

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

(21)(22) Заявка: 2016119491, 28.10.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.11.2013 US 61/899,800

(43) Дата публикации заявки: 11.12.2017 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.06.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/062544 (28.10.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/065954 (07.05.2015)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Пфайзер Инк. (US),
АббВай Стемсентркс ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

ДАМЕЛИН Марк Исаак (US),
ХАНДКЕ Киран Манохар (US),
САПРА Пуджа (US),
БЭНКОВИЧ Александер Джон (US),
ДИЛЛА Скотт Дж. (US)(54) **КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К EFNA4 С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат антитело-лекарственное средство формулы:

Ab-(L-D),

где

(а) Ab представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с EFNA4 (эфрин-A4); и

(б) L-D представляет собой группировку линкер-лекарственное средство, где L представляет собой линкер, и D представляет собой калихеамицин.

2. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, где Ab представляет собой химерное, CDR-привитое, гуманизированное или рекомбинантное человеческое антитело.

3. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1 или 2, где Ab представляет собой интернализирующее антитело и/или нейтрализующее антитело.

4. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, где Ab конкурирует за связывание с EFNA4 человека и/или связывает один и тот же эпитоп с антителом, содержащим:

(а) варибельную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 13, и варибельную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 27; или

(б) варибельную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 39, и варибельную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 53.

5. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит по меньшей мере одну варибельную область тяжелой цепи и по меньшей мере одну варибельную

область легкой цепи, где по меньшей мере одна переменная область тяжелой цепи содержит три CDR, представленные как SEQ ID NO: 15, 19 и 23.

6. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, где по меньшей мере одна

переменная область легкой цепи содержит CDR, представленные как SEQ ID NO: 29, 33 и 35.

7. Конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 4-6, где Ab содержит:

(а) переменную область тяжелой цепи, содержащую три CDR, представленную как SEQ ID NO: 15, 19 и 23; и

(б) переменную область легкой цепи, содержащую три CDR, представленную как SEQ ID NO: 29, 33 и 35.

8. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 27.

9. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 8, где An содержит переменную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 27.

10. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 9, где Ab содержит константную область тяжелой цепи IgG1.

11. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 10, где Ab содержит тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 25.

12. Конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 9-11, где Ab содержит константную область легкой каппа-цепи.

13. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 12, где Ab содержит легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 37.

14. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 9, где Ab содержит тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 25, и легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 37.

15. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, где по меньшей мере одна переменная область тяжелой цепи содержит три CDR, представленные как SEQ ID NO: 41, 45 и 49.

16. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере одну переменную область легкой цепи, где по меньшей мере одна переменная область легкой цепи содержит три CDR, представленные как SEQ ID NO: 55, 59 и 61.

17. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит:

(а) переменную область тяжелой цепи, содержащую три CDR, представленные как SEQ ID NO: 41, 45 и 49; и

(б) переменную область легкой цепи, содержащую три CDR, представленные как SEQ ID NO: 55, 59 и 61.

18. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 5 или по любому из пп. 15-17, где Ab содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 39, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 53.

19. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 18, где Ab содержит

вариабельную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 39, и вариабельную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 53.

20. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 19, где Ab содержит константную область тяжелой цепи IgG1.

21. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 20, где Ab содержит тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 51.

22. Конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 19-21, где Ab содержит константную область легкой каппа-цепи.

23. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 22, где Ab содержит легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 63.

24. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 19, где Ab содержит тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 51, и легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 63.

25. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит вариабельную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 13 или 39.

26. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 4, где Ab содержит вариабельную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 27 или 53.

27. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, где лекарственное средство представляет собой N-ацетильное производное калихеамицина.

28. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 27, где лекарственное средство представляет собой N-ацетил-γ-калихеамицин.

29. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 28, где лекарственное средство представляет собой N-ацетил-γ-калихеамицина диметилгидразид (CM).

30. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, где линкер содержит 4-(4'-ацетилфенокси)бутановую кислоту (AcBut).

31. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, имеющий DAR (отношение лекарственного средства к антителу) от 1 до 12.

32. Конъюгат антитело-лекарственное средство формулы:

Ab-(L-D),

где

(а) Ab представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 25, и легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 37; и

(б) L-D представляет собой группировку линкер-лекарственное средство, где L представляет собой линкер, и D представляет собой лекарственное средство, где линкер представляет собой 4-(4'-ацетилфенокси)бутановую кислоту (AcBut), и где лекарственное средство представляет собой N-ацетил-γ-калихеамицина диметилгидразид (CM).

