



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.05.13

(21) Номер заявки

202190403

(22) Дата подачи заявки

2019.07.30

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПУТЕМ
ВВЕДЕНИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 2018-143372

(32) 2018.07.31

(33) JP

(43) 2021.05.24

(86) PCT/JP2019/029765

(87) WO 2020/027100 2020.02.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ДАЙТИИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:

Сигухара Кийоси, Исии Тиакки (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2015115091

BARTSCH, Rupert et al., "Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases", *Clinical & Experimental Metastasis*, October 2015, vol. 32, issue 7, pp. 729-737, DOI: 10.1007/s10585-015-9740-3, in particular, abstract

OKINES, Alicia et al., "Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution

experience", *The Breast Journal*, June 2018, vol. 24, issue 3, pp. 253-259, DOI: 10.1111/tbj.12906, in particular, abstract

ASKOXYLAKIS, V. et al., "Ado-trastuzumab emtansine (TDM1) is effective against established HER2-positive breast cancer brain metastases in mice", *Cancer Research*, February 2016, vol. 76, issue 4, supplement, abstract P6-17-02, DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P6-17-02, in particular, abstract

JP-A-2017-222638

JP-A-2017197523

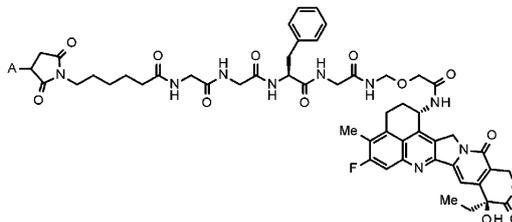
JP-A-2018-008982

WO-A1-2018135501

OGITANI, Yusuke et al., "DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1", *Clinical Cancer Research*, October 2016, vol. 22, issue 20, pp. 5097-5108, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822, in particular, abstract, fig. 5

TERRELL-HALL, Tori B. et al., "Trastuzumab distribution in an in-vivo and in-vitro model of brain metastases of breast cancer", *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 48, pp. 83734-83744, DOI: 10.18632/oncotarget.19634

(57) Терапевтическое средство для лечения метастатической опухоли головного мозга, содержащее в качестве активного компонента конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой (где А представляет собой положение связывания с антителом), конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и/или способ лечения метастатической опухоли головного мозга, включающий введение конъюгата антитело-лекарственное средство субъекту, нуждающемуся в лечении метастатической опухоли головного мозга.



Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству для лечения метастатической опухоли головного мозга, включающему специфический конъюгат антитело-лекарственное средство, и/или к способу лечения метастатической опухоли головного мозга, включающему введение субъекту специфического конъюгата антитело-лекарственное средство.

Предпосылки создания изобретения

Метастатическая опухоль головного мозга представляет собой заболевание, которое развивается, когда первичный рак метастазирует в головной мозг, и известно, что оно возникает у 20-40% пациентов, страдающих раком. Метастазирование рака в головной мозг не только существенно влияет на прогноз, но также приводит к заметному снижению качества жизни, и поэтому необходима разработка эффективного способа лечения метастатической опухоли головного мозга (Непатентные документы 1, 2).

В качестве примера первичного рака для метастатических опухолей головного мозга можно указать рак легкого, рак молочной железы, меланому, почечно-клеточный рак, рак почки, колоректальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак печени, рак яичника, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак щитовидной железы, злокачественную лимфому и саркому. Известно, что из вышеуказанных особенно метастатические опухоли головного мозга, возникающие из рака легкого, рак молочной железы и меланомы в качестве первичного рака, присутствуют в большом проценте случаев (Непатентные документы 1, 2).

Что касается лечения метастатических опухолей головного мозга, возникающих из рака легкого в качестве первичного рака, известно о клинических исследованиях с использованием гефитиниба (Непатентный документ 3), эрлотиниба (Непатентный документ 4), афатиниба (Непатентный документ 5) и осимертиниба (Непатентный документ 6), которые являются ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), и кризотиниба (Непатентный документ 7), который представляет собой ингибитор ALK, или т.п.

Что касается лечения метастатических опухолей головного мозга, возникающих из рака молочной железы в качестве первичного рака, известно о клинических исследованиях с использованием трастузумаба, который представляет собой анти-HER2 антитело (Непатентный документ 8), и лапатиниба, который представляет собой ингибитор тирозинкиназы рецептор эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) (Непатентный документ 9), или т.п.

Что касается лечения метастатических опухолей головного мозга, возникающих из меланомы в качестве первичного рака, известно о клинических исследованиях с использованием вемурафениба, который представляет собой ингибитор BRAF (Непатентный документ 10), или т.п.

Однако эти лекарственные терапии не были утверждены в качестве стандартных терапий, и лучевая терапия и хирургическое лечение считаются первым выбором.

Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), содержащий лекарственное средство с цитотоксичностью, конъюгированное с антителом, способным к связыванию с антигеном, экспрессируемым на поверхности раковых клеток, и интернализации в клетки, может доставлять лекарственное средство селективно к раковым клеткам, и, таким образом, можно ожидать, что он будет вызывать аккумуляцию лекарственного средства в раковых клетках и убивать раковые клетки (Непатентные документы 11-15).

В качестве одного такого конъюгата антитело-лекарственное средство известен конъюгат антитело-лекарственное средство, включающий в качестве его компонентов антитело и производное экзатекана, которое является ингибитором топоизомеразы I, (Патентные документы 1-5, Непатентные документы 16-19). Эти конъюгаты антитело-лекарственное средство, которые демонстрируют превосходный противоопухолевый эффект и безопасность, в настоящее время находятся в стадии клинических исследований.

Для лечения метастатических опухолей головного мозга с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство известно о доклинических и клинических исследованиях лечения метастатических опухолей головного мозга, возникающих из рака молочной железы в качестве первичного рака, с использованием трастузумаба эмтансина, который представляет собой конъюгат анти-HER2 антитело-лекарственное средство, содержащий, в качестве компонента, DM1, который является ингибитором тубулина (Непатентные документы 20-23).

Перечень ссылочных документов

Патентная литература.

- Патентный документ 1: Международная публикация № WO 2014/057687
- Патентный документ 2: Международная публикация № WO 2015/098099
- Патентный документ 3: Международная публикация № WO 2015/115091
- Патентный документ 4: Международная публикация № WO 2015/155998
- Патентный документ 5: Международная публикация № WO 2018/066626

Непатентная литература.

Непатентный документ 1: Lorenzo R., et al., Ther Adv Med Oncol. 2017 Dec; 9(12): 781-796.

Непатентный документ 2: Rahmathulla G., et al., Journal of Oncology 2012, Article ID 723541.

Непатентный документ 3: Kim J-E., et al., Lung Cancer 2009; 65: 351-354.

Непатентный документ 4: Iuchi T., et al., Cancer 2013; 82: 282-287.

Непатентный документ 5: Hoffknecht P., et al., J. Thorac. Oncol. 2015; 10: 156-163.

Непатентный документ 6: Ahn MJ., et al., Eur. J. Cancer 2015; 51: S625-S626.

Непатентный документ 7: Costa DB., et al., J. Clin. Oncol. 2015; 33: 1881-1888.

Непатентный документ 8: Bartsch R., et al., J. Neurooncol. 2007; 85: 311-317.

Непатентный документ 9: Lin NU., et al., Clin. Cancer Res. 2009; 15: 1452-1459.

Непатентный документ 10: Dummer R., et al., Eur. J. Cancer 2014; 50: 611-621.

Непатентный документ 11: Ducry L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

Непатентный документ 12: Alley S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

Непатентный документ 13: Damle N. K., Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

Непатентный документ 14: Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

Непатентный документ 15: Howard A., et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

Непатентный документ 16: Ogitani Y., et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

Непатентный документ 17: Ogitani Y., et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

Непатентный документ 18: Doi T., et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

Непатентный документ 19: Takegawa N., et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

Непатентный документ 20: Bartsch R., et al., Clin. Exp. Metastasis (2015) 32:729-737.

Непатентный документ 21: Askoxylakis V., et al., J. Natl. Cancer Inst. (2016) 108(2): djv313.

Непатентный документ 22: Ricciardi GRR., et al., BMC Cancer (2018) 18:97.

Непатентный документ 23: Okines A., et al., Breast J. 2018; 24:253-259.

Сущность изобретения

Техническая задача

Низкомолекулярные соединения и антитела используются в качестве терапевтических средств против рака, но они обычно трудно проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В частности, поскольку антитела имеют чрезвычайно высокую молекулярную массу, по существу нельзя ожидать, что они пройдут через гематоэнцефалический барьер (Bendell JC, et al., Cancer 2003; 97 (12):2972-7). С другой стороны, есть сообщение о том, что антитело, вводимое внутривенно с целью лечения метастатической опухоли головного мозга, проходило через гематоэнцефалический барьер (Tamura K., et al., J. Nucl. Med. 2013; 54(11): 1869-75). Причина этого заключается в том, что гематоэнцефалический барьер был разрушен опухолью, которая метастазировала в мозг, и, таким образом, способность антитела мигрировать в мозг относительно увеличилась.

Однако имеется сообщение о том, что даже в случае, когда интрацеребральные концентрации низкомолекулярного соединения и антитела показывали существенные значения, ожидаемый терапевтический эффект не был достигнут. Причина этого заключается в том, что опухоль, метастазировавшая в мозг, приобрела лекарственную резистентность (например, генная мутация, влияющая на нисходящую сигнализацию и механизмы элиминации лекарственного средства или т.п., такие как гликопротеин P) (Saunus JM., et al., J. Pathol. 2015; 237:363-78, Brastianos PK., et al., Cancer Discov. 2015; 5:1164-77).

Кроме того, также известно, что между опухолью, метастазирующей в головной мозг, и нормальными тканями в головном мозге образуется гемато-опухолевый барьер, в результате чего появляется лекарственная резистентность (Quail DF. Et al., Cancer Cell 2017; 31:326-41).

Целью настоящего изобретения является проверка того, проходит или нет специфический конъюгат антитело-лекарственное средство, включающий в качестве компонента производное экзатекана, через гематоэнцефалический барьер и проявляет или нет он надлежащий противоопухолевый эффект на метастатическую опухоль головного мозга, которая приобрела лекарственную резистентность. Кроме того,

еще одной целью является обеспечение терапевтического средства для лечения метастатической опухоли головного мозга, включающего конъюгат антитело-лекарственное средство, и/или способа лечения метастатической опухоли головного мозга, включающего введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство.

