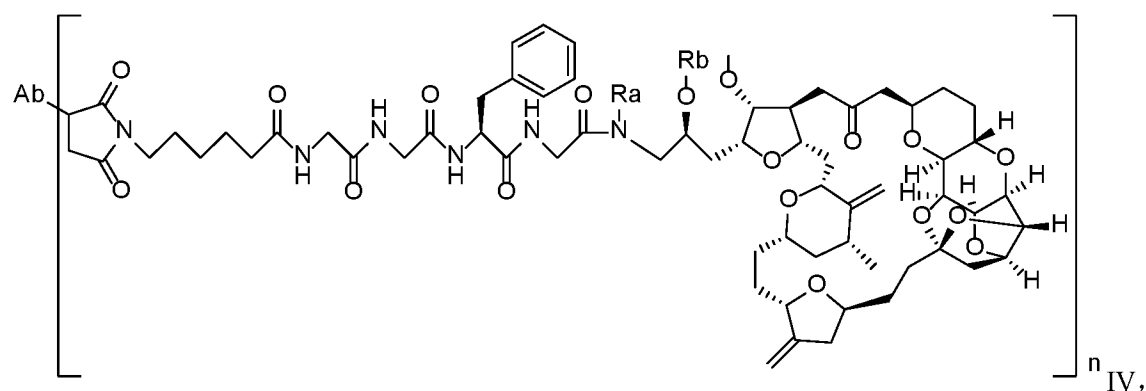
或者，

R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。

2. 根据权利要求 1 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIIa 所示的结构：



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物为以下式 IV 所示结构：

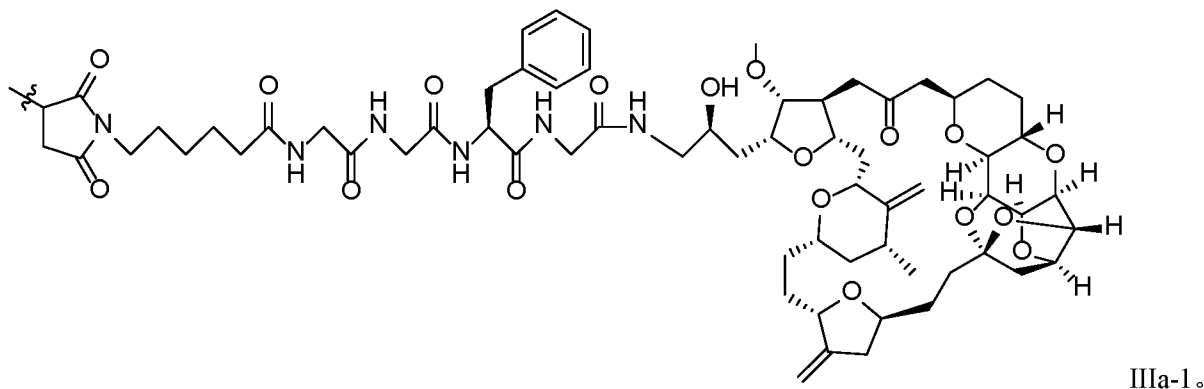


其中，

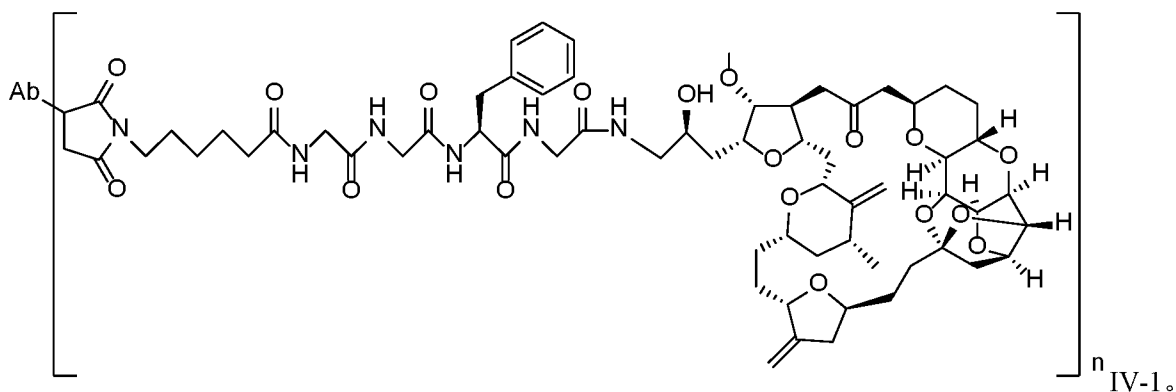
Ab 表示抗体部分，

n 为选自 1-10 的整数或小数。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中， R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物包含以下式 IIIa-1 所示的结构：

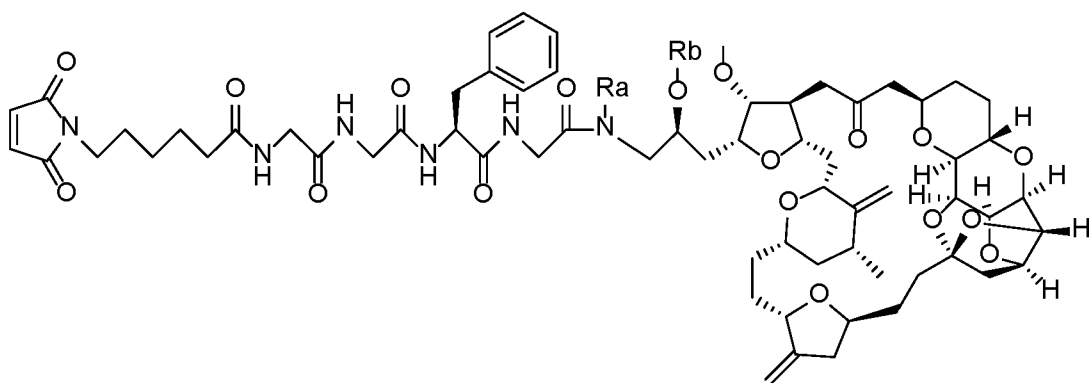


6. 根据权利要求 3 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗体药物偶联物为以下式 IV-1 所示结构：



7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 n 为 2-4.5、2.2-4.5、2.2-2.7、2.5-4.5、2.7-4.5、3.3-4.5、3.4-4.5、3.5-4.5、3.9-4.5、3.3-4、3.3-3.9、3.4-3.9、7-8、7-7.5、7-7.8、7.1-7.5、7.1-7.8、7.5-7.8、或 7.5-8。
8. 根据权利要求 7 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 n 为约 2.2、约 2.7、约 3.3、约 3.4、约 3.9、约 4、约 7、约 7.1、约 7.5、约 7.8 或约 8。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述 Ab 为抗 HER2 抗体或其抗原结合片段。
10. 根据权利要求 9 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1，包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2，包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3，包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1，包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2 和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3。
11. 根据权利要求 10 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列；或所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列，所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链, 所述重链包含与 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链包含与 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。
13. 根据权利要求 9 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 所述抗 HER2 抗体为曲妥珠单抗。
14. 根据权利要求 9-13 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物展现出下述性质中的一种或几种的组合:
 - (a) 结合 HER2;
 - (b) 阻断 HER2 与配体的结合;
 - (c) 在表达 HER2 的细胞中显示内吞作用;
 - (d) 对表达 HER2 的肿瘤细胞具有杀伤活性;
 - (e) 具有旁观者效应。
15. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-14 中任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物; 任选地, 所述药物组合物还包括可药用载体。
16. 权利要求 1-14 任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者权利要求 15 所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途; 优选地, 所述癌症为 HER2 阳性癌症; 优选地, 所述癌症为胆道癌、癌肉瘤、食管癌、胃食管结合部癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌、黑色素瘤、咽癌、口腔癌、皮肤癌、肺癌、尿道癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、子宫癌、唾液腺癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤或骨髓瘤。
17. 一种治疗癌症的方法, 其包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1-14 任一项所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者权利要求 15 所述的药物组合物; 优选地, 所述癌症为 HER2 阳性癌症; 优选地, 所述癌症为胆道癌、癌肉瘤、食管癌、胃食管结合部癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌、黑色素瘤、咽癌、口腔癌、皮肤癌、肺癌、尿道癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、子宫癌、唾液腺癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤或骨髓瘤。
18. 根据权利要求 17 所述的方法, 所述方法包括使肿瘤细胞与所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或者所述药物组合物接触, 从而杀伤肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞生长。
19. 一种具有式 III 所示结构的接头-药物中间体化合物:



III,

其中,

R^a 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基;

R^b 选自氢原子、氘原子、任选被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 环烷基、任选被取代的 C₃₋₇ 杂环基、任选被取代的 C₆₋₁₀ 芳基、任选被取代的 C₅₋₁₂ 杂芳基;

或者 R^a 与 R^b 与其相连接的原子一起形成任选被取代的 5 至 8 元的杂环基。

20. 根据权利要求 19 所述的接头-药物中间体化合物，其特征在于， R^a 与 R^b 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。

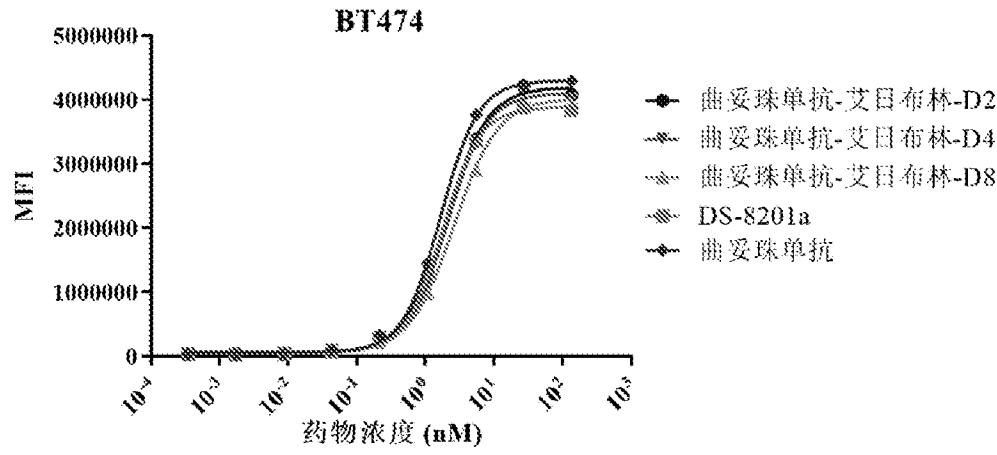


图 1A

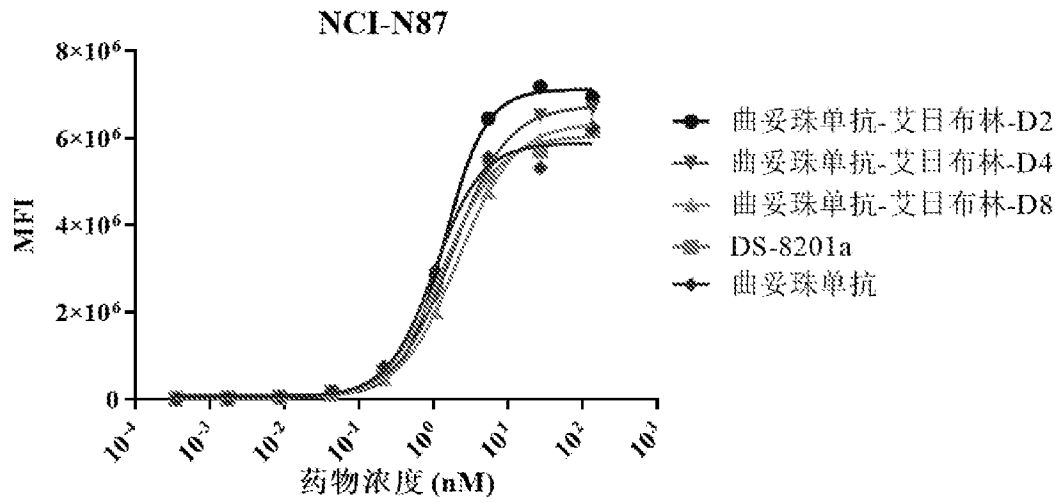


图 1B

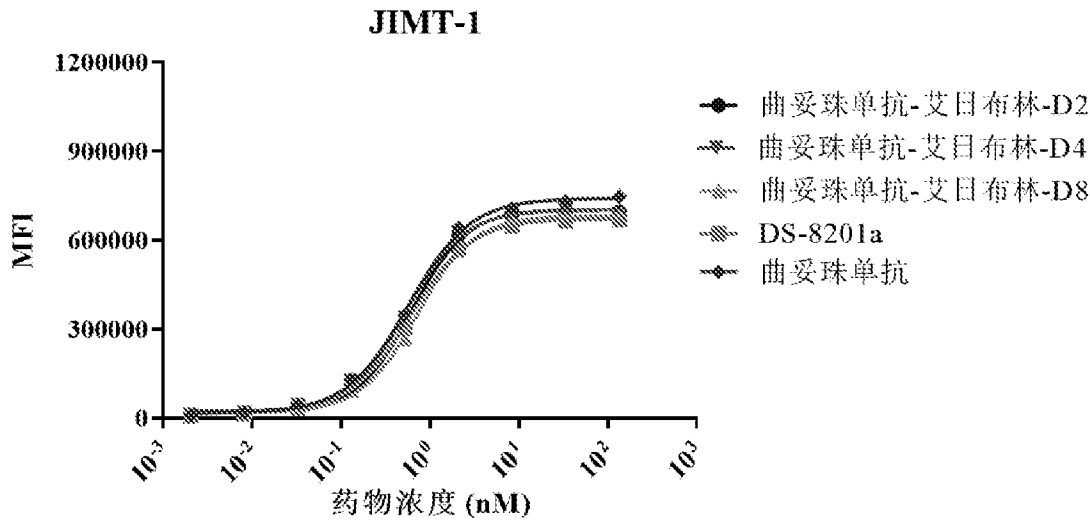


图 1C

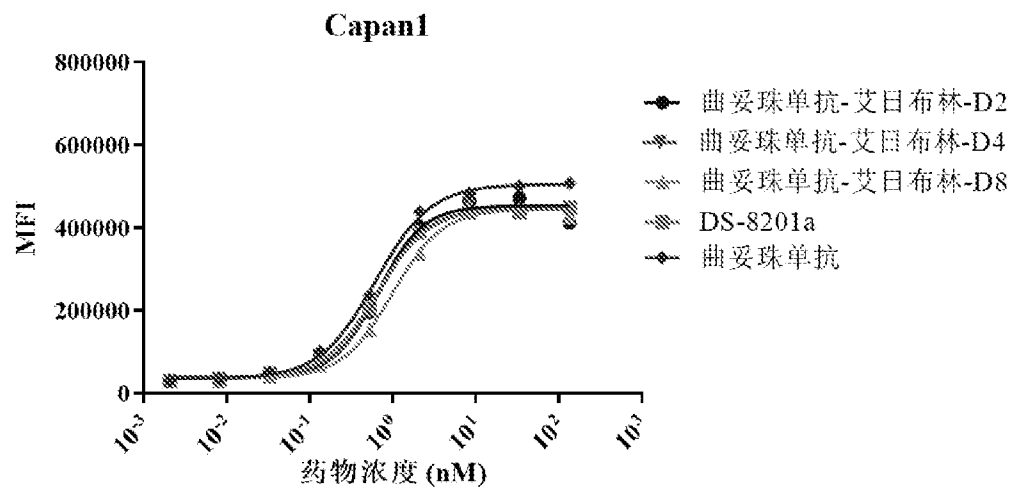


图 1D

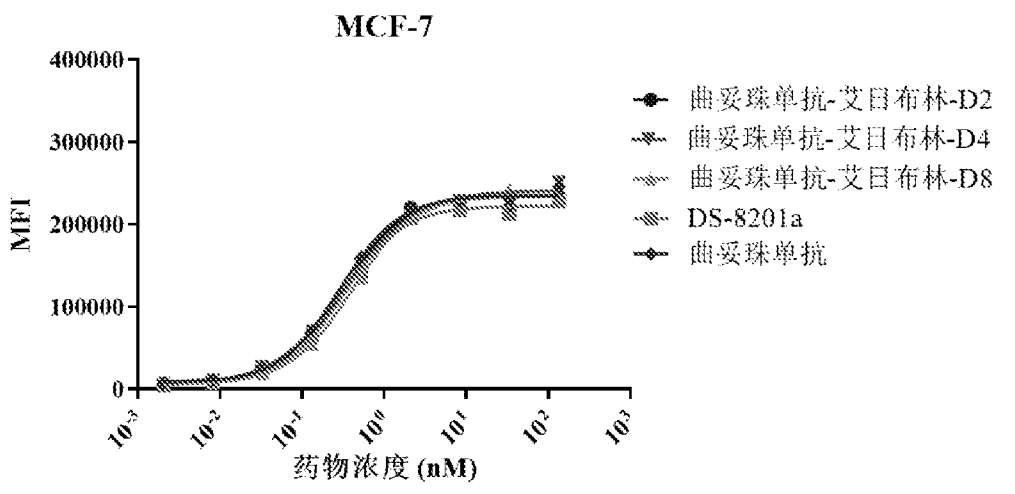


图 1E

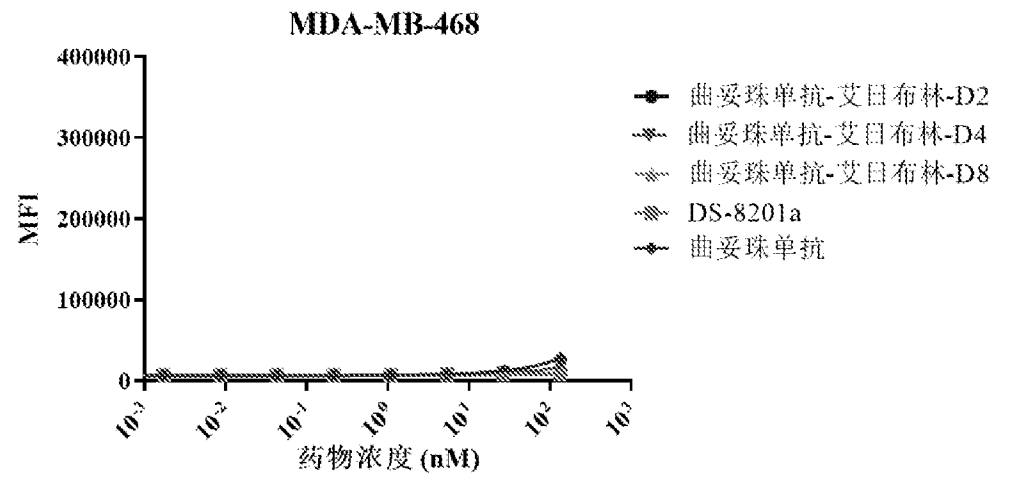


图 1F

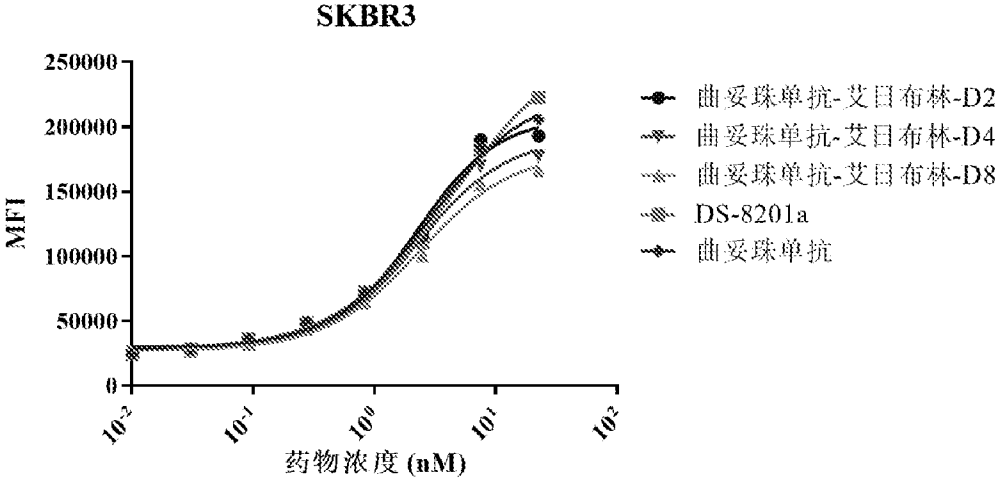


图 2A

