

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015106946, 01.08.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.08.2012 US 61/678,913

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2016 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.03.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2013/053250 (01.08.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/022680 (06.02.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АСУНДИ Джиоти (US),  
КЛАРК Сюзанна (US),  
ПОЛАКИС Пол (US)**(54) **АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ЭНДОТЕЛИНА ТИПА В (ETBR) И ИХ ИММУНОКОНЬЮГАТЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Иммуноконъюгат, содержащий антитело, которое связывается с рецептором эндотелина типа В (ETBR), ковалентно присоединенное к цитотоксическому агенту, причем указанное антитело связывается с эпитопом, расположенным в пределах области с 64-го по 101-й аминокислотный остаток последовательности SEQ ID NO: 10, и при этом указанный цитотоксический агент представляет собой производное неморубицина.

2. Иммуноконъюгат по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит: (i) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, (ii) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и (iii) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

3. Иммуноконъюгат по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит: (i) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, (ii) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и (iii) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

4. Иммуноконъюгат по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит: (i) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, (ii) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, (iii) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, (iv) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, (v) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и (vi) HVR-L3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

5. Иммуноконъюгат по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит (i) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, (ii) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и (iii) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

6. Иммуноконъюгат по п. 4, отличающийся тем, что антитело содержит:

- а) последовательность VH, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8; или
- б) последовательность VL, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7; или
- в) последовательность VH, приведенную в (а) и последовательность VL, приведенную в (б).

7. Иммуноконъюгат по п. 6, содержащий последовательность VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.

8. Иммуноконъюгат по п. 6, содержащий последовательность VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

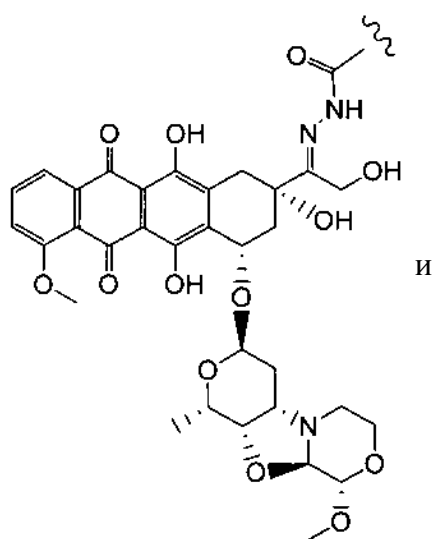
9. Иммуноконъюгат, содержащий антитело, которое связывается с ETBR, ковалентно присоединенное к цитотоксическому агенту, причем указанное антитело содержит (а) последовательность VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и последовательность VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и при этом указанный цитотоксический агент представляет собой производное неморубицина.

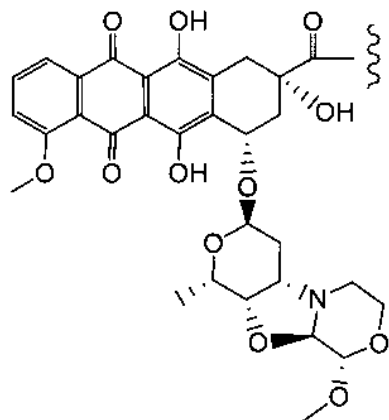
10. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что антитело представляет собой антитело IgG1, IgG2a или IgG2b.

11. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что иммуноконъюгат имеет формулу Ab-(L-D)<sub>p</sub>, где:

- (а) Ab представляет собой антитело;
- (б) L представляет собой линкер;
- (в) D представляет собой производное неморубицина; и
- (г) значение p находится в пределах от 1 до 8.

