

权 利 要 求 书

1. 一种靶向 c-Met 的人源化抗体或其抗原结合片段, 所述的人源化抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区, 其特征在于:

(1) 重链可变区的序列如 SEQ ID NO:7 所示, 或与 SEQ ID NO:7 具有相同的 CDR 1-3 且与 SEQ ID NO:7 相比同一性大于 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列; 和/或

(2) 轻链可变区的序列如 SEQ ID NO:8 所示, 或与 SEQ ID NO:8 具有相同的 CDR 1-3 且与 SEQ ID NO:8 相比同一性大于 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列。

2. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段, 其特征在于, 所述的人源化抗体或其抗原结合片段选自单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、包含所述抗原结合片段的重组蛋白或 Fab 片段、F(ab') 片段、F(ab')₂ 片段、Fv 片段、dAb、Fd、单链抗体(scFv)。

3. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段, 其特征在于, 所述的抗体或抗原结合片段还包含免疫球蛋白的恒定区, 其中所述的免疫球蛋白选自 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4。

4. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:

(1) 重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:7 所示; 和/或

(2) 轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:8 所示。

5. 根据权利要求 4 所述的抗体或其抗原结合片段, 其特征在于, 所述的靶向 c-Met 的人源化抗体的重链和轻链分别为:

(1) 重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO:9 所示; 和/或

(2) 轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 所示。

6. 分离的多核苷酸, 其特征在于, 所述多核苷酸编码根据权利要求 1-5 所述的抗体或其抗原结合片段。

7. 一种核酸构建体, 其特征在于, 所述核酸构建体包含权利要求 6 所述的多核苷酸。

8. 根据权利要求 7 所述的核酸构建体, 其特征在于, 所述核酸构建体为表达载体, 其中所述的多核苷酸与允许其所编码的多肽在宿主细胞或无细胞表达系统中表达的调节序列有效连接。

9. 一种宿主细胞, 其特征在于, 所述的宿主细胞包含权利要求 6 所述

的多核苷酸或者权利要求 7 或 8 所述的核酸构建体；其优选自原核细胞、真核细胞、酵母细胞、哺乳动物细胞、大肠杆菌细胞；更优选的，所述的宿主细胞选自 CHO 细胞、NS0 细胞、Sp2/0 细胞或 BHK 细胞。

5 10. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的生产方法，其特征在于，所述方法包括在允许权利要求 8 所述的核酸构建体表达的条件下培养权利要求 9 所述的宿主细胞，并从培养物中回收产生的表达蛋白。

10 11. 一种靶向 c-Met 的抗体药物偶联物，其特征在于，所述抗体药物偶联物包含与一个或多个治疗剂偶联的权利要求 1-5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

12. 根据权利要求 11 所述的抗体药物偶联物，其特征在于，所述治疗剂选自细胞毒性分子、免疫增强剂和放射性同位素，所述细胞毒性分子包括但不限于微管蛋白抑制剂或 DNA 损伤剂；进一步优选的，所述微管蛋白抑制剂包括但不限于海兔毒素（dolastatin）及奥瑞他汀（auristatin）类细胞毒分子，美登素（maytansine）类细胞毒分子；所述 DNA 损伤剂包括但不限于卡奇霉素（calicheamicin）类、倍癌霉素（duocarmycin）类、安曲霉素类衍生物 PBD、喜树碱（camptothecins）及喜树碱类衍生物、SN-38、Dxd；进一步优选的，所述奥瑞他汀（auristatin）类细胞毒分子包括但不限于 MMAE 或 MMAF 或它们的衍生物，所述美登素类细胞毒分子包括但不限于 DM1、DM4 或它们的衍生物。