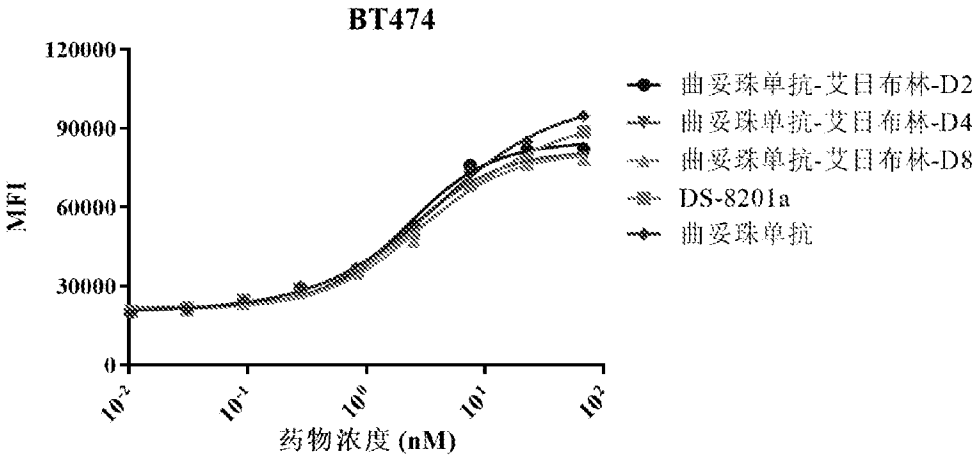


图 2B

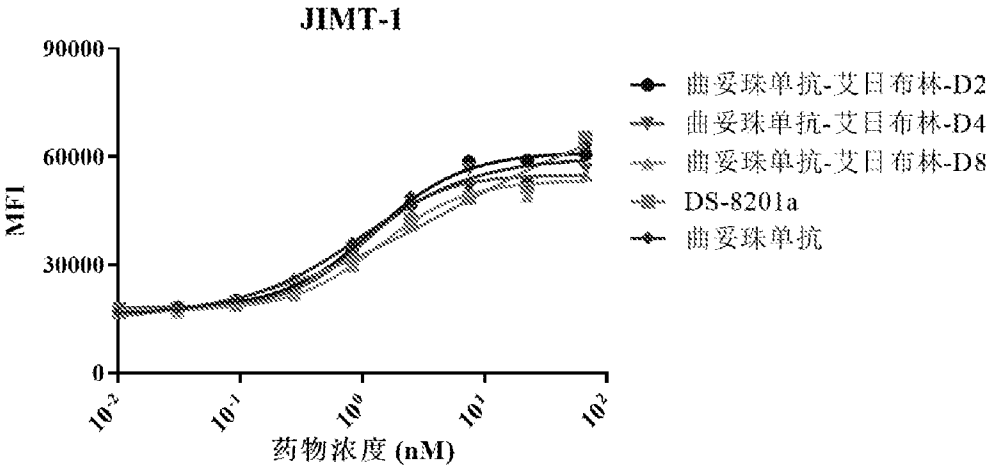


图 2C

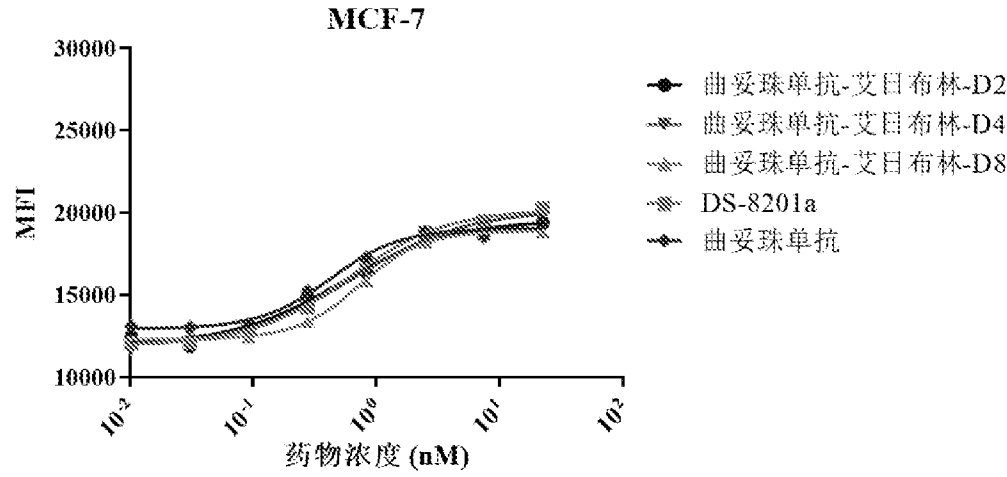


图 2D

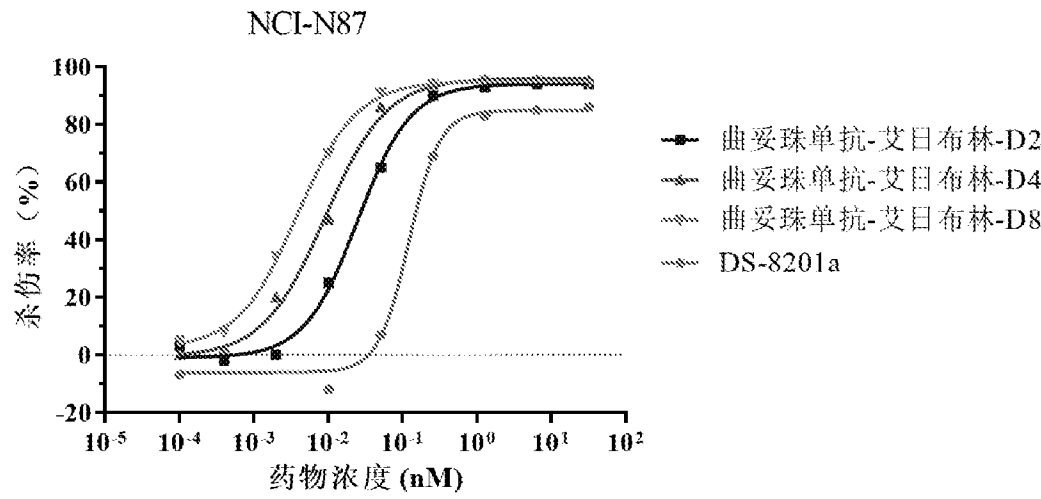


图 3A

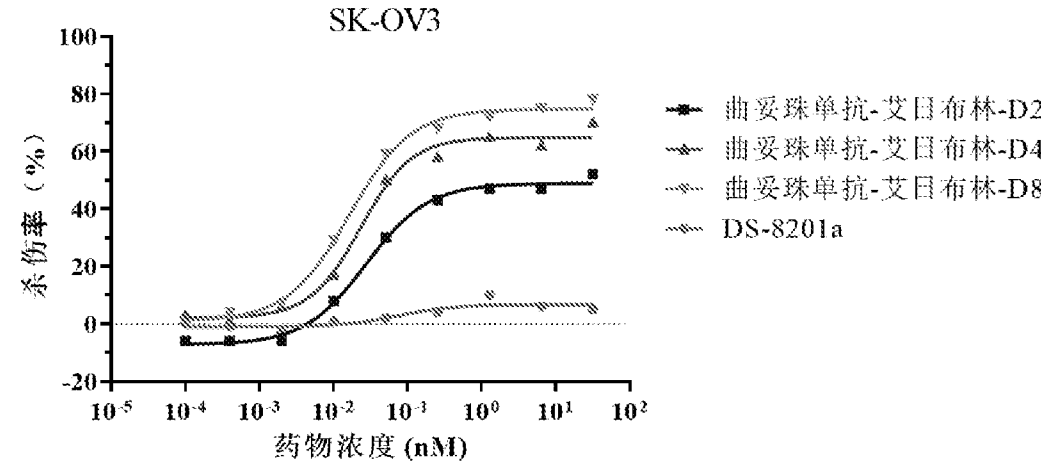
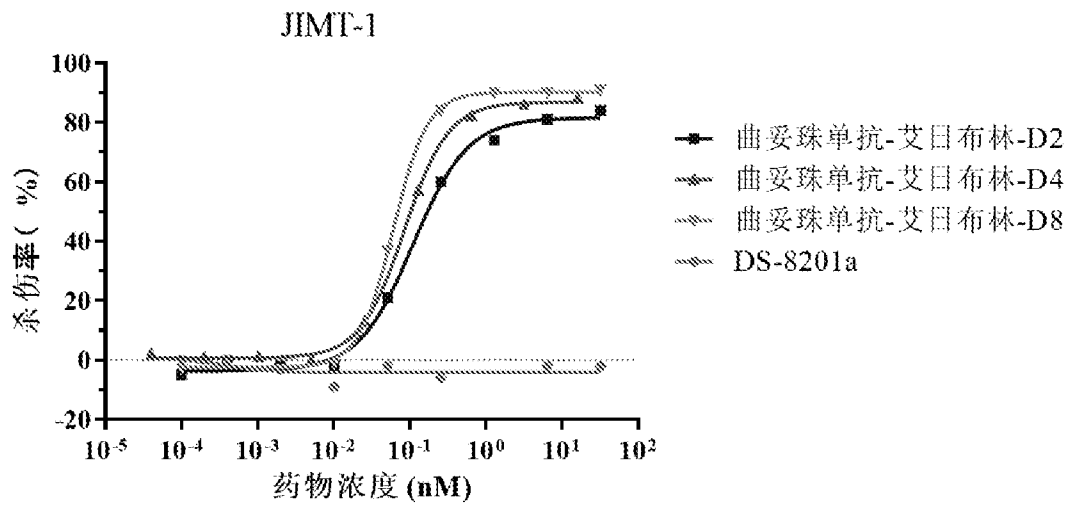
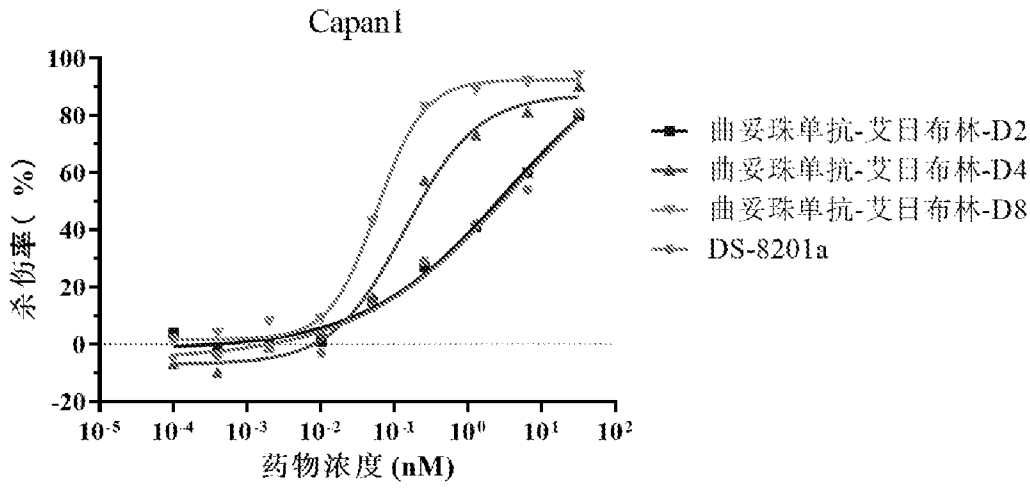
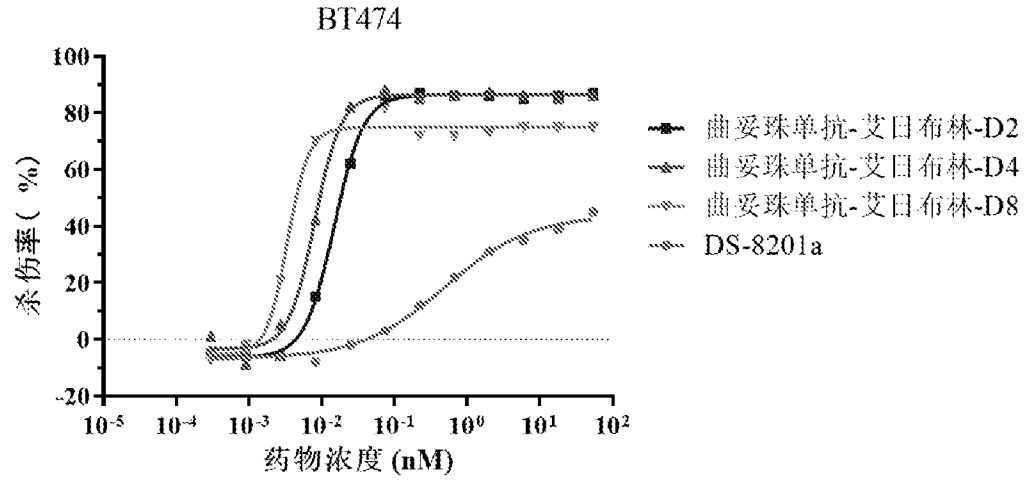