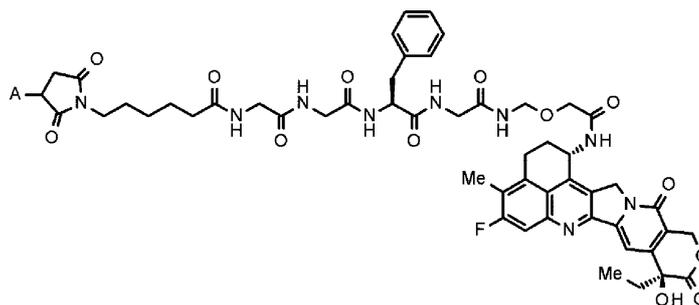
Решение задачи

В результате всесторонних исследований для решения указанных выше задач авторы настоящего изобретения обнаружили, что специфический конъюгат антитело-лекарственное средство, включающий в качестве компонента производное экзатекана, демонстрирует отличный противоопухолевый эффект на метастатические опухоли головного мозга, создав, таким образом, настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает следующее (1)-(272).

(1) Терапевтическое средство для лечения метастатической опухоли головного мозга, содержащее в качестве активного компонента конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 1)



где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь.

(2) Терапевтическое средство в соответствии с п.(1), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(3) Терапевтическое средство в соответствии с п.(1), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

(4) Терапевтическое средство в соответствии с п.(1), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(5) Терапевтическое средство в соответствии с п.(1), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(6) Терапевтическое средство в соответствии с п.(1), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(7) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(1)-(6), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(8) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело.

(9) Терапевтическое средство в соответствии с п.(8), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(10) Терапевтическое средство в соответствии с п.(8), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(11) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(8)-(10), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(12) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(13) Терапевтическое средство в соответствии с п.(12), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представлен-

ной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(14) Терапевтическое средство в соответствии с п.(13), где анти-HER3 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(15) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(12)-(14), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(16) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(17) Терапевтическое средство в соответствии с п.(16), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(18) Терапевтическое средство в соответствии с п.(17), где анти-TROP2 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(19) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(16)-(18), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(20) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(21) Терапевтическое средство в соответствии с п.(20), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(22) Терапевтическое средство в соответствии с п.(21), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(23) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(20)-(22), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(24) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(25) Терапевтическое средство в соответствии с п.(24), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(26) Терапевтическое средство в соответствии с п.(25), где анти-GPR20 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(27) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(24)-(26), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(28) Терапевтическое средство в соответствии с п.(7), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

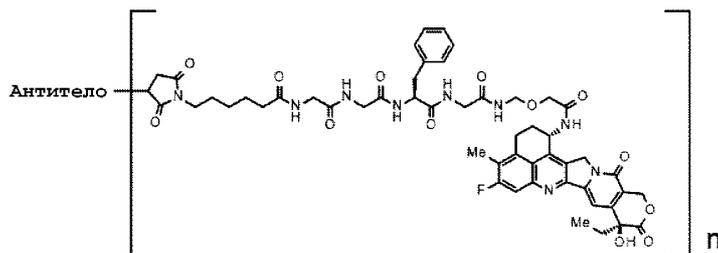
(29) Терапевтическое средство в соответствии с п.(28), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(30) Терапевтическое средство в соответствии с п.(29), где анти-CDH6 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(31) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(28)-(30), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(32) Терапевтическое средство для лечения метастатической опухоли головного мозга, содержащее в качестве активного компонента конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный следующей формулой:

(Формула 2)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(33) Терапевтическое средство в соответствии с п.(32), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(34) Терапевтическое средство в соответствии с п.(32), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

(35) Терапевтическое средство в соответствии с п.(32), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(36) Терапевтическое средство в соответствии с п.(32), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(37) Терапевтическое средство в соответствии с п.(32), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(38) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(32)-(37), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(39) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело.

(40) Терапевтическое средство в соответствии с п.(39), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(41) Терапевтическое средство в соответствии с п.(39), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(42) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(39)-(41), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(43) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(44) Терапевтическое средство в соответствии с п.(43), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(45) Терапевтическое средство в соответствии с п.(44), где анти-HER3 антитело не содержит лизинный остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(46) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(43)-(45), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(47) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(48) Терапевтическое средство в соответствии с п.(47), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(49) Терапевтическое средство в соответствии с п.(48), где анти-TROP2 антитело не содержит лизи-

новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(50) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.47-49, где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(51) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(52) Терапевтическое средство в соответствии с п.(51), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(53) Терапевтическое средство в соответствии с п.(52), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(54) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(51)-(53), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(55) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(56) Терапевтическое средство в соответствии с п.(55), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(57) Терапевтическое средство в соответствии с п.(56), где анти-GPR20 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(58) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(55)-(57), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(59) Терапевтическое средство в соответствии с п.(38), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

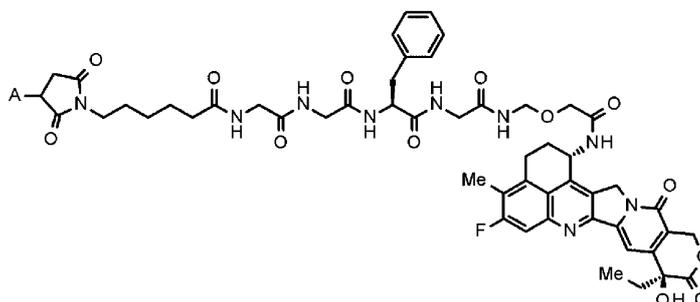
(60) Терапевтическое средство в соответствии с п.(59), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(61) Терапевтическое средство в соответствии с п.(60), где анти-CDH6 антитело не содержит лизин-новый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(62) Терапевтическое средство в соответствии с любым из пп.(59)-(61), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(63) Способ лечения метастатической опухоли головного мозга, включающий введение конъюгата антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 3)



где А представляет собой положение связывания с антителом, конъюгирован с антителом через тиозфирную связь; субъекту, нуждающемуся в лечении метастатической опухоли головного мозга.

(64) Способ лечения в соответствии с п.(63), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(65) Способ лечения в соответствии с п.(63), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной

железы, рака легкого и меланомы.

(66) Способ лечения в соответствии с п.(63), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(67) Способ лечения в соответствии с п.(63), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(68) Способ лечения в соответствии с п.(63), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(69) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(63)-(68), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(70) Способ лечения в соответствии с п.(69), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело.

(71) Способ лечения в соответствии с п.(70), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(72) Способ лечения в соответствии с п.(70), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(73) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(70)-(72), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(74) Способ лечения в соответствии с п.(69), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(75) Способ лечения в соответствии с п.(74), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(76) Способ лечения в соответствии с п.(75), где анти-HER3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(77) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(74)-(76), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(78) Способ лечения в соответствии с п.(69), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(79) Способ лечения в соответствии с п.(78), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(80) Способ лечения в соответствии с п.(79), где анти-TROP2 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(81) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(78)-(80), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(82) Способ лечения в соответствии с п.(69), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(83) Способ лечения в соответствии с п.(82), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(84) Способ лечения в соответствии с п.(83), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(85) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(82)-(84), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(86) Способ лечения в соответствии с п.(69), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(87) Способ лечения в соответствии с п.(86), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(88) Способ лечения в соответствии с п.(87), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(106) Способ лечения в соответствии с п.(105), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(107) Способ лечения в соответствии с п.(106), где анти-HER3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(108) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(105)-(107), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(109) Способ лечения в соответствии с п.(100), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(110) Способ лечения в соответствии с п.(109), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(111) Способ лечения в соответствии с п.(110), где анти-TROP2 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(112) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(109)-(111), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(113) Способ лечения в соответствии с п.(100), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(114) Способ лечения в соответствии с п.(113), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(115) Способ лечения в соответствии с п.(114), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(116) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(113)-(115), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(117) Способ лечения в соответствии с п.(100), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(118) Способ лечения в соответствии с п.(117), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(119) Способ лечения в соответствии с п.(118), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(120) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(117)-(119), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(121) Способ лечения в соответствии с п.(100), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

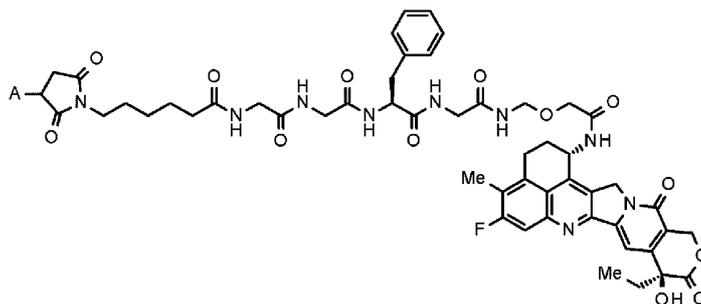
(122) Способ лечения в соответствии с п.(121), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(123) Способ лечения в соответствии с п.(122), где анти-CDH6 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(124) Способ лечения в соответствии с любым из пп.(121)-(123), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(125) Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в лечении метастатической опухоли головного мозга, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 5)



где А представляет собой положение связывания с антителом;
 конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь.

(126) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(125), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(127) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(125), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

(128) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(125), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(129) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(125), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(130) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(125), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(131) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(125)-(130), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(132) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело

(133) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(132), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(134) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(132), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(135) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(132)-(134), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(136) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(137) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(136), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(138) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(137), где анти-HER3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(139) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(136)-(138), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(140) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(141) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(140), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(142) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(141), где анти-TROP2 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(143) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(140)-(142), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(144) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(145) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(144), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(146) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(145), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(147) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(144)-(146), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(148) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(149) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(148), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(150) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(149), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(151) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(148)-(150), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(152) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(131), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

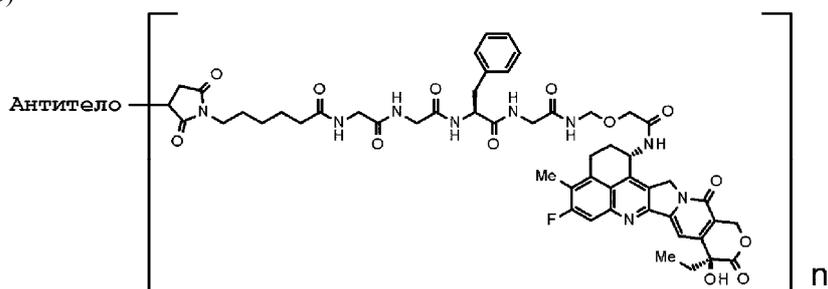
(153) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(152), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(154) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(153), где анти-CDH6 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(155) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(152)-(154), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(156) Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в лечении метастатической опухоли головного мозга, представленный следующей формулой:

(Формула 6)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(157) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(156), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(158) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(156), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, со-

(181) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(180), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(182) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(179)-(181), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(183) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(162), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

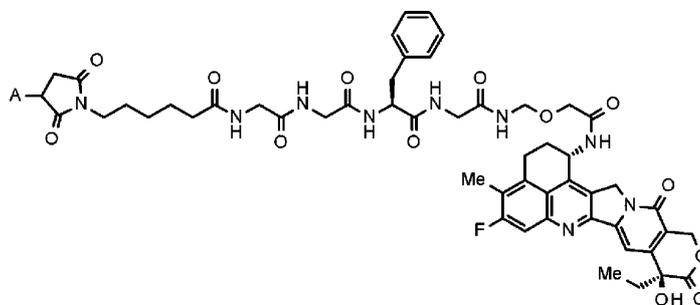
(184) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(183), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(185) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(184), где анти-CDH6 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(186) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.(183)-(185), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(187) Применение конъюгата антитело-лекарственное средство для получения лекарственного средства для лечения метастатической опухоли головного мозга, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 7)



где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиозфирную связь.

