



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07K 19/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/745 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007116973/13, 22.09.2005

(30) Конвенционный приоритет:
05.10.2004 US 60/616,507
05.01.2005 US 60/641,534

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2008 Бюл. № 32

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
07.05.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2005/033952 (22.09.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/041641 (20.04.2006)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц

(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ДЕННИС Марк С. (US)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ПОНИЖЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

(57) Формула изобретения

1. Молекула конъюгата, содержащая по меньшей мере один связывающий сывороточный альбумин домен (SABM), по меньшей мере одно направляющее к мишени средство (ТА) и по меньшей мере одно цитотоксическое средство (СА).

2. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 50% идентична последовательности DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 8), и в котором аминокислотная последовательность имеет два остатка Cys с пятью аминокислотными остатками между остатками Cys.

3. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит вариант аминокислотной последовательности DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 8), в котором от 1 до 5 любых остатков последовательности SEQ ID NO: 8, за исключением остатков Cys, заменены другим аминокислотным остатком.

4. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит линейную или циклическую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa
Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys [SEQ ID NO: 1]
Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe [SEQ ID NO: 2]
Cys-Tyr-Xaa1-Pro-Gly-Xaa-Cys [SEQ ID NO: 3]
Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp [SEQ ID NO: 4]
Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys [SEQ ID NO: 5];
Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp [SEQ ID NO: 6];
CXXGPXXXXC [SEQ ID NO:21]
XXXXCXXGPXXXXCXXXX [SEQ ID NO:22]
CXXXXXXCXXXXXXCCXXCXXXXXXC [SEQ ID NO:23]
CCXXXCXXXXXXC [SEQ ID NO:24]
CCXXXXXCXXXXCXXXXCC [SEQ ID NO:25]
CXCXXXXXXXCXXCXXXXXX [SEQ ID NO:26]
XXXXDXCLPXWGCLWXXXX [SEQ ID NO:155]
XXXXDXCLPXWGCLWXXX [SEQ ID NO:156]
DXCLPXWGCLW [SEQ ID NO:423]
XXXXDICLPXWGCLWXXX [SEQ ID NO:424],
XXXXXDICLPXWGCLWXXXX [SEQ ID NO:425]
XXEMCYFPGICWMXX [SEQ ID NO:426]
XXDLCLRDWGCLWXX [SEQ ID NO:427]
Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa
Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys [SEQ ID NO: 1]
Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe [SEQ ID NO: 2]
Cys-Tyr-Xaa1-Pro-Gly-Xaa-Cys [SEQ ID NO: 3]
Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp [SEQ ID NO: 4]
Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys [SEQ ID NO: 5];
Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp [SEQ ID NO: 6];
CXXGPXXXXC [SEQ ID NO:21]
XXXXCXXGPXXXXCXXXX [SEQ ID NO:22]
CXXXXXXCXXXXXXCCXXCXXXXXXC [SEQ ID NO:23]
CCXXXCXXXXXXC [SEQ ID NO:24]
CCXXXXXCXXXXCXXXXCC [SEQ ID NO:25]
CXCXXXXXXXCXXCXXXXXX [SEQ ID NO:26]
XXXXDXCLPXWGCLWXXXX [SEQ ID NO:155]
XXXXDXCLPXWGCLWXXX [SEQ ID NO:156]
DXCLPXWGCLW [SEQ ID NO:423]
XXXXDICLPXWGCLWXXX [SEQ ID NO:424],
XXXXXDICLPXWGCLWXXXX [SEQ ID NO:425]
XXEMCYFPGICWMXX [SEQ ID NO:426]
XXDLCLRDWGCLWXX [SEQ ID NO:427]

где X означает любой аминокислотный остаток.

5. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит любую одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7-

20, 27-154 и 157-421.

6. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

7. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM содержит любую одну из последовательностей пептидов, описанных в таблицах 1-9.

8. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM связывается с сывороточным альбумином с K_d , которая составляет примерно 100 мкМ или меньше.

9. Молекула конъюгата по п. 1, в котором ТА является антителом.

10. Молекула конъюгата по п.9, в котором антитело представляет собой Fab, F(ab)₂, scFv или диантитело.

11. Молекула конъюгата по п.1, в котором ТА связывается с белком клеточной поверхности, уровень которого повышен в злокачественной опухоли.

12. Молекула конъюгата по п.11, в котором белком клеточной поверхности является HER2, PSMA, PCMA, KDR и Flt-1.

13. Молекула конъюгата по п.11, в котором белок клеточной поверхности является поверхностным маркером В-клеток.

14. Молекула конъюгата по п.11, в котором белок поверхности клеток является поверхностным маркером В-клеток CD20 или BR3.

15. Молекула конъюгата по п.1, в котором ТА представляет собой анти-HER2-антитело.

16. Молекула конъюгата по п.15, в котором ТА представляет собой антитело, имеющее последовательности VH и VL SEQ ID NO: 428 и 429.

17. Молекула конъюгата по п.15, в котором ТА содержит вариант последовательности анти-HER2-антитела, который содержит последовательности SEQ ID NO: 428 и SEQ ID NO: 429.

18. Молекула конъюгата по п.1, в котором цитотоксическим средством является монометилауристатин (MMAE).

19. Молекула конъюгата по п.1, в котором линкерным компонентом, расположенным между указанным SABM и направляющим к мишени средством или цитотоксическим средством, является GGS.

20. Молекула конъюгата по п.1, в котором SABM связывается с альбумином человека.

21. Композиция, содержащая молекулу конъюгата по п.1 в смеси с фармацевтическим носителем для терапевтического применения.

22. Способ снижения токсичности терапевтического средства, включающий в себя стадию получения терапевтического средства со связывающим сывороточный альбумин компонентом (SABM), конъюгированным с терапевтическим средством.

23. Способ снижения токсичности терапевтического средства у млекопитающего, включающий в себя введение млекопитающему терапевтически эффективного количества молекулы конъюгата по п.1.

24. Способ по п.22 или 23, дополнительно включающий в себя стадию измерения токсичности конъюгата терапевтическое средство: SABM in vivo.

25. Способ лечения злокачественной опухоли у млекопитающего, включающий в себя стадию лечения млекопитающего, имеющего злокачественную опухоль, терапевтически эффективным количеством молекулы конъюгата по п.1.

26. Способ лечения аутоиммунного расстройства у млекопитающего, включающий в себя стадию лечения млекопитающего, имеющего аутоиммунное расстройство, терапевтически эффективным количеством молекулы конъюгата по п.1, которая связывается с В-клетками, которые вносят вклад или вызывают аутоиммунное расстройство.

27. Предмет производства, содержащий емкость, композицию в емкости, содержащую молекулу конъюгата по п.1, вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению терапевтически эффективной дозы.