12. Иммуноконъюгат по п. 11, отличающийся тем, что D имеет структуру, выбранную из:





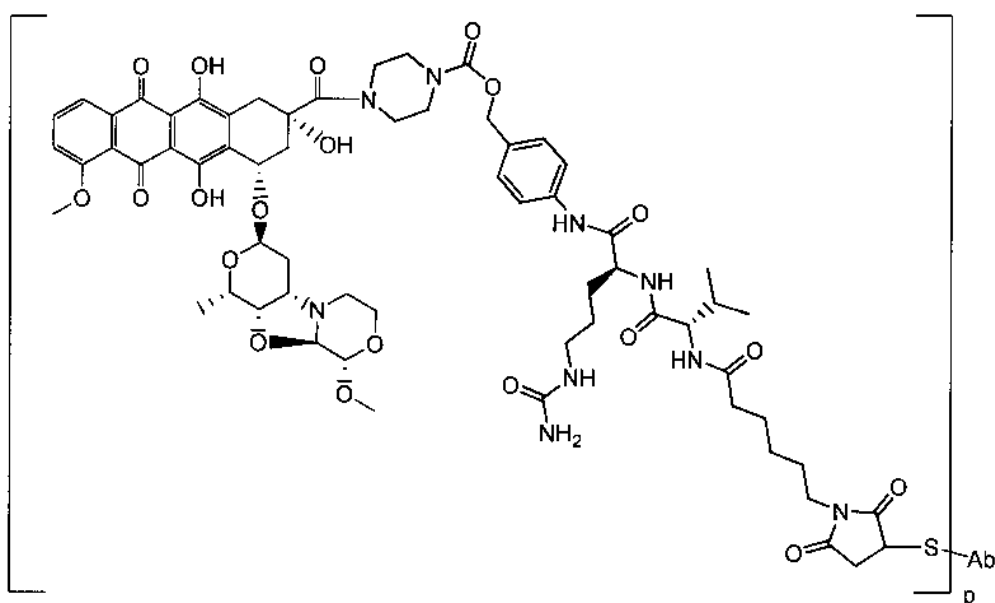
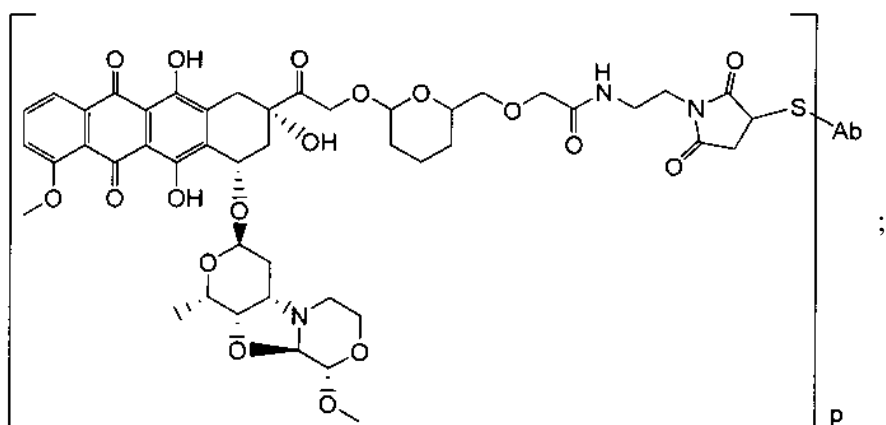
13. Иммуноконъюгат по п. 11, отличающийся тем, что линкер поддается расщеплению под действием протеазы.