(188) Применение в соответствии с п.(187), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(189) Применение в соответствии с п.(187), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

(190) Применение в соответствии с п.(187), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(191) Применение в соответствии с п.(187), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(192) Применение в соответствии с п.(187), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(193) Применение в соответствии с любым из пп.(187)-(192), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-V7-N3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(194) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело.

(195) Применение в соответствии с п. (194), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(196) Применение в соответствии с п.(194), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(197) Применение в соответствии с любым из пп.(194)-(196), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-

лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(198) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(199) Применение в соответствии с п.(198), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(200) Применение в соответствии с п.(199), где анти-HER3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(201) Применение в соответствии с любым из пп.(198)-(200), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(202) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(203) Применение в соответствии с п.(202), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(204) Применение в соответствии с п.(203), где анти-TROP2 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(205) Применение в соответствии с любым из пп.(202)-(204), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(206) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(207) Применение в соответствии с п.(206), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(208) Применение в соответствии с п.(207), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(209) Применение в соответствии с любым из пп.(206)-(208), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(210) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(211) Применение в соответствии с п.(210), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(212) Применение в соответствии с п.(211), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(213) Применение в соответствии с любым из пп.(210)-(212), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(214) Применение в соответствии с п.(193), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

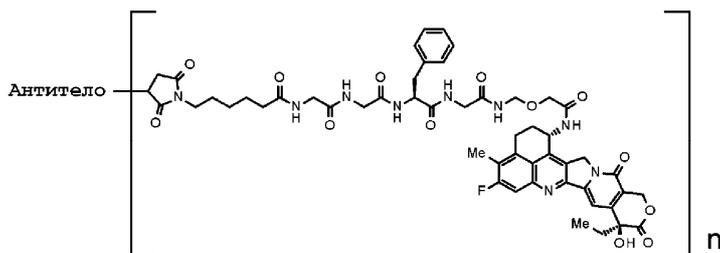
(215) Применение в соответствии с п.(214), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(216) Применение в соответствии с п.(215), где анти-CDH6 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(217) Применение в соответствии с любым из пп.(214)-(216), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(218) Применение конъюгата антитело-лекарственное средство для получения лекарственного средства для лечения метастатической опухоли головного мозга, представленного следующей формулой:

(Формула 8)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(219) Применение в соответствии с п.(218), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

(220) Применение в соответствии с п.(218), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

(221) Применение в соответствии с п.(218), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

(222) Применение в соответствии с п.(218), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

(223) Применение в соответствии с п.(218), где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

(224) Применение в соответствии с любым из пп.(218)-(223), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело или анти-CDH6 антитело.

(225) Применение в соответствии с п. (224), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело.

(226) Применение в соответствии с п.(225), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

(227) Применение в соответствии с п.(225), где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

(228) Применение в соответствии с любым из пп.(225)-(227), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(229) Применение в соответствии с п.(224), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER3 антитело.

(230) Применение в соответствии с п.(229), где анти-HER3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4.

(231) Применение в соответствии с п.(230), где анти-HER3 антитело не содержит лизинового остатка на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(232) Применение в соответствии с любым из пп.(229)-(231), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(233) Применение в соответствии с п.(224), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-TROP2 антитело.

(234) Применение в соответствии с п.(233), где анти-TROP2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 6.

(235) Применение в соответствии с п.(234), где анти-TROP2 антитело не содержит лизинового остатка на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(236) Применение в соответствии с любым из пп.(233)-(235), где среднее количество конъюгиро-

ванных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(237) Применение в соответствии с п.(224), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-B7-H3 антитело.

(238) Применение в соответствии с п.(237), где анти-B7-H3 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 8.

(239) Применение в соответствии с п.(238), где анти-B7-H3 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(240) Применение в соответствии с любым из пп.(237)-(239), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 3,5 до 4,5.

(241) Применение в соответствии с п.(224), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-GPR20 антитело.

(242) Применение в соответствии с п.(241), где анти-GPR20 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10.

(243) Применение в соответствии с п.(242), где анти-GPR20 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(244) Применение в соответствии с любым из пп.(241)-(243), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(245) Применение в соответствии с п.(244), где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-CDH6 антитело.

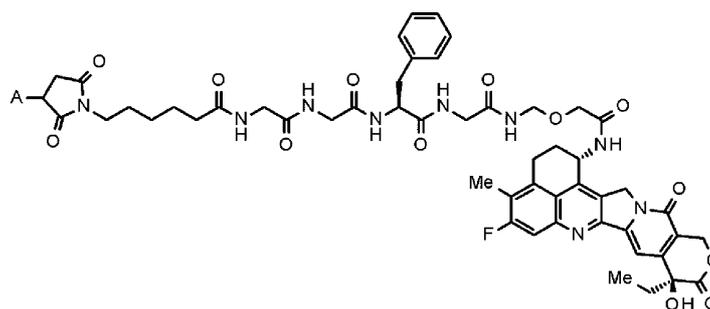
(246) Применение в соответствии с п.(245), где анти-CDH6 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12.

(247) Применение в соответствии с п.(246), где анти-CDH6 антитело не содержит лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи.

(248) Применение в соответствии с любым из пп.(245)-(247), где среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

(249) Терапевтическое средство для лечения метастатического рака, содержащее в качестве активного компонента конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 9)



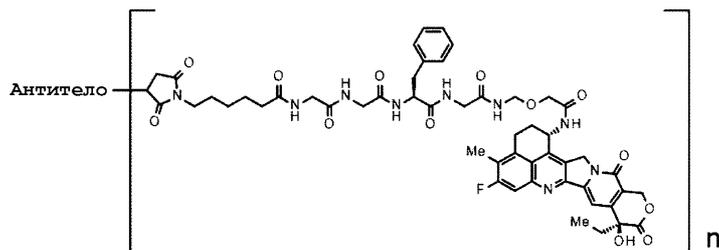
где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь.

(250) Терапевтическое средство в соответствии с п.(249), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(251) Терапевтическое средство в соответствии с п.(250), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(252) Терапевтическое средство для лечения метастатического рака, содержащее в качестве активного компонента конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный следующей формулой:

(Формула 10)



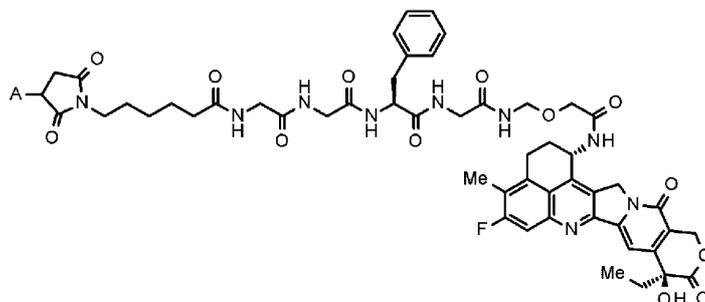
где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(253) Терапевтическое средство в соответствии с п.(252), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(254) Терапевтическое средство в соответствии с п.(253), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(255) Способ лечения метастатического рака, включающий введение конъюгата антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 11)



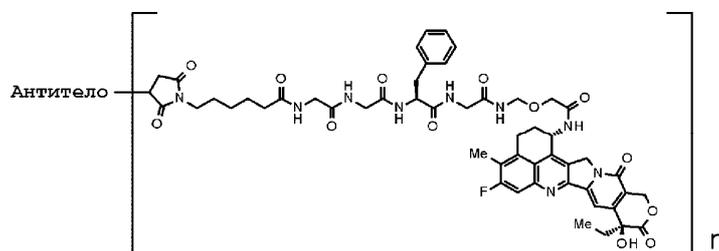
где А представляет собой положение связывания с антителом, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь; субъекту, нуждающемуся в лечении метастатического рака.

(256) Способ лечения в соответствии с п.(255), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(257) Способ лечения в соответствии с п.(256), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(258) Способ лечения метастатического рака, включающий введение конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного следующей формулой:

(Формула 12)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела;

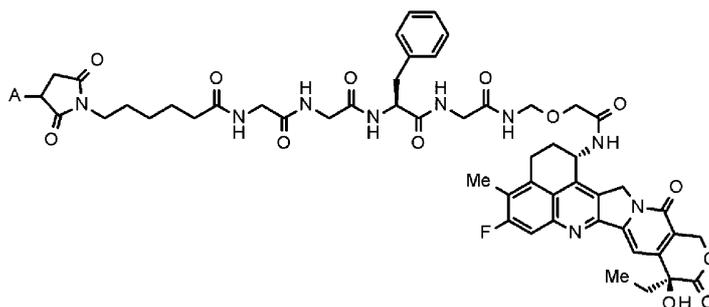
субъекту, нуждающемуся в лечении метастатического рака.

(259) Способ лечения в соответствии с п.(258), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(260) Способ лечения в соответствии с п.(259), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(261) Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в лечении метастатического рака,

в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:
(Формула 13)



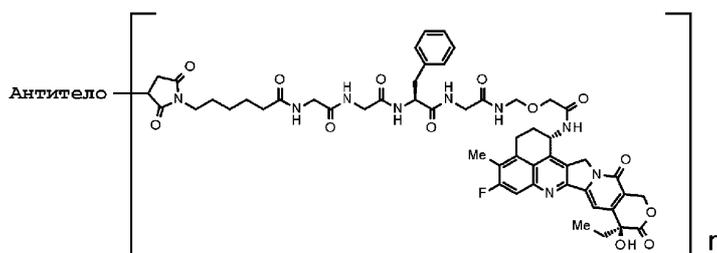
где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиозфирную связь.