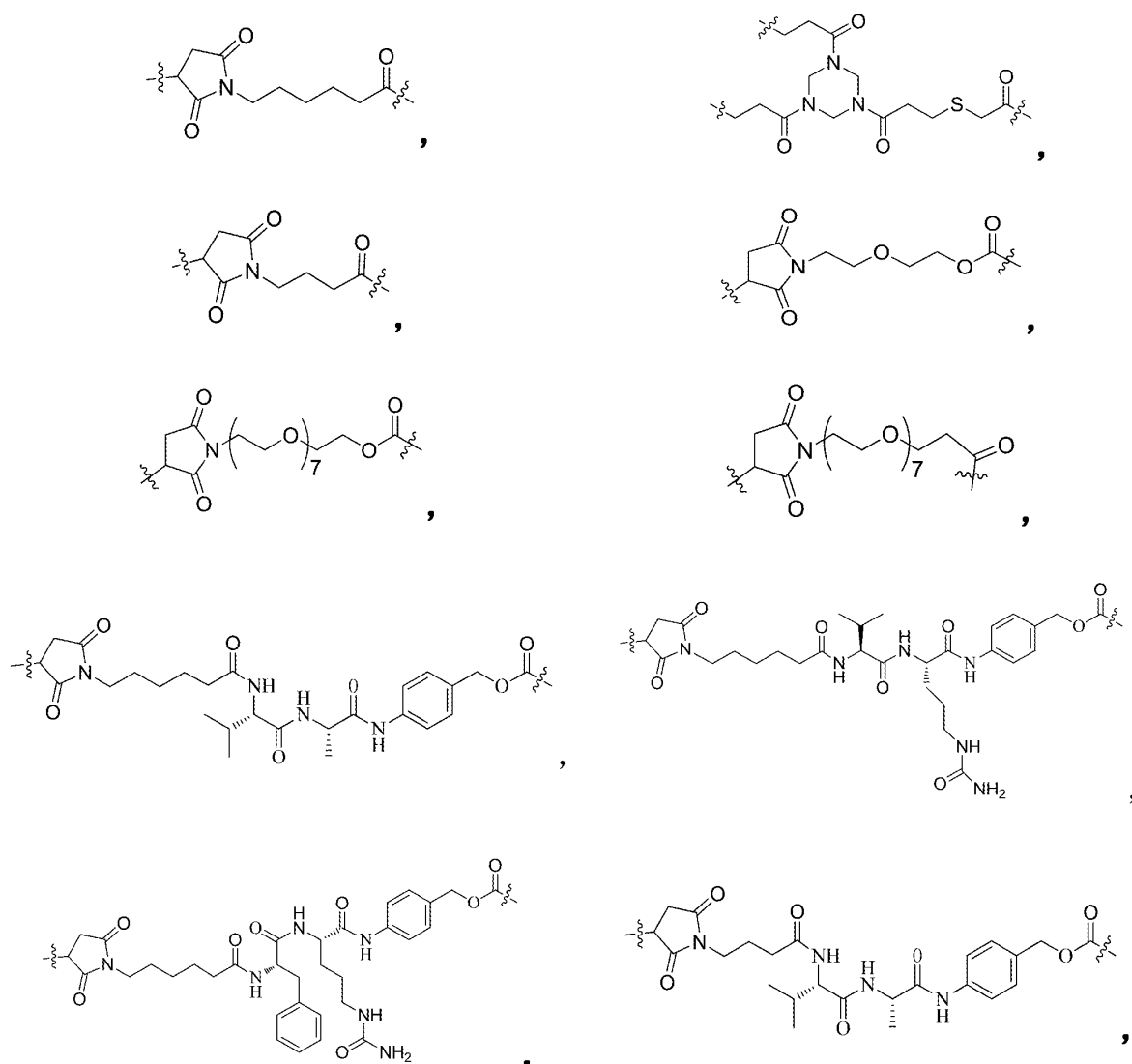
13. 根据权利要求 12 所述的抗体药物偶联物，其特征在于，所述的抗体药物偶联物结构通式为 A-(L-U)_n，其中：所述 A 表示权利要求 1-5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段；所述 U 为活性药物单元；所述 L 为任一连接基团，所述 L 分别与所述 A 及所述 U 共价连接；n 为选自 1、2、3、4、5、6、7 或 8 中的整数；所述 A 上通过一个或多个所述 L 连接 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个所述的 U。