33. Конъюгат антитело-лекарственное средство формулы:

Ab-(L-D),

где

(а) Ab представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий тяжелую цепь, представленную как SEQ ID NO: 51, и легкую цепь, представленную как SEQ ID NO: 63; и

(б) L-D представляет собой группировку линкер-лекарственное средство, где L представляет собой линкер, и D представляет собой лекарственное средство, где линкер представляет собой 4-(4'-ацетилфенокси)бутановую кислоту (AcBut), и где лекарственное средство представляет собой N-ацетил-γ-калихеамицина диметилгидразид (CM).

34. Композиция, содержащая множество конъюгатов антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33 и возможно фармацевтический носитель, где композиция

имеет среднее DAR в пределах диапазона от 1 до 12.

35. Композиция по п. 34, где композиция имеет среднее DAR в диапазоне от 3 до 5.

36. Композиция по п. 35, где композиция имеет среднее DAR в диапазоне от 3 до 4.

37. Композиция по п. 36, где композиция имеет среднее DAR в диапазоне от 4 до 5.

38. Композиция по любому из пп. 34-37, где композиция имеет среднее DAR приблизительно 4.

39. Композиция, содержащая множество конъюгатов антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33 и возможно фармацевтический носитель, где композиция содержит по меньшей мере 50% конъюгатов антитело-лекарственное средство, имеющих DAR от 3 до 5.

40. Композиция по п. 39, где композиция содержит по меньшей мере 60% конъюгатов антитело-лекарственное средство, имеющих DAR от 3 до 5.

41. Композиция по п. 40, где композиция содержит по меньшей мере 70% конъюгатов антитело-лекарственное средство, имеющих DAR от 3 до 5.

42. Композиция по п. 41, где композиция содержит по меньшей мере 75% конъюгатов антитело-лекарственное средство, имеющих DAR от 3 до 5.

43. Композиция по п. 41 или 42, где композиция содержит от приблизительно 70% до 80% конъюгатов антитело-лекарственное средство, имеющих DAR от 3 до 5.

44. Способ получения конъюгата антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33, включающий:

(а) связывание линкера с группировкой лекарственного средства;

(б) конъюгирование группировки линкер-лекарственное средство с антителом; и

(в) очистку конъюгата антитело-лекарственное средство.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33 и фармацевтически приемлемый носитель.

46. Способ лечения EFNA-ассоциированного расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33, субъекту, нуждающемуся в этом.

47. Способ по п. 46, где EFNA-ассоциированное расстройство представляет собой гиперпролиферативное заболевание.

48. Способ по п. 47, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой неопластическое заболевание.

49. Способ по п. 48, где неопластическое заболевание включает солидную опухоль.

50. Способ по п. 49, где неопластическое заболевание представляет собой рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак печени или рак легкого.

51. Способ по п. 48, где неопластическое заболевание включает гематологическое злокачественное заболевание.

52. Способ по п. 51, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лейкоз.

53. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-33 в изготовлении лекарственного средства для лечения EFNA-ассоциированного расстройства у субъекта.

54. Применение по п. 53, где EFNA-ассоциированное расстройство представляет собой гиперпролиферативное заболевание.

55. Применение по п. 54, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой неопластическое заболевание.

56. Применение по п. 55, где неопластическое заболевание включает солидную опухоль.

57. Применение по п. 56, где неопластическое заболевание представляет собой рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак печени или рак легкого.

58. Применение по п. 55, где неопластическое заболевание включает гематологическое злокачественное заболевание.

59. Применение по п. 58, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лейкоз.

60. Конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1, 32 или 33 для применения в лечении EFNA-ассоциированного расстройства у субъекта.

61. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 60, где EFNA-ассоциированное расстройство представляет собой гиперпролиферативное заболевание.

62. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 61, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой неопластическое заболевание.

63. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 62, где неопластическое заболевание включает солидную опухоль.

64. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 63, где неопластическое заболевание представляет собой рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак печени или рак легкого.

65. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 62, где неопластическое заболевание включает гематологическое злокачественное заболевание.

66. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по п. 65, где гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лейкоз.

67. Способ снижения частоты встречаемости опухоль-инициирующих клеток в популяции опухолевых клеток, включающий приведение популяции опухолевых клеток, содержащей опухоль-инициирующие клетки и опухолевые клетки, отличные от опухоль-инициирующих клеток, в контакт с конъюгатом антитела к EFNA4 с лекарственным средством; при этом частота встречаемости опухоль-инициирующих клеток в популяции опухолевых клеток снижается.

68. Способ по п. 67, где приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

69. Способ по п. 67, где приведение в контакт осуществляют *in vitro*.