(262) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(261), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(263) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(262), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(264) Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в лечении метастатического рака, представленный следующей формулой:

(Формула 14)



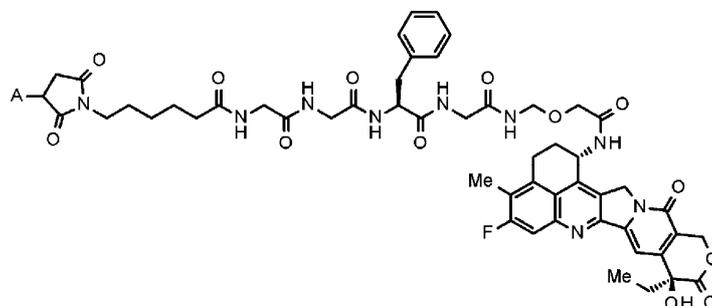
где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиозфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(265) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(264), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(266) Конъюгат антитело-лекарственное средство в соответствии с п.(265), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

(267) Применение конъюгата антитело-лекарственное средство для получения лекарственного средства для лечения метастатического рака, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 15)



где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиозфирную связь.

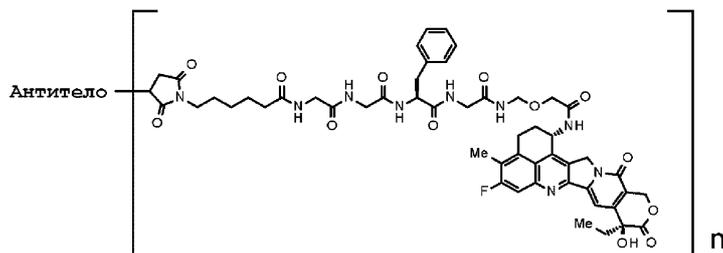
(268) Применение в соответствии с п.(267), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(269) Применение в соответствии с п.(268), где метастатический рак представляет собой метастати-

ческую опухоль кости.

(270) Применение конъюгата антитело-лекарственное средство для получения лекарственного средства для лечения метастатического рака, который представлен следующей формулой:

(Формула 16)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n означает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

(271) Применение в соответствии с п.(270), где метастатический рак является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из метастатической опухоли головного мозга, метастатической опухоли кости, метастатической опухоли легкого и метастатического рака печени.

(272) Применение в соответствии с п.(271), где метастатический рак представляет собой метастатическую опухоль кости.

Полезные эффекты изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает терапевтическое средство для лечения метастатической опухоли головного мозга, содержащее специфический конъюгат антитело-лекарственное средство, и/или способ лечения метастатической опухоли головного мозга, включающий введение субъекту специфического конъюгата антитело-лекарственное средство.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-HER2 антитела (SEQ ID NO: 1).

Фиг. 2 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-HER2 антитела (SEQ ID NO: 2).

Фиг. 3 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-HER3 антитела (SEQ ID NO: 3).

Фиг. 4 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-HER3 антитела (SEQ ID NO: 4).

Фиг. 5 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-TROP2 антитела (SEQ ID NO: 5).

Фиг. 6 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-TROP2 антитела (SEQ ID NO: 6).

Фиг. 7 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-B7-H3 антитела (SEQ ID NO: 7).

Фиг. 8 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-B7-H3 антитела (SEQ ID NO: 8).

Фиг. 9 представляет диаграмму, показывающую продлевающие жизнь эффекты конъюгата антитело-лекарственное средство (1) на мышах с интракраниально трансплантированным KPL-4-Luc.

Фиг. 10 представляет диаграмму, показывающую противоопухолевые эффекты конъюгата антитело-лекарственное средство (1) на мышах с интракраниально трансплантированным KPL-4-Luc. Размер опухоли подтверждается интенсивностью люминесценции KPL-4-Luc.

Фиг. 11 представляет изображения, показывающие патологические изменения головного мозга, полученные при окрашивании гематоксилином и эозином, у мышей (№ 1 и № 2) из группы введения растворителя. На центральных снимках показаны общие картины патологических изменений, а на левом и правом снимках показаны увеличенные патологические изменения. Опухолевые образования находятся в области, обведенной пунктирной линией, или области, указанной стрелками.

Фиг. 12 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-GPR20 антитела (SEQ ID NO: 9).

Фиг. 13 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-GPR20 антитела (SEQ ID NO: 10).

Фиг. 14 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи анти-CDH6 антитела (SEQ ID NO: 11).

Фиг. 15 представляет диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность легкой цепи анти-CDH6 антитела (SEQ ID NO: 12).

Описание вариантов осуществления

Далее описаны предпочтительные способы осуществления настоящего изобретения. Варианты осуществления, описанные ниже, представлены только для иллюстрации одного примера типичного варианта осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

1. Метастатическая опухоль головного мозга.

В настоящем изобретении термин "метастатическая опухоль головного мозга" означает опухоль, развившуюся в результате метастазирования первичного рака (рака, развившегося в биологических тканях, отличных от мозга) в мозг. Метастатическая опухоль головного мозга в настоящем изобретении включает не только опухоли, метастазирующие в паренхиму мозга, но также опухоли, поражающие мягкую мозговую оболочку и паутинную оболочку (менингеальный карциноматоз). Участок метастазирования может представлять собой один или несколько участков. Кроме того, метастатическая опухоль головного мозга чаще всего обнаруживается после появления симптомов первичного рака, но также может быть обнаружена до появления симптомов первичного рака.

В качестве примеров симптомов метастатической опухоли головного мозга можно привести, например, головную боль, рвоту, нарушение зрения, нарушение сознания, судорожный припадок, паралич и расстройство речи. Предполагается, что эти симптомы вызываются прямым повреждением тканей мозга опухолью и повышенным внутричерепным давлением.

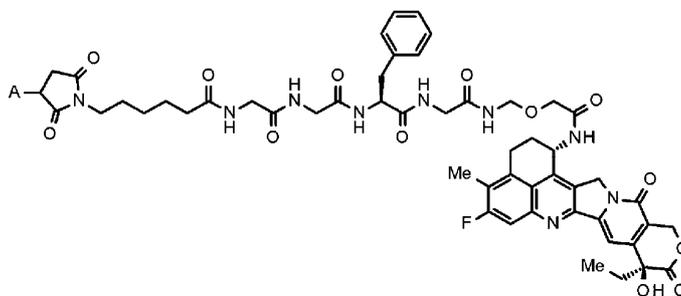
Наблюдение метастатической опухоли головного мозга можно осуществить при помощи, например, СТ (компьютерная томография), ПЕТ (позитрон-эмиссионная томография), МРИ (магнитно-резонансное исследование) или т.п.

В качестве примера первичного рака для метастатических опухолей головного мозга можно указать рак легкого, рак молочной железы, меланому, почечно-клеточный рак, рак почки, колоректальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак печени, рак яичника, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак щитовидной железы, злокачественную лимфому и саркому. В частности, было обнаружено, что из них рак легкого, рак молочной железы и меланома в большом проценте случаев являются первичным раком для метастатических опухолей головного мозга.

2. Конъюгат антитело-лекарственное средство.

Конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 17)

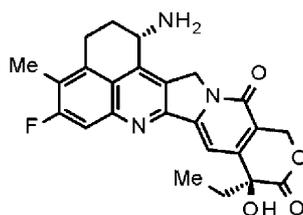


где А представляет собой положение связывания с антителом; конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь.

В настоящем изобретении частичная структура, состоящая из линкера и лекарственного средства, в конъюгате антитело-лекарственное средство указана как "лекарственное средство-линкер". Компонент лекарственное средство-линкер связан с тиольной группой (другими словами, атомом серы цистеинового остатка), образованной на участке межпечочечной дисульфидной связи (два сайта между тяжелыми цепями и два сайта между тяжелой цепью и легкой цепью) в антителе.

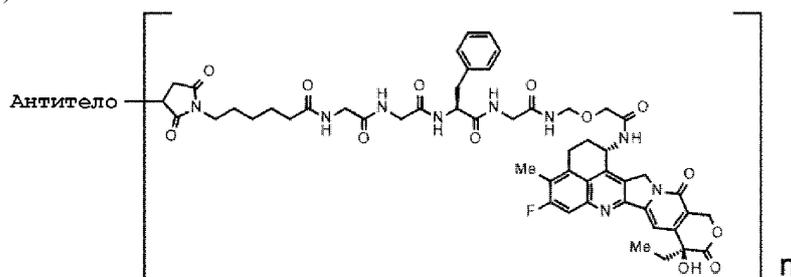
Лекарственное средство-линкер по настоящему изобретению в качестве компонента включает экзатекан (IUPAC название: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10Н,13Н-бензо(де)пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-б)хинолин-10,13-дион, (также имеющий химическое название: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1Н,2Н-бензо(де)пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-б)хинолин-10,13(9Н,15Н)-дион)), который является ингибитором топоизомеразы I. Экзатекан представляет собой производное камптотецина, обладающее противоопухолевым эффектом, представленное следующей формулой:

(Формула 18)



Конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, также может быть представлен следующей формулой:

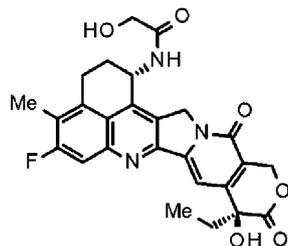
(Формула 19)



где компонент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь. Значение n является таким же, как то, которое называют средним количеством молекул конъюгированного лекарственного средства (DAR: отношение лекарственного средства к антителу), и указывает среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела.

После миграции в раковые клетки конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, высвобождает соединение, представленное следующей формулой:

(Формула 20)



и таким образом проявляет противоопухолевый эффект.

Указанное выше соединение предполагается как первоисточник противоопухолевой активности конъюгата антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, и было подтверждено, что оно обладает эффектом ингибирования топоизомеразы I (Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research*, 2016, Oct 15; 22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29).

Также известно, что конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, обладает эффектом "свидетеля" (Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046).

Эффект свидетеля проявляется через процесс, когда конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, интернализируется в раковые клетки, экспрессирующие мишень, и указанное выше соединение высвобождается и затем проявляет противоопухолевый эффект также на раковые клетки, которые присутствуют в окружении и не экспрессируют мишень.

3. Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство.

Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемое в настоящем изобретении, может происходить из любого вида, и предпочтительно представляет собой антитело, полученное от человека, крысы, мыши или кролика. В случаях, когда антитело происходит из вида, отличного от человека, его предпочтительно подвергают химеризации или гуманизации с использованием хорошо известных методов. Антитело по настоящему изобретению может представлять собой поликлональное антитело или моноклональное антитело и предпочтительно представляет собой моноклональное антитело.

Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемое в настоящем изобретении, представляет собой антитело, предпочтительно обладающее такой характеристикой, как способность таргетирования раковых клеток, и предпочтительно представляет собой антитело, обладающее способностью распознавания раковой клетки, способностью связываться с раковой клеткой, способностью к внедрению и интернализации в раковую клетку и/или цитотоксической активностью против раковых клеток.