图 3B



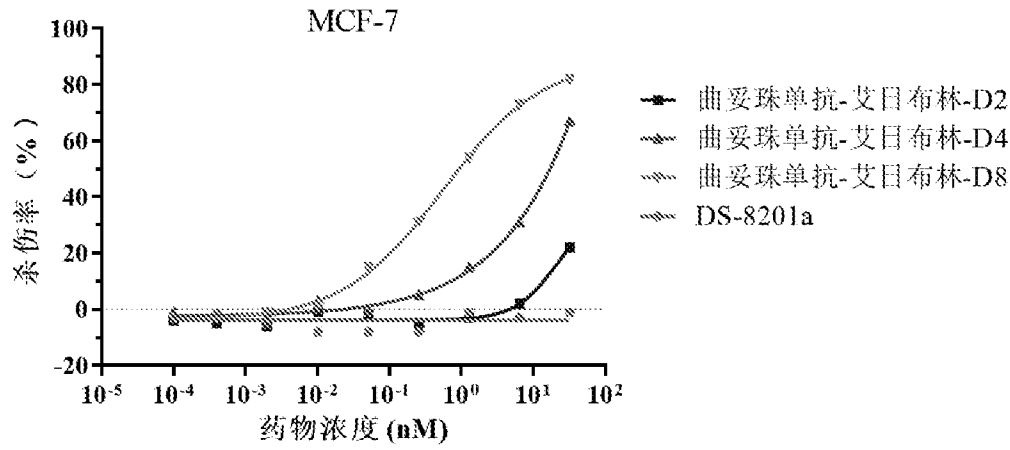


图 3F

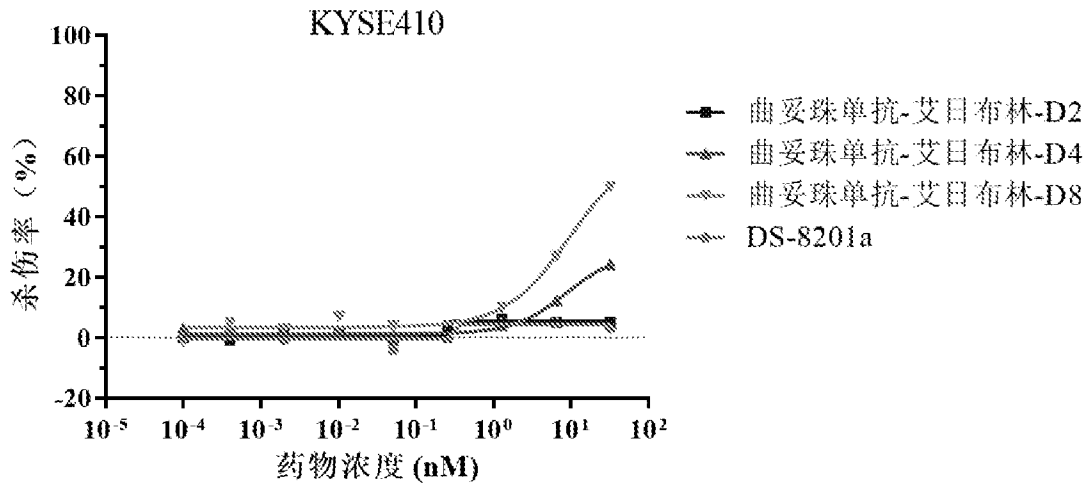


图 3G

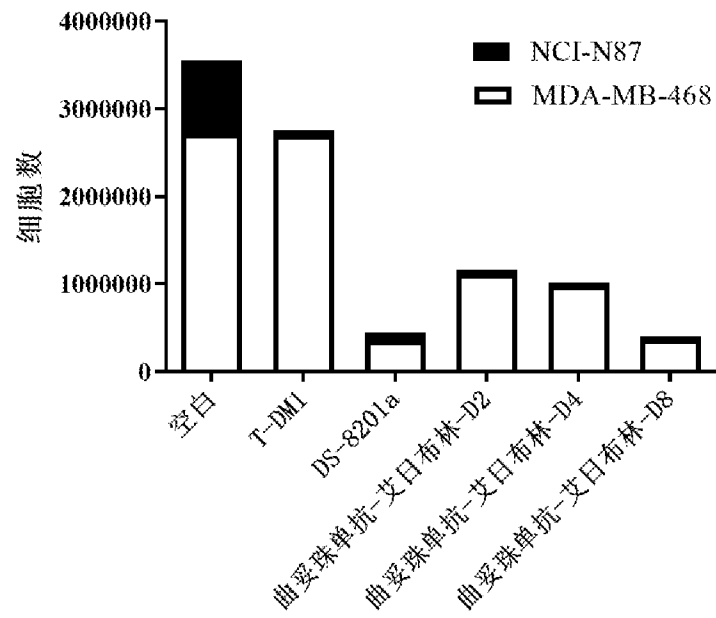


图 4

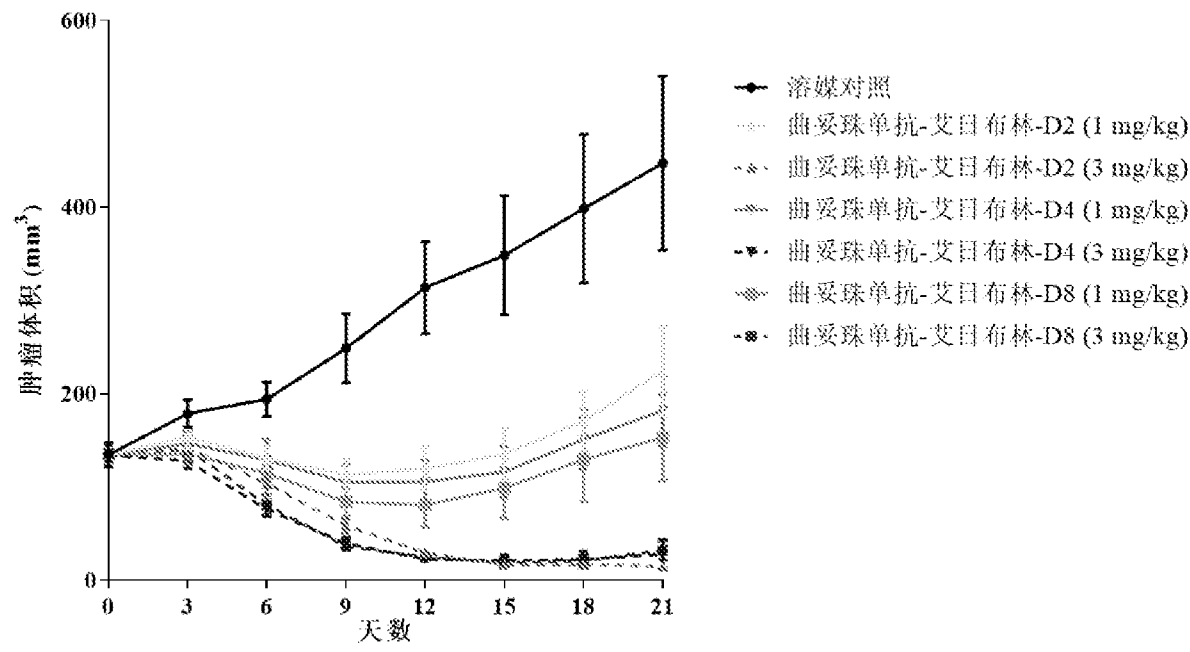


图 5

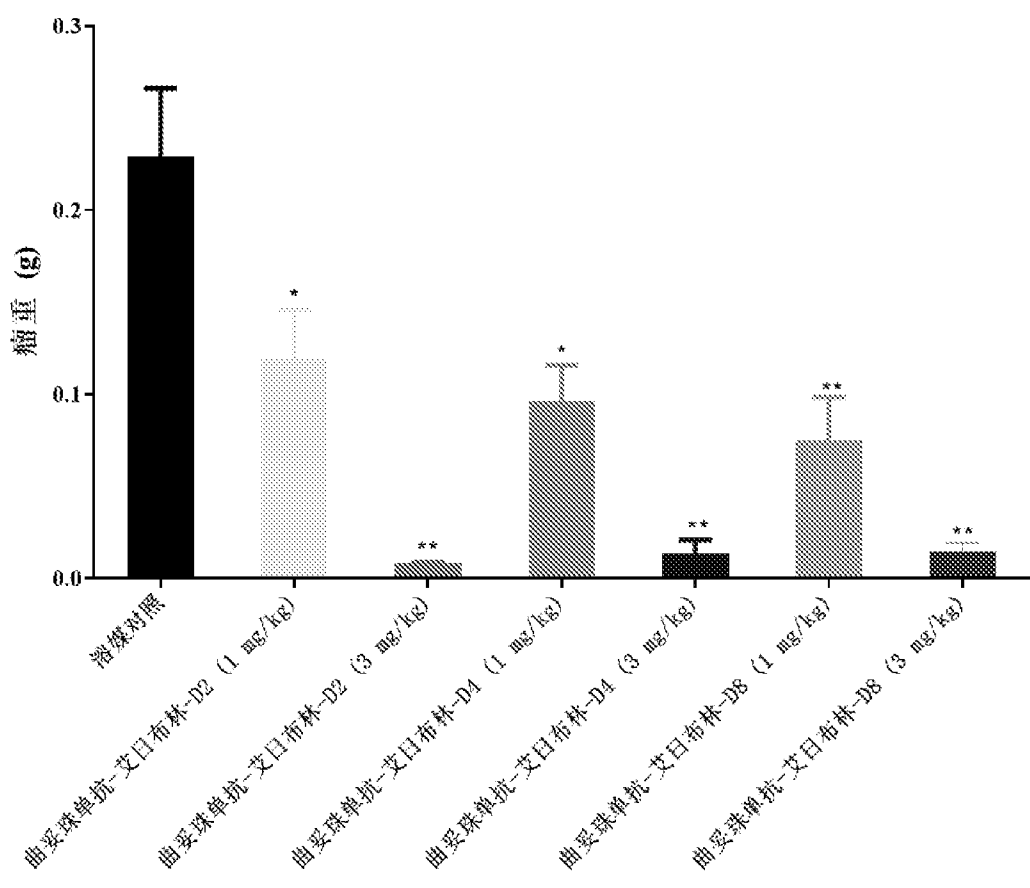


图 6

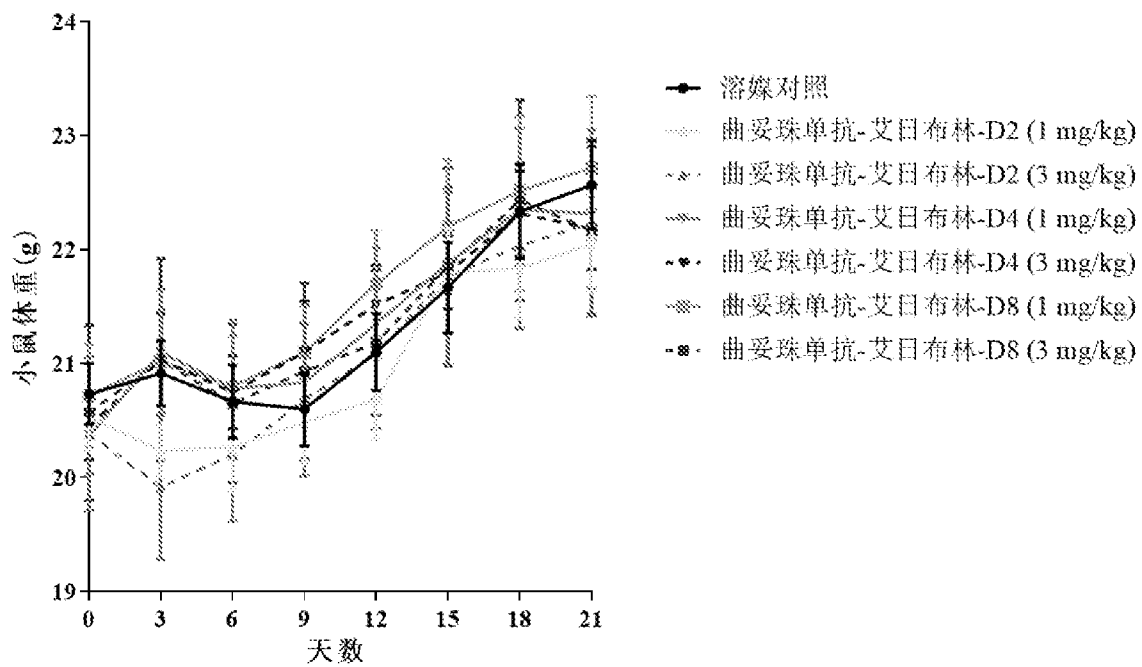


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; C07D 307/20(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; C07K; C07D; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 艾日布林, 抗体药物偶联物, 人类表皮生长因子受体, 抗体, 正大天晴, Eribulin, ADC, HER, antibody, CHIA TAI TIANQING

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022022508 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 03 February 2022 (2022-02-03) abstract; and embodiment 3-1	1, 4, 9, 13-18
PX	WO 2022105878 A1 (BLISS BIOPHARMACEUTICAL (HANGZHOU) CO., LTD.) 27 May 2022 (2022-05-27) abstract; and claims 1-19	1, 4, 9, 13-18
PX	WO 2022104697 A1 (BLISS BIOPHARMACEUTICAL (HANGZHOU) CO., LTD.) 27 May 2022 (2022-05-27) abstract; and claims 1-10	1, 4, 9, 13-18
X	WO 2021148003 A1 (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 29 July 2021 (2021-07-29) claims 1, 27-28, and 44-46; and description, p. 74, embodiments 2-12	1, 4, 9, 13-18
X	CN 108883198 A (EISAI INC) 23 November 2018 (2018-11-23) abstract; and table 46	1, 4, 9, 13-18
X	WO 2021132166 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 01 July 2021 (2021-07-01) abstract; and embodiment 3	1, 4, 9, 13-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2022

Date of mailing of the international search report

13 December 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119215

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021148003 A1 (SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 01 July 2021 (2021-07-01) claims 1, 27-28, and 44-46; and description, p. 74, embodiments 2-12	2-3, 5-8, 10-12, 19-20
Y	NAKADA, T. et al. "Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads" <i>Bioorganic & medicinal chemistry letters</i> , Vol. 26, No. 6, 08 February 2016 (2016-02-08), pp. 1542-1545	2-3, 5-8, 10-12, 19-20
A	CN 110997010 A (MABPLEX INTERNATIONAL CO., LTD.) 10 April 2020 (2020-04-10) entire document	1-20
A	CN 111116745 A (NEWBIO THERAPEUTICS, INC.) 08 May 2020 (2020-05-08) entire document	1-20