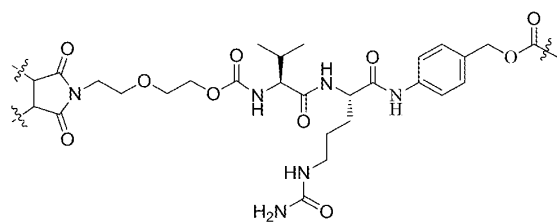
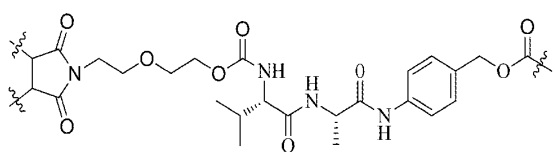
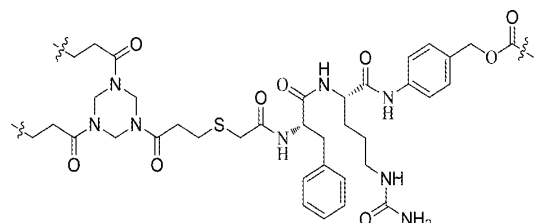
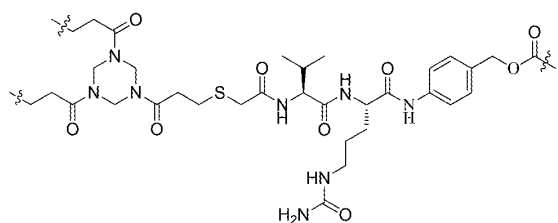
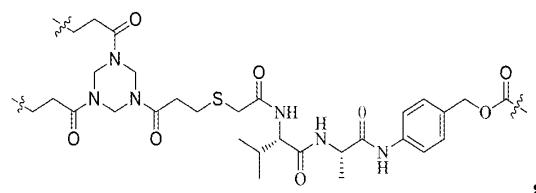
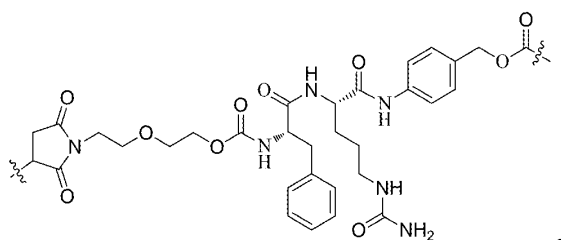
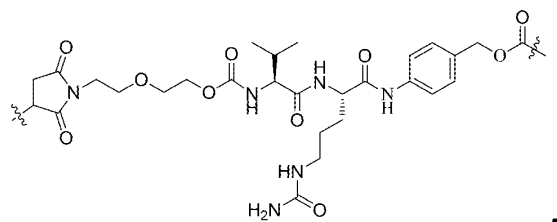
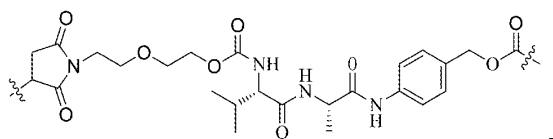
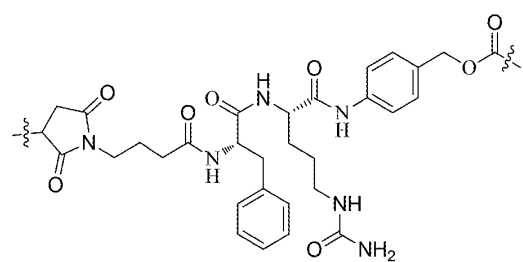
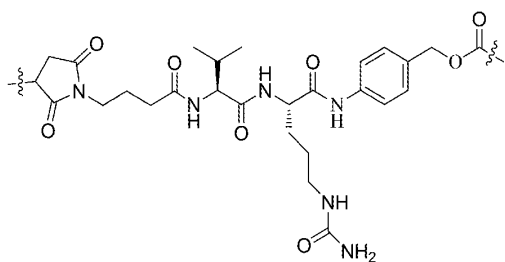
14. 根据权利要求 13 所述的抗体药物偶联物，其特征在于，所述 L 与所述 A 上的氨基残基或巯基残基共价连接；优选的，所述 L 与所述 A 上的巯基残基共价连接；更优选的，所述 L 与所述 A 上的链间二硫键打开后形成的巯基残基共价连接。