Связывающая активность антитела против раковых клеток может быть подтверждена методом про-

точной цитометрии. Интернализация антитела в раковые клетки может быть подтверждена при помощи (1) анализа визуализации антитела, включенного в клетки, под флуоресцентным микроскопом с использованием вторичного антитела (флуоресцентно меченного), связывающегося с терапевтическим антителом (*Cell Death and Differentiation* (2008) 15, 751-761), (2) анализа измерения интенсивности флуоресценции, включенной в клетки, с использованием связывания вторичного антитела (флуоресцентно меченного) с терапевтическим антителом (*Molecular Biology of the Cell*, Vol. 15, 5268-5282, December 2004) или (3) анализа Mab-ZAP с использованием связывания иммунотоксина с терапевтическим антителом, где токсин высвобождается при включении в клетки для ингибирования роста клеток (*Bio Techniques* 28: 162-165, January 2000). В качестве иммунотоксина можно использовать рекомбинантный комплексный белок каталитического домена дифтерийного токсина и белка G.

Противоопухолевую активность антитела можно подтвердить *in vitro* путем определения ингибирующей активности против клеточного роста. Например, раковую клеточную линию, сверхэкспрессирующую белок-мишень для антитела, культивируют и в культуральную систему добавляют антитело в различных концентрациях, чтобы можно было определить ингибирующую активность против образования очагов, образования колоний и роста сфероидов. Противоопухолевую активность можно подтвердить *in vivo*, например, путем введения антитела "голой" мыши с трансплантированной раковой клеточной линией с высокой экспрессией белка-мишени и определения изменений в раковых клетках.

Поскольку соединение, конъюгированное в конъюгате антитело-лекарственное средство, проявляет противоопухолевый эффект, предпочтительно, но необязательно, чтобы антитело само обладало противоопухолевым эффектом. Для специфичности и селективности проявления цитотоксической активности противоопухолевым соединением против раковых клеток важно, а также предпочтительно, чтобы антитело могло интернализироваться для миграции в раковые клетки.

Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемое в настоящем изобретении, можно получить с использованием процедуры, известной в данной области техники. Например, антитело по настоящему изобретению можно получить с использованием способа, обычно осуществляемого в данной области техники, который включает иммунизацию животных антигенным полипептидом и сбор и очистку антитела, продуцируемого *in vivo*. Источник происхождения антигена не ограничивается человеком, и животных можно иммунизировать антигеном, происходящим от отличного от человека животного, такого как мышь, крыса и т.п. В этом случае может быть испытана перекрестная реактивность антител, связывающихся с полученным гетерологичным антигеном, с человеческими антигенами для скрининга на антитело, применимое при заболевании человека.

Альтернативно, антитело-продуцирующие клетки, которые продуцируют антитела против антигена, могут быть слиты с миеломными клетками в соответствии со способом, известным в данной области техники (например, Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p. 495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)), для установления гибридом, из которых, в свою очередь, могут быть получены моноклональные антитела.

Антиген можно получить путем генно-инженерной модификации клеток-хозяев для получения гена, кодирующего антигенный белок. В частности, получают векторы, которые обеспечивают возможность экспрессии гена антигена, и переносят их в клетки-хозяева, чтобы ген экспрессировался. Экспрессированный таким образом антиген можно очистить. Антитело можно также получить способом иммунизации животных описанными выше генно-инженерными антиген-экспрессирующими клетками или клеточной линией, экспрессирующей антиген.

Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемое в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой рекомбинантное антитело, полученное путем искусственной модификации с целью снижения гетерологичной антигенности для человека, такое как химерное антитело или гуманизированное антитело, или предпочтительно антитело, имеющее только последовательность гена антитела, полученного от человека, т.е. человеческое антитело. Эти антитела можно получить известным методом.

В качестве примера химерного антитела можно указать антитело, в котором переменная и константная области антитела происходят от разных видов, например, химерное антитело, в котором переменная область антитела мыши или крысы соединена с константной областью человеческого антитела (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 6851-6855, (1984)).

В качестве примера гуманизированного антитела можно указать антитело, полученное путем встраивания только определяющей комплементарности области (CDR) гетерологичного антитела в человеческое антитело (*Nature* (1986) 321, pp. 522-525), антитело, полученное путем прививки части аминокислотных остатков каркасной области гетерологичного антитела, а также последовательности CDR гетерологичного антитела к человеческому антителу методом CDR-прививки (WO 90/07861), и антитело, гуманизированное с использованием стратегии генной конверсии и мутагенеза (Патент США №5821337).

В качестве примера человеческого антитела можно указать антитело, генерируемое с использованием продуцирующей человеческое антитело мыши, имеющей человеческий хромосомный фрагмент, включающий гены тяжелой цепи и легкой цепи человеческого антитела (см. Tomizuka, K. et al., *Nature Ge-*

netics (1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, p.3447-3448; Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, p.722-727, и т.д.). В качестве альтернативы, можно указать антитело, полученное путем фагового дисплея, антитело, которое выбирают из библиотеки человеческих антител см. Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1(2), p. 189-203; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology (2002) 109(3), p.427-431 и т.д.).

Антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемом в настоящем изобретении, также включает модифицированные варианты антитела. Модифицированный вариант относится к варианту, полученному путем химической или биологической модификации антитела в соответствии с настоящим изобретением. Примеры химически модифицированного варианта включают варианты, включающие связывание химического фрагмента с аминокислотным скелетом, варианты, включающие связывание химического фрагмента с N-связанной или O-связанной углеводной цепью и т.д. Примеры биологически модифицированного варианта включают варианты, полученные посттрансляционной модификацией (например, N-связанное или O-связанное гликозилирование, N- или C-концевой процессинг, дезамидирование, изомеризация аспарагиновой кислоты или окисление метионина), и варианты, в которых метиониновый остаток был добавлен к N-концу путем экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Кроме того, антитело, меченное таким образом, чтобы сделать возможной детекцию или выделение антитела или антигена в соответствии с настоящим изобретением, например, фермент-меченое антитело, флуоресцентно-меченое антитело и аффинно-меченое антитело, также включено в смысловое значение модифицированного варианта. Такой модифицированный вариант антитела в соответствии с настоящим изобретением полезен для улучшения стабильности и удержания антитела в крови, снижения его антигенности, детекции или выделения антитела или антигена и т.д.

Кроме того, путем регуляции модификации гликана, который связан с антителом в соответствии с настоящим изобретением (гликозилирование, дефукозилирование и т.д.), можно повысить антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. В качестве методов для регуляции модификации гликана антител известны WO 99/54342, WO 00/61739, WO 02/31140, WO 2007/133855, WO 2013/120066 и т.д. Однако методы не ограничиваются этим. Антитело в соответствии с настоящим изобретением также включает антитела, в которых регулируется модификация гликана.

Известно, что лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, продуцируемого в культивируемой клетке млекопитающего, делетирован (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)), и также известно, что два аминокислотных остатка (глицин и лизин) на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, продуцируемого в культивируемой клетке млекопитающего, делетированы, а пролиновый остаток, появившийся на карбоксильном конце, амидирован (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007)). Однако такая делеция и модификация последовательности тяжелой цепи не влияют на аффинность связывания антигена и эффекторную функцию (активация комплемента, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и т.д.) антитела. Таким образом, антитело по настоящему изобретению также включает антитела, подвергавшиеся такой модификации, и функциональные фрагменты антитела, а также делеционные варианты, в которых одна или две аминокислоты были делетированы на карбоксильном конце тяжелой цепи, варианты, полученные путем амидирования делеционных вариантов (например, тяжелой цепи, в которой пролиновый остаток на карбокси-конце был амидирован) и т.п. Тип делеционного варианта, имеющего делецию на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела в соответствии с настоящим изобретением, не ограничивается указанными выше вариантами, при условии, что сохраняются аффинность связывания антигена и эффекторная функция. Две тяжелые цепи, составляющие антитело в соответствии с настоящим изобретением, могут относиться к одному типу, выбранному из группы, состоящей из полноразмерной тяжелой цепи и вышеописанного делеционного варианта, или могут быть двух типов в комбинации, выбранной из них. На относительное количество каждого делеционного варианта может влиять тип культивируемых клеток млекопитающих, которые продуцируют антитело в соответствии с настоящим изобретением, и условия культивирования; однако предпочтительным примером может быть антитело, в котором один аминокислотный остаток на карбоксильном конце делетирован в обеих из двух тяжелых цепей в антителе по настоящему изобретению.

В качестве примера изоформ антитела в соответствии с настоящим изобретением можно указать, например, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), и предпочтительно можно указать IgG1 или IgG2.

Примеры антител в конъюгате антитело-лекарственное средство, используемом в настоящем изобретении, могут включать, но конкретно не ограничиваются этим, анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-CD3 антитело, анти-CD30 антитело, анти-CD33 антитело, анти-CD37 антитело, анти-CD56 антитело, анти-CD98 антитело, анти-DRS антитело, анти-EGFR антитело, анти-EPHA2 антитело, анти-FGFR2 антитело, анти-FGFR4 антитело, анти-FOLR1 антитело, анти-VEGF антитело, анти-CD20 антитело, анти-CD22 антитело, анти-CD70 антитело, анти-PSMA антитело, анти-CEA антитело, анти-Мезотелиновое антитело, анти-A33 антитело, анти-CanAg антитело, анти-Cripto антитело, анти-G250 антитело, анти-MUC1 антитело, анти-GPNMB антитело, анти-

Интегриновое антитело, анти-Тенасцин-С антитело, анти-SLC44A4 антитело, анти-GPR20 антитело и анти-CDH6 антитело. Кроме того, в качестве предпочтительных примеров можно указать анти-HER2 антитело, анти-HER3 антитело, анти-TROP2 антитело, анти-B7-H3 антитело, анти-GPR20 антитело и анти-CDH6 антитело, и более предпочтительным может быть анти-HER2 антитело.

В настоящем изобретении термин "анти-HER2 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста типа 2; ErbB-2) и предпочтительно обладает активностью интернализации в HER2-экспрессирующие клетки путем связывания с HER2.

Примеры анти-HER2 антитела включают трастузумаб (Патент США № 5821337) и пертузумаб (Международная публикация № WO 01/00245). В качестве предпочтительного примера можно указать трастузумаб.

В настоящем изобретении термин "анти-HER3 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с HER3 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста типа 3; ErbB-3) и предпочтительно обладает активностью интернализации в HER3-экспрессирующие клетки путем связывания с HER3.

Примеры анти-HER3 антитела включают патритумаб (U3-1287), U1-59 (Международная публикация № WO 2007/077028), MM-121 (серибантумаб), анти-ERBB3 антитело, описанное в Международной публикации № WO 2008/100624, RG-7116 (лумретузумаб) и LJM-716 (элгемтумаб). В качестве предпочтительного примера можно указать патритумаб и U1-59.

