

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45280 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/68**

(43) Date de publication :
31.08.2021

(21) N° Dépôt :
45280

(22) Date de Dépôt :
02.03.2017

(30) Données de Priorité :
02.03.2016 US 201662302562P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/020529 02.03.2017

(71) Demandeur(s) :
Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku Tokyo 112-8088 (JP)

(72) Inventeur(s) :
LI, Jing ; ALBONE, Earl, F. ; CHENG, Xin ; CUSTAR, Daniel, W. ; FURUUCHI, Keiji ; MAJUMDER, Utpal ; UENAKA, Toshimitsu

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17711475.8**

(54) Titre : **CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENT À BASE D'ÉRIBULINE ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**

(57) Abrégé : Cette divulgation concerne des conjugués anticorps-médicament à lieu toxine qui se lient à des cibles antigéniques oncologiques telles que le récepteur alpha du folate et/ou engendrent une activité médicamenteuse anti-tubuline. Les conjugués anticorps-médicament à lieu toxine comprennent un fragment médicamenteux à base d'éribuline et peuvent être internalisés dans des cellules exprimant l'antigène cible. Des méthodes et des compositions destinées à traiter le cancer par administration des conjugués selon la présente divulgation sont en outre décrites.

Revendications

1. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de formule (I) :



dans laquelle

(i) Ab est un anticorps anti-récepteur alpha au folate d'internalisation ou un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène d'internalisation comprenant trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 2 (HCDR1), SEQ ID n° : 3 (HCDR2) et SEQ ID n° : 4 (HCDR3) ; ainsi que trois régions déterminant la complémentarité de chaîne légère (LCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 7 (LCDR1), SEQ ID n° : 8 (LCDR2) et SEQ ID n° : 9 (LCDR3), telles que définies par le système de numérotation de Kabat ; ou bien trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 13 (HCDR1), SEQ ID n° : 14 (HCDR2) et SEQ ID n° : 15 (HCDR3) ; ainsi que trois régions déterminant la complémentarité de chaîne légère (LCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 16 (LCDR1), SEQ ID n° : 17 (LCDR2) et SEQ ID n° : 18 (LCDR3), telles que définies par le système de numérotation IMGT ;

(ii) D est une éribuline ;

(iii) L est un lieur pouvant être coupé comprenant Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB ; et

(iv) p est un entier de 1 à 8.

2. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de la revendication 1, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à l'antigène comprend une région variable de chaîne lourde, comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 23, ainsi qu'une région variable de chaîne légère comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 24.

3. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel p est un entier de 3 à 4.

4. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à l'antigène comprend un domaine constant de chaîne lourde d'IgG1 humaine ainsi qu'un domaine constant de chaîne légère kappa d'Ig humaine.

5. Composition comprenant de multiples copies du conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le p moyen des conjugués d'anticorps-substance médicamenteuse dans la composition

est de 3,2 environ à 3,8 environ ou de 3,6 environ à 4,4 environ.

6. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou composition de la revendication 5 destiné(e) à être utilisé(e) dans le traitement d'un cancer qui exprime le récepteur alpha au folate.

7. Conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse destiné à l'utilisation de la revendication 6, dans lequel le cancer est un cancer gastrique, un cancer séreux de l'ovaire, un cancer de l'ovaire à cellules claires, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer colorectal, un cancer du sein triple négatif, un cancer de l'endomètre, un carcinome séreux de l'endomètre, un carcinoïde pulmonaire ou un ostéosarcome.

8. Composition pharmaceutique comprenant le conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou la composition de la revendication 5, ainsi qu'un véhicule acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

9. Procédé de production du conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou de la composition de la revendication 5, comprenant une mise en réaction d'un anticorps ou d'un fragment de liaison à l'antigène avec un lieur pouvant être coupé réuni avec une éribuline dans des conditions qui permettent qu'une conjugaison ait lieu.

10. Procédé de détermination de si un patient sera sensible à un traitement avec le conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou la composition de la revendication 5, comprenant la fourniture d'un échantillon biologique provenant du patient et la mise en contact de l'échantillon biologique avec le conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou la composition de la revendication 5.

11. Procédé de la revendication 10, dans lequel l'échantillon biologique est une biopsie de tumeur provenant d'un cancer gastrique, d'un cancer séreux de l'ovaire, d'un cancer de l'ovaire à cellules claires, d'un cancer du poumon non à petites cellules, d'un cancer colorectal, d'un cancer du sein triple négatif, d'un cancer de l'endomètre, d'un carcinome séreux de l'endomètre, d'un carcinoïde pulmonaire ou d'un ostéosarcome.

12. Composition comprenant de multiples copies d'un conjugué d'anticorps-substance médicamenteuse de formule (I) :



dans laquelle

(i) Ab est un anticorps anti-récepteur alpha au folate d'internalisation ou un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène d'internalisation comprenant trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 2 (HCDR1), SEQ ID n° : 3 (HCDR2) et SEQ ID n° : 4 (HCDR3) ; ainsi que trois régions

déterminant la complémentarité de chaîne légère (LCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 7 (LCDR1), SEQ ID n° : 8 (LCDR2) et SEQ ID n° : 9 (LCDR3), telles que définies par le système de numérotation de Kabat ; ou bien trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 13 (HCDR1), SEQ ID n° : 14 (HCDR2) et SEQ ID n° : 15 (HCDR3) ; ainsi que trois régions déterminant la complémentarité de chaîne légère (LCDR) comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 16 (LCDR1), SEQ ID n° : 17 (LCDR2) et SEQ ID n° : 18 (LCDR3), telles que définies par le système de numérotation IMGT ;

(ii) D est une éribuline ;

(iii) L est un lieu pouvant être coupé comprenant Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB ; et

(iv) p est le nombre moyen de fractions -L-D par Ab, dans laquelle le p moyen des conjugués d'anticorps-substance médicamenteuse dans la composition est de 3,6 environ à 4,4 environ.

13. Composition de la revendication 12, dans laquelle l'anticorps ou le fragment de liaison à l'antigène comprend une région variable de chaîne lourde, comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 23, ainsi qu'une région variable de chaîne légère comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 24.