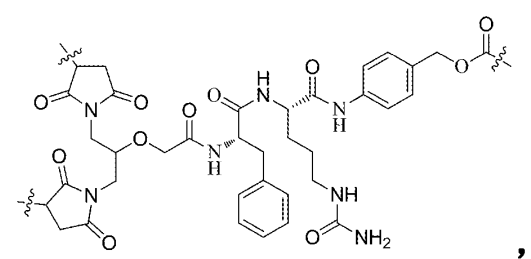
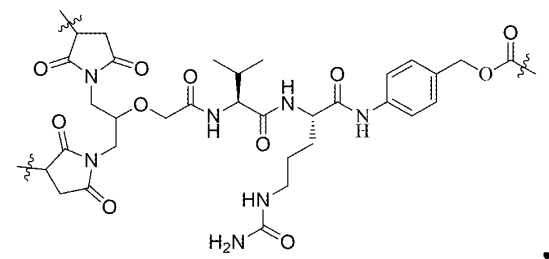
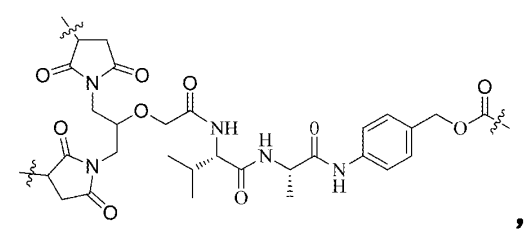
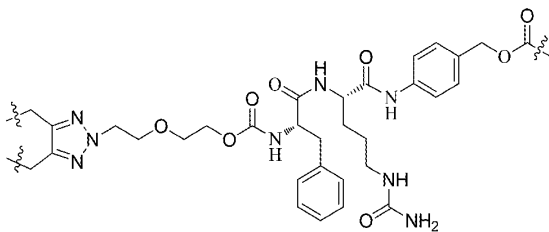
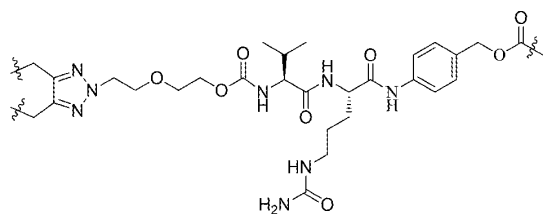
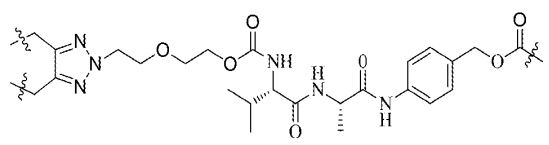
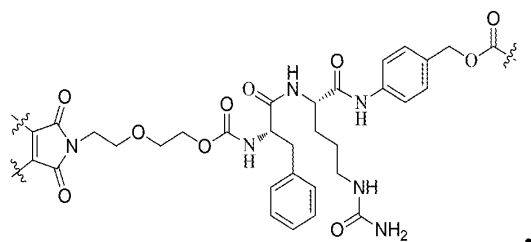
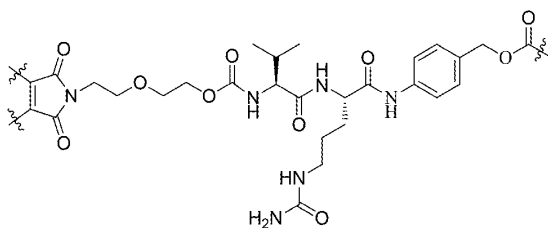
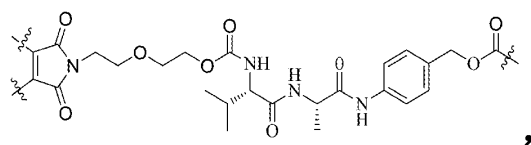
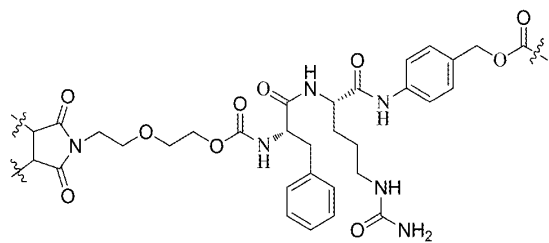
15. 根据权利要求 14 所述的抗体药物偶联物，其特征在于，所述 L 包括可裂解连接子和不可裂解连接子。