A	WO 2019200322 A1 (GENENTECH, INC.) 17 October 2019 (2019-10-17) entire document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119215

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

[1] The actually submitted sequence table is an XML file in standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/119215**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **17-18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 17-18 set forth a method for treating cancer. Claims 17-18 relate to a treatment method directly implemented on a human or animal body. Therefore, claims 17-18 do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search for claims 17-18 was conducted on the basis of a pharmaceutical use of the antibody-drug conjugate or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or the pharmaceutical composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/119215

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022022508	A1	03 February 2022	TW	202214306	A	16 April 2022
WO	2022105878	A1	27 May 2022	None			
WO	2022104697	A1	27 May 2022	None			
WO	2021148003	A1	29 July 2021	AU	2021210079	A1	25 August 2022
				BR	112022014398	A2	13 September 2022
				CN	114845739	A	02 August 2022
				TW	202140078	A	01 November 2021
				KR	20220130160	A	26 September 2022
				CA	3168654	A1	29 July 2021
CN	108883198	A	23 November 2018	UA	125024	C2	29 December 2021
				JP	2020019787	A	06 February 2020
				CA	3013791	A1	08 September 2017
				US	2017252458	A1	07 September 2017
				EP	3824909	A1	26 May 2021
				US	2020297860	A1	24 September 2020
				SG	10202007520 W	A	29 September 2020
				AR	121302	A2	04 May 2022
				LT	3423105	T	10 September 2021
				IL	261428	A	31 October 2018
				CO	2018008667	A2	31 August 2018
				SG	11201806515 R	A	27 September 2018
				KR	20220101204	A	19 July 2022
				BR	112018067379	A2	15 January 2019
				RS	62108	B1	31 August 2021
				HU	E054726	T2	28 September 2021
				KR	20180115330	A	22 October 2018
				CN	114191428	A	18 March 2022
				CN	114191563	A	18 March 2022
				TW	201800110	A	01 January 2018
				JP	2020128413	A	27 August 2020
				CL	2021000048	A1	28 May 2021
				MD	3423105	T2	31 October 2021
				ES	2880402	T3	24 November 2021