В настоящем изобретении термин "анти-TROP2 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с TROP2 (TACSTD2: опухоль-ассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 2; EGP-1) и предпочтительно обладает активностью интернализации в TROP2-экспрессирующие клетки путем связывания с TROP2.

Примеры анти-TROP2 антитела включают hTINA1-H1L1 (Международная публикация № WO 2015/098099).

В настоящем изобретении термин "анти-B7-H3 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с B7-H3 (гомолог 3 В-клеточного антигена #7; PD-L3; CD276) и предпочтительно обладает активностью интернализации в B7-H3-экспрессирующие клетки путем связывания с B7-H3.

Примеры анти-B7-H3 антитела включают M30-H1-L4 (Международная публикация № WO 2014/057687).

В настоящем изобретении термин "анти-GPR20 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с GPR20 (связанный с G-белком рецептор 20) и предпочтительно обладает активностью интернализации в GPR20-экспрессирующие клетки путем связывания с GPR20.

Примеры анти-GPR20 антитела включают h046-H4e/L7 (Международная публикация № WO 2018/135501).

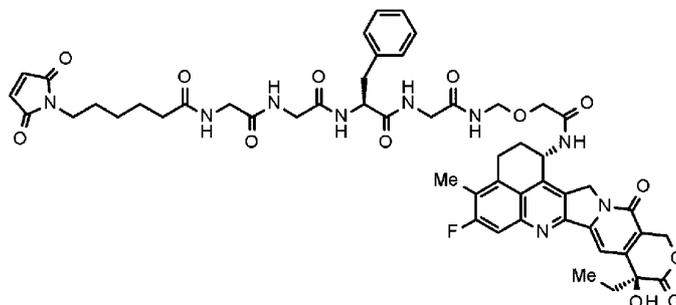
В настоящем изобретении термин "анти-CDH6 антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с CDH6 (Кадгерин-6) и предпочтительно обладает активностью интернализации в CDH6-экспрессирующие клетки путем связывания с CDH6.

Примеры анти-CDH6 антитела включают H01L02 (Международная публикация № WO 2018/212136).

4. Получение конъюгата антитело-лекарственное средство

Промежуточное соединение лекарственное средство-линкер для применения в получении конъюгата антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, представлено следующей формулой.

(Формула 21)



Промежуточное соединение лекарственное средство-линкер может быть указано под химическим названием N-(6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексаноил)глицилглицил-L-фенилаланил-N-((2-((1S,9S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-4-метил-10,13-диоксо-2,3,9,10,13,15-гексагидро-1H,12H-бензо(de)пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-b)хинолин-1-ил)амино)-2-оксоэтокси)метил)глицинамид и может быть получено руководствуясь описаниями, представленными в Международной публикации № WO 2014/057687, Международной публикации № WO 2015/098099, Международной публикации № WO 2015/115091, Международной публикации № WO 2015/155998, Международной публикации № WO

2019/044947 и т.п.

Конъюгат антители-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, можно получить путем взаимодействия вышеописанного промежуточного соединения лекарственное средство-линкер и антитела, содержащего тиольную группу (альтернативно указана как сульфгидрильная группа).

Антитело, содержащее сульфгидрильную группу, можно получить способом, хорошо известным в данной области техники (Hermanson, G. T, *Bioconjugate Techniques*, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996)). Например, путем использования 0,3-3 молярных эквивалентов восстановителя, такого как трис(2-карбокситил)фосфин гидрохлорид (ТСЕР), в расчете на межцепочечный дисульфид в антителе и взаимодействия с антителом в буферном растворе, содержащем хелатирующий агент, такой как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), можно получить антитело, содержащее сульфгидрильную группу с частично или полностью восстановленными межцепочечными дисульфидами в антителе.

Кроме того, с использованием 2-20 молярных эквивалентов промежуточного соединения лекарственное средство-линкер в расчете на антитело, содержащее сульфгидрильную группу, можно получить конъюгат антители-лекарственное средство, в котором конъюгированы 2-8 молекул лекарственного средства на молекулу антитела.

Среднее количество конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в полученном конъюгате антители-лекарственное средство можно определить, например, методом расчета, основанным на измерении УФ-поглощения для конъюгата анти-HER2 антители-лекарственное средство и предшественника его конъюгации при двух длинах волн 280 нм и 370 нм (УФ метод), или методом расчета, основанным на количественном определении с использованием ВЭЖХ для фрагментов, полученных обработкой конъюгата антители-лекарственное средство восстановителем (ВЭЖХ метод).

Конъюгацию между антителом и промежуточным соединением лекарственное средство-линкер и расчет среднего количества конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в конъюгате антители-лекарственное средство можно осуществить руководствуясь описаниями, представленными в Международной публикации № WO 2014/057687, Международной публикации № WO 2015/098099, Международной публикации № WO 2015/115091, Международной публикации № WO 2015/155998, Международной публикации № WO 2018/135501, Международной публикации № WO 2018/212136 и т.п.

В настоящем изобретении термин "конъюгат анти-HER2 антители-лекарственное средство" относится к конъюгату антители-лекарственное средство, где антитело в конъюгате антители-лекарственное средство в соответствии с настоящим изобретением представляет собой анти-HER2 антитело.

Анти-HER2 антитело предпочтительно представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2, или антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

Среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2 антители-лекарственное средство предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7-8, еще более предпочтительно 7,5-8 и еще более предпочтительно около 8.

Конъюгат анти-HER2 антители-лекарственное средство можно получить руководствуясь описаниями, представленными в Международной публикации № WO 2015/115091 ит.п.

В настоящем изобретении термин "конъюгат анти-HER3 антители-лекарственное средство" относится к конъюгату антители-лекарственное средство, где антитело в конъюгате антители-лекарственное средство в соответствии с настоящим изобретением представляет собой анти-HER3 антитело.

Анти-HER3 антитело предпочтительно представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-35 SEQ ID NO: 3, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-65 SEQ ID NO: 3, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 98-106 SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 24-39 SEQ ID NO: 4, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 56-62 SEQ ID NO: 4, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 95-103 SEQ ID NO: 4, более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-117 SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-113 SEQ ID NO: 4, и еще более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 4, или вариант антитела, в котором лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи делегирован.

ных остатков 45-54 SEQ ID NO: 9, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-78 SEQ ID NO: 9, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 118-131 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 44-54 SEQ ID NO: 10, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 70-76 SEQ ID NO: 10, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 109-117 SEQ ID NO: 10, более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-142 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-129 SEQ ID NO: 10, и еще более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-472 SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 SEQ ID NO: 10, или вариант антитела, в котором лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи делегирован.

Среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате анти-GPR20 антитело-лекарственное средство предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7-8, еще более предпочтительно 7,5-8 и еще более предпочтительно около 8.

Конъюгат анти-GPR20 антитело-лекарственное средство можно получить руководствуясь описаниями, представленными в Международной публикации № WO 2018/135501 и т.п.

В настоящем изобретении термин "конъюгат анти-CDH6 антитело-лекарственное средство" относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство в соответствии с настоящим изобретением представляет собой анти-CDH6 антитело.

Анти-CDH6 антитело предпочтительно представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 45-54 SEQ ID NO: 11, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-78 SEQ ID NO: 11, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 118-130 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 44-54 SEQ ID NO: 12, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 70-76 SEQ ID NO: 12, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 109-116 SEQ ID NO: 12, более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-141 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-128 SEQ ID NO: 12, и еще более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 SEQ ID NO: 12, или вариант антитела, в котором лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи делегирован.

Среднее количество конъюгированных единиц лекарственное средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате анти-CDH6 антитело-лекарственное средство предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7-8, еще более предпочтительно 7,5-8 и еще более предпочтительно около 8.

Конъюгат анти-CDH6 антитело-лекарственное средство можно получить руководствуясь описаниями, представленными в Международной публикации № WO 2018/212136 и т.п.

5. Терапевтическое средство и/или способ лечения.

Терапевтическое средство по настоящему изобретению включает конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении. Кроме того, способ лечения по настоящему изобретению включает введение конъюгата антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении. Терапевтическое средство и способ лечения можно использовать для лечения метастатической опухоли головного мозга.

Первичный рак для метастатической опухоли головного мозга, для лечения которой можно использовать терапевтическое средство и/или способ лечения по настоящему изобретению, конкретно не ограничивается, при условии, что он имеет потенциал метастазировать в головной мозг, и можно указать в качестве примера рак молочной железы, рак легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), меланому, почечно-клеточный рак, рак почки, колоректальный рак (также называемый раком толстой и прямой кишки, и включая рак толстой кишки и рак прямой кишки), рак желудка (также называемый аденокарциномой желудка), рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак печени, рак яичника, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак щитовидной железы, злокачественную лимфому и саркому, и предпочтительным примером

является рак молочной железы, рак легкого и меланома, еще более предпочтительным примером является рак молочной железы и рак легкого, и еще более предпочтительным примером является рак молочной железы.

Среди конъюгатов антитело-лекарственное средство, используемых в настоящем изобретении, предпочтительный конъюгат антитело-лекарственное средство, в частности содержащий специфическое антитело, можно определить путем исследования характеристик первичного рака и опухолевых маркеров. Например, в случае, когда первичный рак представляет собой рак молочной железы или рак легкого и обнаружена экспрессия HER2, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-HER2 антитело-лекарственное средство; в случае, когда обнаружена экспрессия HER3, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-HER3 антитело-лекарственное средство; в случае, когда обнаружена экспрессия TROP2, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-TROP2 антитело-лекарственное средство; и в случае, когда обнаружена экспрессия B7-H3, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-B7-H3 антитело-лекарственное средство. Кроме того, в случае, когда первичный рак представляет собой меланому и обнаружена экспрессия HER3, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-HER3 антитело-лекарственное средство; в случае, когда обнаружена экспрессия TROP2, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-TROP2 антитело-лекарственное средство; и в случае, когда обнаружена экспрессия B7-H3, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-B7-H3 антитело-лекарственное средство. Кроме того, в случае, когда первичный рак представляет собой рак почки и обнаружена экспрессия CDH6, предпочтительно можно использовать конъюгат анти-CDH6 антитело-лекарственное средство.

Присутствие или отсутствие HER2, HER3, TROP2, B7-H3, GPR20 и CDH6 и других опухолевых маркеров можно проверить, например, путем получения опухолевых тканей от больного раком и исследования фиксированного в формалине, залитого парафином образца (FFPE) на уровне генного продукта (белка), например методом иммуногистохимии (ИГХ), проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, или исследования на уровне транскрипции гена, например методом гибридизации *in situ* (ISH), методом количественной ПЦР (к-ПЦР) или при помощи анализа на микрочипах; альтернативно, это также можно проверить путем получения бесклеточной циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цДНК) от больного раком и проведения исследования с использованием такого метода, как секвенирование следующего поколения (NGS).

