

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

(21)(22) Заявка: 2021115081, 30.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.04.2014 EP 14166729.5(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2016146486 28.11.2016

(43) Дата публикации заявки: 07.06.2021 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**МАКС-ДЕЛЬБРЮК-ЦЕНТРУМ ФЮР  
МОЛЕКУЛЯРЕ МЕДИЦИН ИН ДЕР  
ХЕЛЬМХОЛЬТЦ - ГЕМАЙНШАФТ (DE)**

(72) Автор(ы):

**ОДЕН, Феликс (DE),  
МАРИНО, Штефен (DE),  
ДАУМКЕ, Оливер (DE)**(54) **ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD269 (BCMA)**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат анти-CD269 антитело-лекарственное средство (ADC), содержащий антитело или его фрагмент,

где антитело или его фрагмент содержит домен VH, который содержит последовательность CDR1 RYWIS (SEQ ID NO:18) или RYWFS (SEQ ID NO:19); последовательность CDR2 EINPNSSTINYAPSLKDK (SEQ ID NO:20) или EINPSSSTINYAPSLKDK (SEQ ID NO:21); и

последовательность CDR3 SLYYDYGDYDYW (SEQ ID NO:22),

и домен VL, который содержит

последовательность CDR1 KASQSVESNVA;

последовательность CDR2 SASLRFS (SEQ ID NO:24); и

последовательность CDR3 QQYNNYPLTFG (SEQ ID NO:25),

для доставки терапевтического агента к CD269-экспрессирующей клетке,

где указанное антитело или его фрагмент специфически связывается с эпитопом внеклеточного домена CD269 (BCMA), и где антитело конъюгировано с терапевтическим агентом, при этом ADC содержит линкер между терапевтическим агентом и антителом.

2. ADC по п.1, где антитело или его фрагмент содержит домен VH, который содержит последовательность EVQLVESGGGLVQPGGS-LRLSCAASGFTFSRYWX<sub>1</sub>SWVRQAPGKGLVWVG EINPX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>STINYAPSLKDKF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ASLYX<sub>4</sub>DYGDAX<sub>5</sub>DYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:4), где X<sub>1</sub>: I,или F; X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>: SS, или NSX<sub>4</sub>: Y; и X<sub>5</sub>: Y, и домен VL, который содержит последовательностьEIVMTQSPATLS VSPGERATLS-CKASQSVX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>NVAWY QQKPGQAPRALIYSASLRFSG

IPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYY CQQYNNYPLTFGA GTKLELKR (SEQ ID NO:

12), где  $X_1X_2$ : ES.

3. ADC по п.1, где антитело или его фрагмент содержит домен VH, который содержит последовательность SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9.

4. ADC по п.1, где антитело или его фрагмент содержит домен VL, который содержит последовательность SEQ ID NO:14.

5. ADC по п.1, где антитело или его фрагмент содержит домен VH, который содержит последовательность SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, и домен VL, который содержит последовательность SEQ ID NO:14.

6. ADC по п. 5, где домен VH содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности с SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, и домен VL содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности SEQ ID NO:14.

7. ADC по любому из пп.1-7, где линкер представляет собой пептидильный линкер, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или ферментом протеазой.

8. ADC по любому из пп.1-7, где линкер представляет собой pH-чувствительный расщепляемый линкер.

9. ADC по любому из пп.1-7, где линкер расщепляется в восстанавливающих условиях.

10. ADC по любому из пп.1-9, где терапевтический агент выбран из топотекана, морфолинодоксорубицина, ризоксина, цианоморфолинодоксорубицина, доластатина-10, эхиномицина, комбретатстатина, халихеамицина, майтанзина, DM-1, DM-4, нетропсина, ауристатина, алкалоида барвинка, подофиллотоксина, таксана, баккатина, диметилвалин-валин-долаизолеин-долапроин-фенилаланин-п-фенилендиамин (AFP), MMAF, MMAE, винкристина, винбластина, виндезина, винорелбина, камптотецина, паклитаксела, доцетаксела, эпотилона А, эпотилона В, нокодазола, колхицинов, колчимиды, эстрамустина, цемадотина, дискодермолида или элеутеробина.

11. Применение ADC по п.10 в качестве лекарственного средства для лечения расстройства, связанного с присутствием патогенных В-клеток.

12. Применение по п.11, где заболевание, связанное с патогенными В-клетками, представляет собой заболевание плазматических клеток и/или В-клеток памяти.

13. Применение по п.11, где заболевание, связанное с патогенными В-клетками, представляет собой рак плазматических клеток или рак В-лимфоцитов.

14. Применение по п.13, где рак плазматических клеток представляет собой множественную миелому, плазмоцитому, макроглобулинемию Вальденстрема или лейкоз плазматических клеток.

15. Применение по п.13, где рак В-лимфоцитов представляет собой болезнь Ходжкина.

16. Применение по п.11, где заболевание, связанное с патогенными В-клетками, представляет собой аутоиммунное заболевание, связанное с аутореактивными плазматическими клетками и/или аутореактивными В-клетками памяти.

17. Применение по п.16, где аутоиммунным заболеванием, связанным с аутореактивными плазматическими клетками и/или аутореактивными В-клетками памяти, является системная красная волчанка (SLE) или ревматический артрит.