				HR	P20211125	T1	15 October 2021
				PL	3423105	T3	25 October 2021
				JP	2019516664	A	20 June 2019
				EP	3423105	A1	09 January 2019
				IL	292946	A	01 July 2022
				US	2018193478	A1	12 July 2018
				WO	2017151979	A1	08 September 2017
				AR	107787	A1	06 June 2018
				SI	3423105	T1	31 December 2021
				PE	20181953	A1	17 December 2018
				PH	12018501847	A1	15 May 2019
				AU	2017225982	A1	16 August 2018
				AR	121301	A2	04 May 2022
				MX	2018010562	A	20 February 2019
				DK	3423105	T3	26 July 2021
				KR	20220101203	A	19 July 2022
				CL	2018002456	A1	21 December 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/119215

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				RU	2018134331 A	02 April 2020
				PT	3423105 T	19 July 2021
				RU	2021125492 A	05 April 2022
				MA	45280 A	09 January 2019
				CL	2021000049 A1	28 May 2021
				JP	2021185176 A	09 December 2021
				CN	114272389 A	05 April 2022
WO	2021132166	A1	01 July 2021	BR	112022012546 A2	06 September 2022
				IL	293040 A	01 July 2022
				KR	20220120586 A	30 August 2022
				CA	3164797 A1	01 July 2021
				CN	114828895 A	29 July 2022
				AU	2020414996 A1	14 July 2022
				JP	WO2021132166 A1	01 July 2021
CN	110997010	A	10 April 2020	None		
CN	111116745	A	08 May 2020	EP	3873931 A1	08 September 2021
				CA	3113864 A1	07 May 2020
				JP	2022506310 A	17 January 2022
				KR	20210087044 A	09 July 2021
				WO	2020088587 A1	07 May 2020
				AU	2019370755 A1	20 May 2021
				BR	112021006919 A2	20 July 2021
WO	2019200322	A1	17 October 2019	US	2021388082 A1	16 December 2021
				JP	2019206514 A	05 December 2019
				US	2019314517 A1	17 October 2019
				BR	112020020802 A2	12 January 2021
				CL	2020002624 A1	29 January 2021
				IL	277943 A	30 November 2020
				KR	20210003147 A	11 January 2021
				AR	114780 A1	14 October 2020
				CN	113384711 A	14 September 2021
				EP	3773721 A1	17 February 2021
				CA	3095186 A1	17 October 2019
				CN	112040981 A	04 December 2020
				RU	2020133722 A	13 May 2022
				PE	20201503 A1	29 December 2020
				AU	2019252941 A1	19 November 2020
				CL	2021001956 A1	04 February 2022
				TW	202011994 A	01 April 2020
				JP	2020158505 A	01 October 2020
				CR	20200550 A	15 December 2020
				JP	2022036932 A	08 March 2022