Терапевтическое средство и способ лечения по настоящему изобретению предпочтительно можно использовать для млекопитающих, и более предпочтительно можно использовать для человека.

Противоопухолевый эффект терапевтического средства и способа лечения по настоящему изобретению может быть подтвержден, например, созданием модели, в которой раковые клетки, полученные из первичного рака, в которые был трансфицирован маркерный ген (например, ген люциферазы), трансплантируют в мозг подопытного животного и измеряют, с использованием любого метода визуализации, эффекты продления жизни и изменение интенсивности люминесценции маркера при применении терапевтического средства или способа лечения по настоящему изобретению. Например, в случае трансплантации клеток, в которые был трансфицирован ген люциферазы, люциферин вводят для исследования интенсивности люминесценции, и в случае, когда интенсивность люминесценции уменьшается по сравнению с контрольной группой при применении терапевтического средства или способа лечения по настоящему изобретению, признается противоопухолевый эффект.

Альтернативно, противоопухолевый эффект терапевтического средства и способа лечения по настоящему изобретению также может быть подтвержден путем создания модели, в которой подопытному животному трансплантируют биопсию, полученную от пациента с метастатической опухолью головного мозга (например, PDX модель трансплантата головного мозга), и применения терапевтического средства или способа лечения по настоящему изобретению, а также может быть подтверждено введением терапевтического средства пациенту с метастатической опухолью головного мозга или применением способа лечения по настоящему изобретению. Измерение противоопухолевого эффекта можно осуществить, например, с использованием КТ, ПЭТ и/или МРТ, подтверждая изменение объемов опухоли до и после применения терапевтического средства или способа лечения по настоящему изобретению.

Кроме того, противоопухолевый эффект терапевтического средства и способа лечения по настоящему изобретению может быть подтвержден в клиническом исследовании с использованием метода на основе критериев оценки ответа в солидных опухолях (RECIST), метода оценки ВОЗ, метода оценки Макдональда, измерения массы тела и других методов; и может определяться такими показателями, как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), прогрессирующее заболевание (PD), частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DoR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

Вышеуказанные способы могут обеспечить подтверждение превосходства, что касается противоопухолевого эффекта, терапевтического средства и способа лечения по настоящему изобретению против метастатических опухолей головного мозга по сравнению с существующими противораковыми средствами.

Терапевтическое средство и способ лечения по настоящему изобретению могут демонстрировать не только противоопухолевый эффект против метастатических опухолей головного мозга, но также проти-

воопухолевый эффект против метастатического рака, отличного от метастатических опухолей головного мозга. Примеры метастатического рака, отличного от метастатических опухолей головного мозга, могут включать метастатические опухоли кости, метастатические опухоли легких и метастатический рак печени, и предпочтительным примером является метастатическая опухоль кости. Метастатический рак, отличный от метастатических опухолей головного мозга, может возникать интеркуррентно с метастатической опухолью головного мозга или может возникать отдельно от метастатической опухоли головного мозга, и терапевтическое средство и способ лечения по настоящему изобретению могут проявлять противоопухолевый эффект в обоих случаях.

Терапевтическое средство и способ лечения по настоящему изобретению могут замедлять рост раковых клеток, подавлять их пролиферацию и, кроме того, могут убивать раковые клетки. Эти эффекты могут позволить больным раком избавиться от симптомов, вызванных раком, или могут улучшить качество жизни раковых пациентов и достичь терапевтического эффекта, поддерживая жизнь раковых пациентов. Даже если терапевтическое средство и способ лечения не приводят к уничтожению раковых клеток, они могут обеспечить более высокое качество жизни раковых пациентов при достижении более длительного выживания путем ингибирования или контроля роста раковых клеток.

Можно ожидать, что терапевтическое средство по настоящему изобретению будет проявлять терапевтический эффект у пациентов путем применения в качестве системной терапии и, кроме того, путем местного нанесения на раковые ткани.

Терапевтическое средство по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Фармацевтически приемлемые ингредиенты можно соответствующим образом выбрать и использовать из вспомогательных добавок для формулирования композиций или т.п., которые обычно используют в данной области техники, с учетом доз, вводимой концентрации или т.п. конъюгата антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении. Например, терапевтическое средство по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции (далее "фармацевтическая композиция по настоящему изобретению"), содержащей буфер, такой как гистидиновый буфер, эксципиент, такой как сахароза или трегалоза, и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80 или 20. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно можно использовать в виде инъекции, более предпочтительно можно использовать в виде водной инъекции или лиофилизированной инъекции, и еще более предпочтительно можно использовать в виде лиофилизированной инъекции.

В случае, если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой водную инъекцию, ее можно предпочтительно разбавить подходящим разбавителем, а затем ввести в виде внутривенной инфузии. В качестве разбавителя можно указать раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительно можно указать раствор декстрозы, и более предпочтительным является 5% раствор декстрозы.

В случае, если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой лиофилизированную инъекцию, ее предпочтительно можно растворить в воде для инъекций, затем необходимое количество можно разбавить подходящим разбавителем и затем ввести в виде внутривенной инфузии. В качестве разбавителя можно указать раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительно можно указать раствор декстрозы, и более предпочтительным является 5% раствор декстрозы.

Примеры пути введения, которые можно использовать для введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный и интраперитонеальный пути, и предпочтительно включают внутривенный путь. Кроме того, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению также можно вводить путем прямой инъекции в паренхиму головного мозга, мягкую мозговую оболочку или паутинную оболочку.

Конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, можно вводить человеку один раз с интервалами 1-180 дней, и предпочтительно можно вводить один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели, и еще более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели. Также, конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, можно вводить при дозе около 0,001-100 мг/кг, и предпочтительно можно вводить при дозе 0,8-12,4 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат анти-HER2 антитело-лекарственное средство, его предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 0,8 мг/кг, 1,6 мг/кг, 3,2 мг/кг, 5,4 мг/кг, 6,4 мг/кг, 7,4 мг/кг или 8 мг/кг, более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 5,4, 6,4 или 7,4 мг/кг, и еще более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 5,4 мг/кг или 6,4 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат анти-HER3 антитело-лекарственное средство, его предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 1,6 мг/кг, 3,2 мг/кг, 4,8 мг/кг, 5,6 мг/кг, 6,4 мг/кг, 8,0 мг/кг, 9,6 мг/кг или 12,8 мг/кг, и более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 4,8 мг/кг, 5,6 мг/кг или 6,4 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат анти-TROP2 антитело-лекарственное сред-

ство, его предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 0,27 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг или 8,0 мг/кг, и более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели при дозе 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг или 8,0 мг/кг.

Терапевтическое средство по настоящему изобретению также можно вводить в комбинации с терапевтическим средством против рака, отличным от конъюгата антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, тем самым усиливая противоопухолевый эффект. Другие противораковые терапевтические средства, используемые для этой цели, можно вводить субъекту одновременно, отдельно или после терапевтического средства по настоящему изобретению, и можно вводить, изменяя интервал введения для каждого. Такие противораковые терапевтические средства не ограничиваются, при условии, что они являются средствами, обладающими противоопухолевой активностью, и в качестве примера можно указать по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из иринотекана (СРТ-11), цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, фторурацила (5-FU), гемцитабина, капецитабина, паклитаксела, доцетаксела, доксорубина, эпирубина, циклофосфамида, митомицина С, комбинации тегафур-гимерацил-отерацил, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, рамуцирумаба, регорафениба, комбинации трифлуридина-типирацила, gefitinibi, эрлотиниба, афатиниба, метотрексата, пеметрекседа, тамоксифена, торемифена, фулвестранта, лейпрорелина, гозерелина, летрозолола, анастрозолола, препарата прогестерона, трастузумаба эмтанзина, трастузумаба, пертузумаба и лапатиниба.

Терапевтическое средство по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с лучевой терапией. Например, раковый пациент может получать лучевую терапию до и/или после получения, или одновременно с получением терапевтического средства по настоящему изобретению. Примеры лучевой терапии могут включать лучевую терапию всего мозга (WBRT), стереотаксическое облучение (STI) и стереотаксическую радиохирургию (SRS).

Терапевтическое средство по настоящему изобретению также можно использовать в качестве адъювантной химиотерапии в комбинации с хирургической процедурой. Хирургические процедуры осуществляют, например, путем удаления всей или части опухоли головного мозга. Терапевтическое средство по настоящему изобретению можно вводить с целью уменьшения размера опухоли головного мозга перед хирургической процедурой (предоперационная адъювантная химиотерапия или неoadъювантная терапия) или можно вводить после хирургической процедуры для предотвращения рецидива опухоли головного мозга (послеоперационная адъювантная химиотерапия или адъювантная терапия).

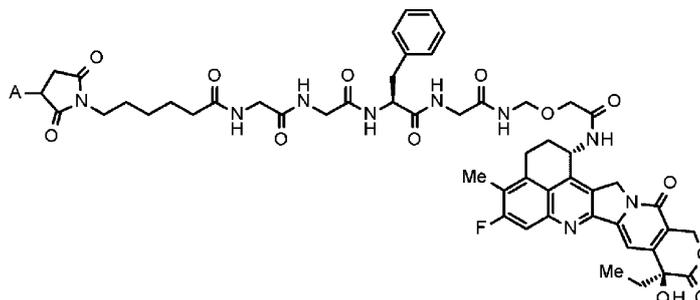
Примеры

Настоящее изобретение конкретно описано в свете примеров, представленных ниже. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами. Кроме того, его ни в коем случае нельзя интерпретировать ограниченно.

Пример 1. Получение конъюгата антитело-лекарственное средство.

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации № WO 2015/115091, с использованием гуманизированного анти-HER2 антитела (антитела, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2), получали конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором компонент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

(Формула 22)



где А представляет собой положение связывания с антителом, конъюгирован с анти-HER2 антителом через тиоэфирную связь (далее указан как "конъюгат антитело-лекарственное средство (1)")- DAR конъюгата антитело-лекарственное средство (1) составляет 7,8.

Пример 2. Испытание, оценивающее продление жизни.

Мыши: в эксперименте использовали самок мышей BALB/c возраста от 5 до 6 недель (Charles River Laboratories Japan, Inc.).

Конъюгат антитело-лекарственное средство (1) разбавляли буфером ABS (10 мМ ацетатный буфер (pH 5,5), 5% сорбитола) и внутривенно вводили в хвостовую вену при объеме раствора 10 мл/кг.