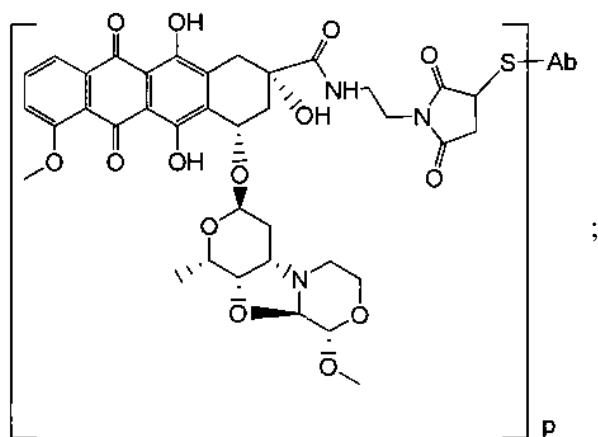
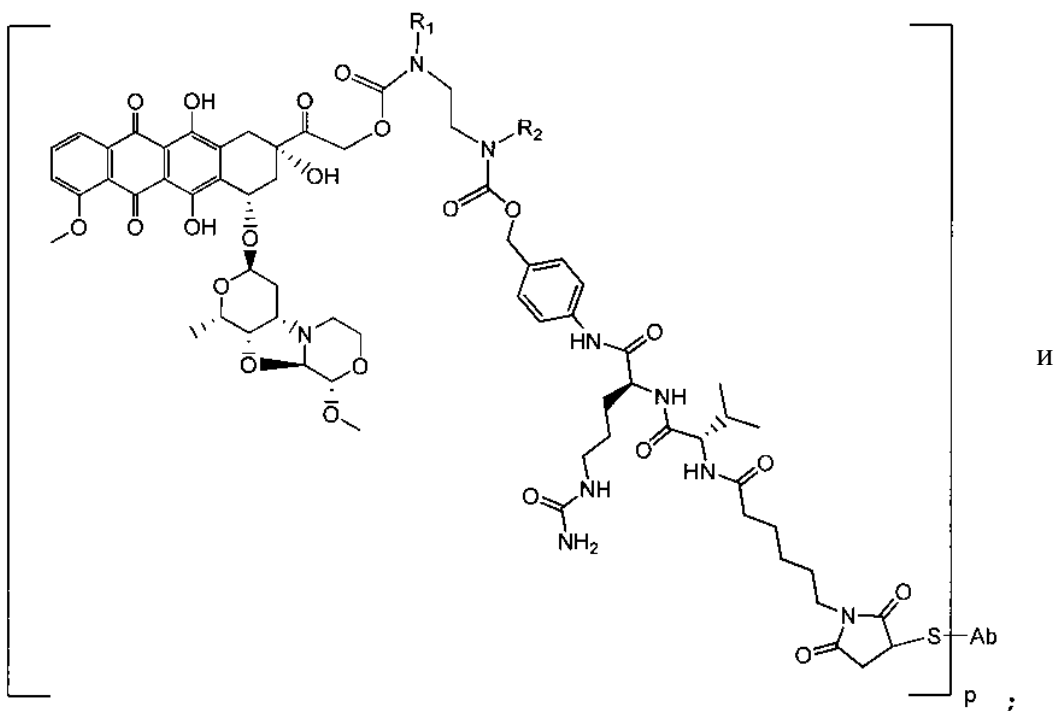
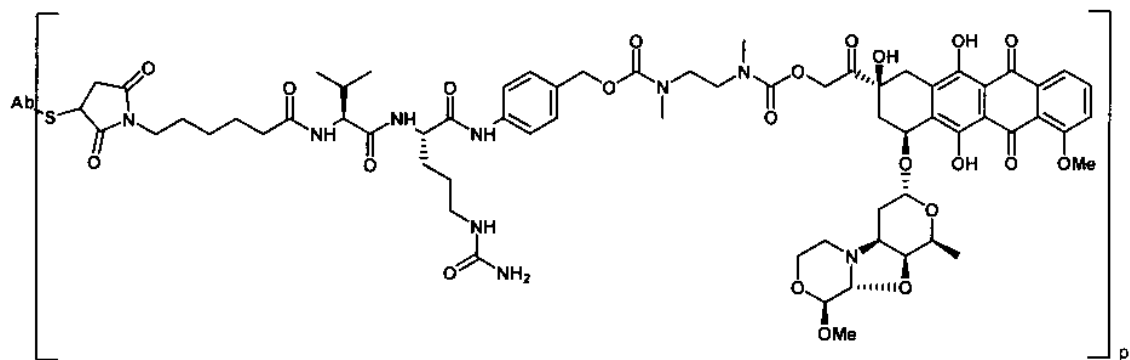
14. Иммуноконъюгат по п. 13, отличающийся тем, что линкер содержит дипептид валин-цитруллин (Val-Cit) или дипептид фенилаланин-гомолизин (Phe-homoLys).