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/119215

A. 主题的分类

A61K 47/68(2017.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; C07D 307/20(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; C07K; C07D; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science; 艾日布林, 抗体药物偶联物, 人类表皮生长因子受体, 抗体, 正大天晴, Eribulin, ADC, HER, anti-body, CHIA TAI TIANQING

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022022508 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2022年2月3日 (2022 - 02 - 03) 摘要; 实施例3-1	1, 4, 9, 13-18
PX	WO 2022105878 A1 (BLISS BIOPHARMACEUTICALHANGZHOU CO., LTD.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 摘要; 权利要求1-19	1, 4, 9, 13-18
PX	WO 2022104697 A1 (BLISS BIOPHARMACEUTICALHANGZHOU CO., LTD.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 摘要; 权利要求1-10	1, 4, 9, 13-18
X	WO 2021148003 A1 (上海森辉医药有限公司等) 2021年7月29日 (2021 - 07 - 29) 权利要求1, 27-28, 44-46; 说明书第74页实施例2-12	1, 4, 9, 13-18
X	CN 108883198 A (卫材研究发展管理有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 摘要; 表46	1, 4, 9, 13-18
X	WO 2021132166 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 2021年7月1日 (2021 - 07 - 01) 摘要; 实施例3	1, 4, 9, 13-18

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年11月23日

国际检索报告邮寄日期

2022年12月13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

崔义文

电话号码 (86-10)53961855

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	W0 2021148003 A1 (上海森辉医药有限公司等) 2021年7月1日 (2021 - 07 - 01) 权利要求1, 27-28, 44-46; 说明书第74页实施例2-12	2-3, 5-8, 10-12, 19-20
Y	NAKADA, T. 等. "Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads." Bioorganic & medicinal chemistry letters., 第26卷, 第6期, 2016年2月8日 (2016 - 02 - 08), 第1542-1545页	2-3, 5-8, 10-12, 19-20
A	CN 110997010 A (烟台迈百瑞国际生物医药有限公司) 2020年4月10日 (2020 - 04 - 10) 全文	1-20
A	CN 111116745 A (上海新理念生物医药科技有限公司) 2020年5月8日 (2020 - 05 - 08) 全文	1-20
A	W0 2019200322 A1 (GENENTECH, INC.) 2019年10月17日 (2019 - 10 - 17) 全文	1-20

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

[1] 实际提交的序列表是ST. 26标准的XML文件。

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第I页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 17-18
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求17-18请求保护一种治疗癌症的方法。该权利要求涉及以人体或动物体为直接对象的治疗方法。因此，权利要求17-18不符合PCT细则39.1 (iv)的规定。对于权利要求17-18的检索是基于所述抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者所述的药物组合物的制药用途所作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/119215

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022022508	A1	2022年2月3日	TW	202214306	A	2022年4月16日
WO	2022105878	A1	2022年5月27日	无			
WO	2022104697	A1	2022年5月27日	无			
WO	2021148003	A1	2021年7月29日	AU	2021210079	A1	2022年8月25日
				BR	112022014398	A2	2022年9月13日
				CN	114845739	A	2022年8月2日
				TW	202140078	A	2021年11月1日
				KR	20220130160	A	2022年9月26日
				CA	3168654	A1	2021年7月29日
CN	108883198	A	2018年11月23日	UA	125024	C2	2021年12月29日
				JP	2020019787	A	2020年2月6日
				CA	3013791	A1	2017年9月8日
				US	2017252458	A1	2017年9月7日
				EP	3824909	A1	2021年5月26日
				US	2020297860	A1	2020年9月24日
				SG	10202007520W	A	2020年9月29日
				AR	121302	A2	2022年5月4日
				LT	3423105	T	2021年9月10日
				IL	261428	A	2018年10月31日
				CO	2018008667	A2	2018年8月31日
				SG	11201806515R	A	2018年9月27日
				KR	20220101204	A	2022年7月19日
				BR	112018067379	A2	2019年1月15日
				RS	62108	B1	2021年8月31日
				HU	E054726	T2	2021年9月28日
				KR	20180115330	A	2018年10月22日
				CN	114191428	A	2022年3月18日
				CN	114191563	A	2022年3月18日
				TW	201800110	A	2018年1月1日
				JP	2020128413	A	2020年8月27日
				CL	2021000048	A1	2021年5月28日
				MD	3423105	T2	2021年10月31日
				ES	2880402	T3	2021年11月24日
				HR	P20211125	T1	2021年10月15日
				PL	3423105	T3	2021年10月25日
				JP	2019516664	A	2019年6月20日
				EP	3423105	A1	2019年1月9日
				IL	292946	A	2022年7月1日
				US	2018193478	A1	2018年7月12日
				WO	2017151979	A1	2017年9月8日
				AR	107787	A1	2018年6月6日
				SI	3423105	T1	2021年12月31日
				PE	20181953	A1	2018年12月17日
				PH	12018501847	A1	2019年5月15日
				AU	2017225982	A1	2018年8月16日
				AR	121301	A2	2022年5月4日
				MX	2018010562	A	2019年2月20日
				DK	3423105	T3	2021年7月26日
				KR	20220101203	A	2022年7月19日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/119215

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				CL	2018002456	A1		2018年12月21日	
				RU	2018134331	A		2020年4月2日	
				PT	3423105	T		2021年7月19日	
				RU	2021125492	A		2022年4月5日	
				MA	45280	A		2019年1月9日	
				CL	2021000049	A1		2021年5月28日	
				JP	2021185176	A		2021年12月9日	
				CN	114272389	A		2022年4月5日	
WO	2021132166	A1	2021年7月1日	BR	112022012546	A2		2022年9月6日	
				IL	293040	A		2022年7月1日	
				KR	20220120586	A		2022年8月30日	
				CA	3164797	A1		2021年7月1日	
				CN	114828895	A		2022年7月29日	
				AU	2020414996	A1		2022年7月14日	
				JP	W02021132166	A1		2021年7月1日	
CN	110997010	A	2020年4月10日	无					
CN	111116745	A	2020年5月8日	EP	3873931	A1		2021年9月8日	
				CA	3113864	A1		2020年5月7日	
				JP	2022506310	A		2022年1月17日	
				KR	20210087044	A		2021年7月9日	
				WO	2020088587	A1		2020年5月7日	
				AU	2019370755	A1		2021年5月20日	
				BR	112021006919	A2		2021年7月20日	
				US	2021388082	A1		2021年12月16日	
WO	2019200322	A1	2019年10月17日	JP	2019206514	A		2019年12月5日	
				US	2019314517	A1		2019年10月17日	
				BR	112020020802	A2		2021年1月12日	
				CL	2020002624	A1		2021年1月29日	
				IL	277943	A		2020年11月30日	
				KR	20210003147	A		2021年1月11日	
				AR	114780	A1		2020年10月14日	
				CN	113384711	A		2021年9月14日	
				EP	3773721	A1		2021年2月17日	
				CA	3095186	A1		2019年10月17日	
				CN	112040981	A		2020年12月4日	
				RU	2020133722	A		2022年5月13日	
				PE	20201503	A1		2020年12月29日	
				AU	2019252941	A1		2020年11月19日	
				CL	2021001956	A1		2022年2月4日	
				TW	202011994	A		2020年4月1日	
				JP	2020158505	A		2020年10月1日	
				CR	20200550	A		2020年12月15日	
				JP	2022036932	A		2022年3月8日	