Использовали KPL-4-Luc, в котором ген люциферазы был трансфицирован в клетки KPL-4, линию рака молочной железы человека, полученную от Dr. Junichi Kurebayashi, Kawasaki Medical School (British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6). 707-717). KPL-4-Luc суспендировали в физиологическом растворе,

1×10^4 клеток интракраниально трансплантировали самкам голых мышей, и мышей рандомизированно распределяли по группам через 7 дней после трансплантации (день 0). Конъюгат антитело-лекарственное средство (1) вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг в хвостовую вену в дни 0 и 21. Контрольным группам вводили растворитель. Количество мышей в каждой группе было равно пяти, и наличие или отсутствие выживания наблюдали до 28 дня. С точки зрения этики в отношении животных, в случае потери массы тела 30% или более и аномального поведения (движения по кругу, нарушения приема пищи/питья и т.п.), осуществляли эвтаназию. Кроме того, люциферин вводили интраперитонеально каждой мыши в дни 14, 21 и 28 для подтверждения локализации опухоли и количества опухоли, используя люциферазную активность KPL-4-Luc в качестве индикатора, и люминесценцию головного мозга измеряли с использованием системы визуализации In Vivo Imaging System (IVIS). Группа, которой вводили растворитель (2 мыши), была создана как сателлитная группа, фиксированный в формалине, залитый парафином срез головного мозга мыши получали в день 14 и осуществляли окрашивание гематоксилином и эозином.

Результаты показаны на фиг. 9-11. Для контрольных групп смерть обнаруживали с дня 14, и все мыши умерли к дню 26. Напротив, для групп, которым вводили конъюгат антитело-лекарственное средство (1), все мыши выживали вплоть до дня 28 (фиг. 9). Что касается люминесценции KPL-4-Luc, рост опухоли был обнаружен у мышей из групп, которым вводили конъюгат антитело-лекарственное средство (1), к дню 21, но уменьшение люминесценции было обнаружено в день 28, что было через 1 неделю после второго введения, предполагая, что конъюгат антитело-лекарственное средство (1) оказывает эффективное воздействие на опухоли в головном мозге (фиг. 10). На изображениях, показывающих патологические изменения головного мозга в день 14, опухолевые массы были обнаружены вокруг обонятельной луковицы, в носовых раковинах, паренхиме головного мозга, у основания мозга, в желудочке головного мозга и вокруг мозжечка в 2/2 случаях (фиг. 11).

Эти результаты свидетельствуют о том, что конъюгат антитело-лекарственное средство (1) проявляет эффективность в отношении метастатических опухолей головного мозга и обладает продлевающим жизнь эффектом.

Свободный текст перечня последовательностей.

SEQ ID NO: 1 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-HER2 антитела.

SEQ ID NO: 2 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-HER2 антитела.

SEQ ID NO: 3 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-HER3 антитела.

SEQ ID NO: 4 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-HER3 антитела.

SEQ ID NO: 5 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-TROP2 антитела.

SEQ ID NO: 6 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-TROP2 антитела.

SEQ ID NO: 7 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-B7-H3 антитела.

SEQ ID NO: 8 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-B7-H3 антитела.

SEQ ID NO: 9 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-GPR20 антитела.

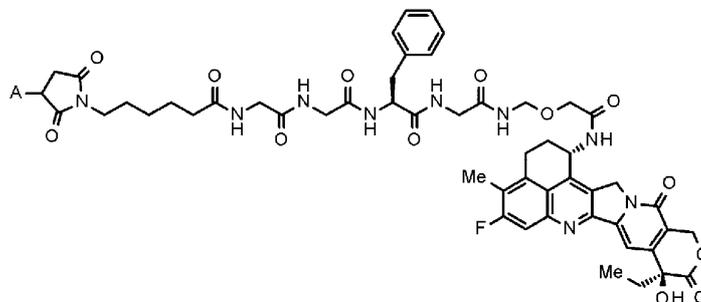
SEQ ID NO: 10 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-GPR20 антитела.

SEQ ID NO: 11 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-CDH6 антитела.

SEQ ID NO: 12 - аминокислотная последовательность легкой цепи анти-CDH6 антитела.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство в получении лекарственного средства для лечения метастатической опухоли головного мозга, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь:



где А представляет собой положение связывания с антителом;

где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело; и

где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2, или где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последователь-

и саркомы.

16. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

17. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

18. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

19. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

20. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак желудка.

21. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой колоректальный рак.

22. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак мочевого пузыря.

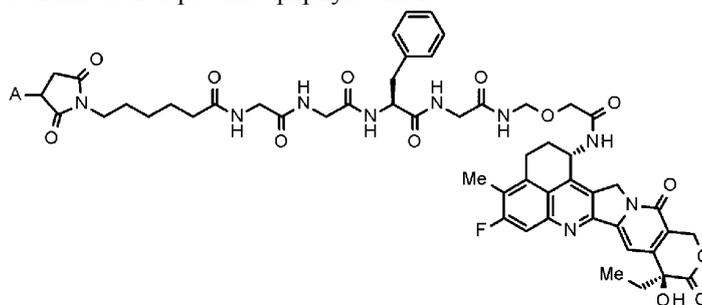
23. Применение по п.14, где первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой саркому.

24. Применение по любому из пп.14-23, где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

25. Применение по любому из пп.14-23, где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

26. Применение по любому из пп.14-25, где среднее количество конъюгированных единиц лекарственного средство-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

27. Способ лечения метастатической опухоли головного мозга, включающий введение конъюгата антитело-лекарственное средство субъекту, нуждающемуся в лечении метастатической опухоли головного мозга, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь:



где А представляет собой положение связывания с антителом;

где антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой анти-HER2 антитело; и

где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2, или где анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

28. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака яичника, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, рака щитовидной железы, злокачественной лимфомы и саркомы.

29. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга является по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого и меланомы.

30. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак молочной железы.

31. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак легкого.

32. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой меланому.

33. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак желудка.

34. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой колоректальный рак.

35. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой рак мочевого пузыря.

36. Способ по п.27, в котором первичный рак для метастатической опухоли головного мозга представляет собой саркому.

37. Способ по любому из пп.27-36, в котором анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 SEQ ID NO: 2.

38. Способ по любому из пп.27-36, в котором анти-HER2 антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO: 2.

39. Способ по любому из пп.27-38, в котором среднее количество конъюгированных единиц лекарственного средства-линкер на молекулу антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство находится в пределах от 7 до 8.

SEQ ID NO: 1 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-HER2 антитела

```

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R
Q A P G K G L E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K
N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N N H Y T Q K S L S L S P G K

```

Фиг. 1

SEQ ID NO: 2 - Аминокислотная последовательность легкой цепи анти-HER2 антитела

```

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V N T A V A W Y Q Q
K P G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F T L T I S
S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H Y T T P P T F G Q G T K V E I K R T V A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K
V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

```

Фиг. 2

046932

SEQ ID NO: 3 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-HER3 антитела

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVETSKN
QFSLKLSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 3

SEQ ID NO: 4 - Аминокислотная последовательность легкой цепи анти-HER3 антитела

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPLLKLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 4

SEQ ID NO: 5 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-TROP2 антитела

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWFYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PVPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-140), константная область (141-470)

Фиг. 5

SEQ ID NO: 6 - Аминокислотная последовательность легкой цепи анти-TROP2 антитела

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCKASQDVSTAVAWYQKPKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DYSLSSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-129), константная область (130-234)

Фиг. 6

SEQ ID NO: 7 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-В7-Н3 антитела

```

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLSRSEDTAVYY
CARWGYYSPLYYFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
    
```

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-141), константная область (142-471)

Фиг. 7

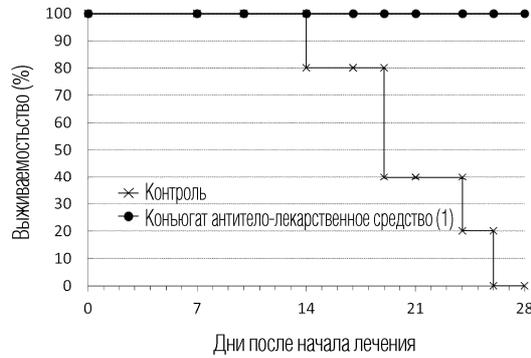
SEQ ID NO: 8 - Аминокислотная последовательность легкой цепи анти-В7-Н3 антитела

```

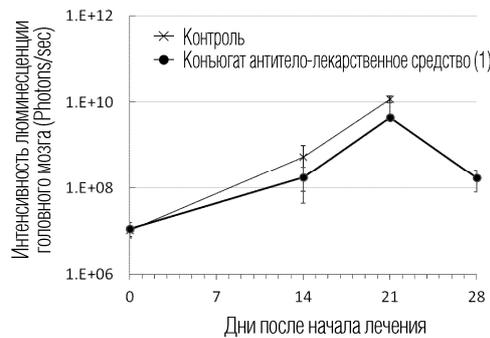
MVLQQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQKPKGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC
    
```

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-128), константная область (129-233)

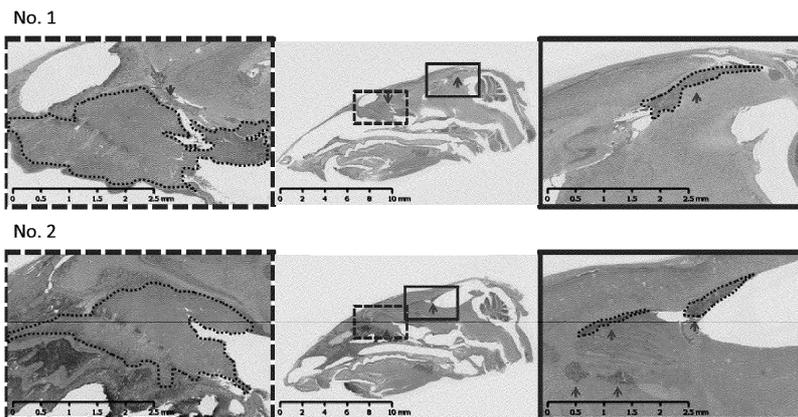
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

SEQ ID NO: 9 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи анти-GPR20 антитела

```

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYSWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSED TAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

```

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-142), константная область (143-472)

Фиг. 12

SEQ ID NO: 10 - Аминокислотная последовательность легкой цепи анти-GPR20 антитела

```

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGD R
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPKGKPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

```

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-129), константная область (130-234)

Фиг. 13

SEQ ID NO: 11 - Аминокислотная последовательность
тяжелой цепи анти-CDH6 антитела

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGGTLVTVSSASTKGPSVFPPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область
(20-141), константная область (142-471)

Фиг. 14

SEQ ID NO: 12 - Аминокислотная последовательность
легкой цепи анти-CDH6 антитела

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGD
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYS
WAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область
(21-128), константная область (129-233)

Фиг. 15



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