15. Иммуноконъюгат по п. 11, отличающийся тем, что линкер является кислотолabileм.

16. Иммуноконъюгат по п. 15, отличающийся тем, что линкер содержит гидразон.

17. Иммуноконъюгат по п. 11, имеющий формулу, выбранную из:

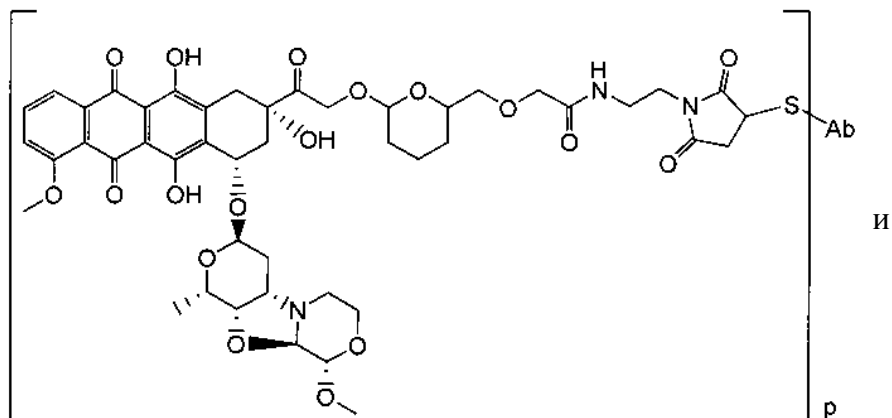




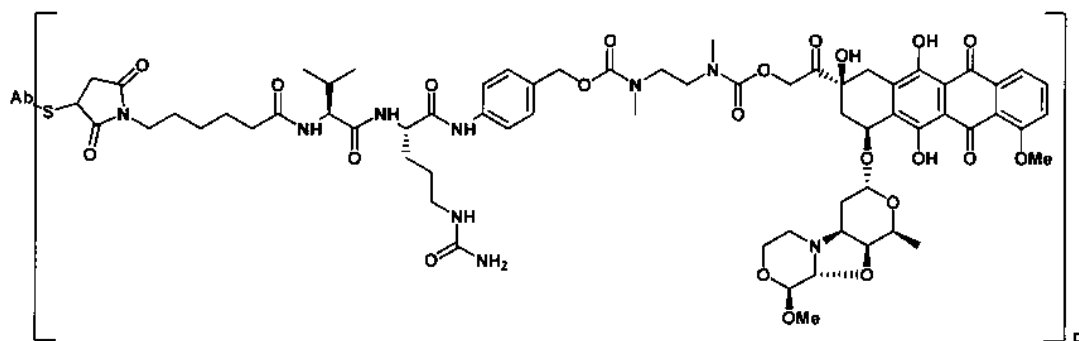
где  $R_1$  и  $R_2$  независимо выбраны из H и  $C_1-C_6$  алкила.

18. Иммуноконъюгат по п. 11, отличающийся тем, что значение  $p$  находится в пределах от 1 до 3.

19. Иммуноконъюгат, имеющий формулу, выбранную из:



И



где Ab представляет собой антитело, содержащее (i) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, (ii) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, (iii) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, (iv) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, (v) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и (vi) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; и где значение p находится в пределах от 1 до 3.

20. Иммуноконъюгат по п. 19, отличающийся тем, что антитело содержит последовательность VH, приведенную в SEQ ID NO: 8, и последовательность VL, приведенную в SEQ ID NO: 7.

21. Иммуноконъюгат по п. 20, отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 5.

22. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9 и 19-21, отличающийся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело.

23. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9 и 19-21, отличающийся тем, что антитело представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

24. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9 и 19-21, отличающийся тем, что антитело представляет собой фрагмент антитела, который связывается с ETBR.

25. Иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9 и 19-21, отличающийся тем, что антитело связывается с человеческим ETBR.

26. Иммуноконъюгат по п. 25, отличающийся тем, что ETBR человека имеет последовательность SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11.

27. Фармацевтический состав, содержащий иммуноконъюгат по любому из пп. 1-9 и 19-21 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтический состав по п. 27, дополнительно содержащий дополнительный терапевтический агент.

29. Способ лечения субъекта, имеющего ETBR-положительное злокачественное новообразование, включающий введение субъекту эффективного количества иммуноконъюгата по любому из пп. 1-26.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что ETBR-положительное злокачественное новообразование представляет собой меланому.

31. Способ по п. 30, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент содержит антитело, которое связывается с PMEL17.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуноконъюгат, содержащий антитело, которое связывается с PMEL17, ковалентно присоединенное к цитотоксическому агенту.

34. Способ ингибирования пролиферации ETBR-положительных клеток, включающий воздействие на указанную клетку иммуноконъюгата по любому из пп. 1-26 в условиях, обеспечивающих связывание иммуноконъюгата с ETBR на поверхности клетки, с обеспечением тем самым ингибирования пролиферации клетки.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой клетку меланомы.

36. Способ лечения субъекта, имеющего ETBR-положительное злокачественное новообразование, причем указанное ETBR-положительное злокачественное новообразование является резистентным к первому лекарственному средству, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества иммуноконъюгата по любому из пп. 1-26.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное ETBR-положительное злокачественное новообразование представляет собой меланому.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что первое лекарственное средство содержит первое антитело, которое связывается с антигеном, отличным от ETBR.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что первое лекарственное средство представляет собой первый иммуноконъюгат, содержащий первое антитело, которое связывается с антигеном, отличным от ETBR, и первый цитотоксический агент.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первое антитело связывает антиген, выбранный из PMEL17, тирозиназа-связанного белка 1 (TYRP1), антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и гликопротеина NMB (GPNMB).

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что первое антитело связывается с PMEL17.

42. Способ по п. 36, отличающийся тем, что первое лекарственное средство содержит первое антитело, которое связывается с ETBR.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что первое лекарственное средство представляет собой первый иммуноконъюгат, содержащий первое антитело, которое связывается с ETBR, и первый цитотоксический агент.

44. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первый цитотоксический агент отличен от цитотоксического агента иммуноконъюгата по любому из пп. 1-26.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что первый цитотоксический агент представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).

46. Способ лечения субъекта, имеющего ETBR-положительное злокачественное новообразование, включающий введение субъекту эффективного количества первого иммуноконъюгата по любому из пп. 1-26 в комбинации со вторым иммуноконъюгатом, содержащим антитело, которое связывается с PMEL17.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что антитело, которое связывается с PMEL17, содержит HVR H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 21, HVR H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 22, HVR H3, содержащую

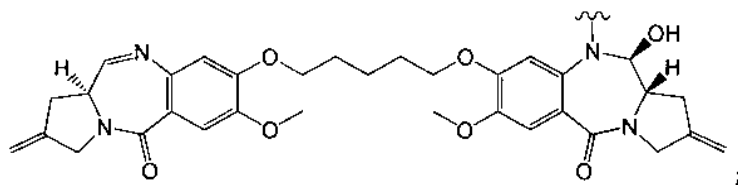
последовательность SEQ ID NO: 23, HVR L1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 24, HVR L2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25, и HVR L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 26.

48. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит цитотоксический агент, выбранный из ауристатина, пирролобензодиазепина и производного неморубицина.

49. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит ауристатин или пирролобензодиазепин.

50. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит MMAE.

51. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит димер PBD, имеющий структуру:



где волнистая линия указывает положение присоединения к линкеру.

52. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит фрагмент линкер-лекарственное средство, содержащий MC-val-cit-PAB-MMAE.

53. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй иммуноконъюгат содержит линкер, включающий MC-val-cit-PAB.

54. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ETBR-положительное злокачественное новообразование представляет собой меланому.

55. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ETBR-положительное злокачественное новообразование является также PMEL17-положительным.