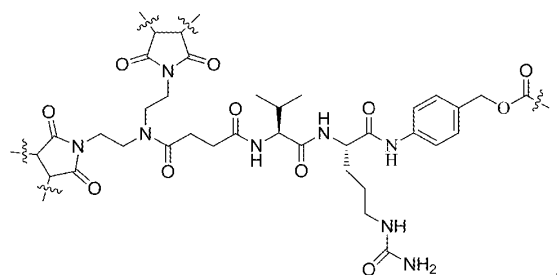
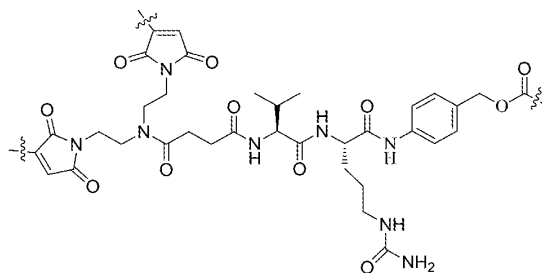
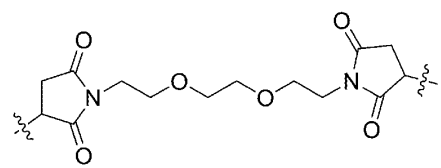
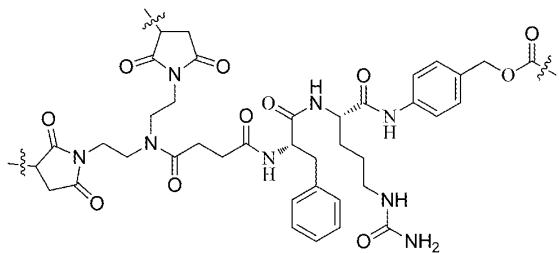
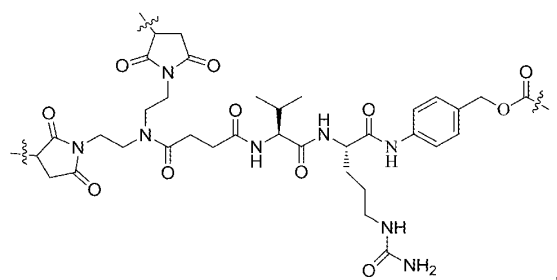
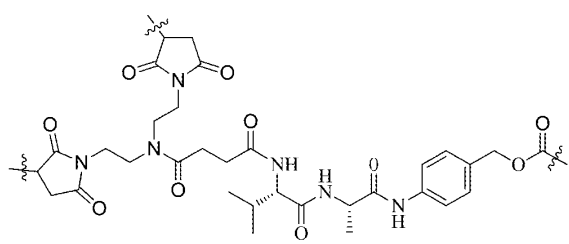
16. 根据权利要求 15 所述的抗体药物偶联物, 其特征在于: 所述的可裂解连接子包含肽单元, 所述的肽单元包含 2-20 个氨基酸, 优选的所述的肽单元选自由-缬氨酸-瓜氨酸-(-Val-Cit-), -甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸-(-Gly-Gly-Phe-Gly-), -缬氨酸-丙氨酸-(-Val-Ala-), -缬氨酸-赖氨酸-(-Val-Lys-), -缬氨酸-精氨酸-(-Val-Arg-), -苯丙氨酸-瓜氨酸-(-Phe-Cit-), -苯丙氨酸-赖氨酸-(-Phe-Lys-), -苯丙氨酸-精氨酸-(-Phe-Arg-) 及它们的组合。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的抗体药物偶联物, 其特征在于, 所述 L 包括以下结构:

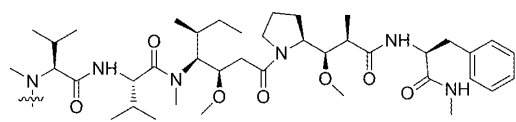
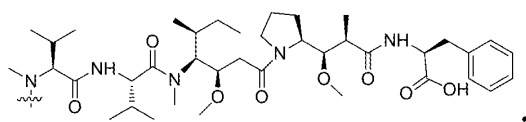
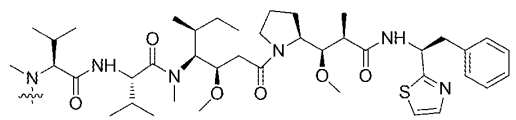
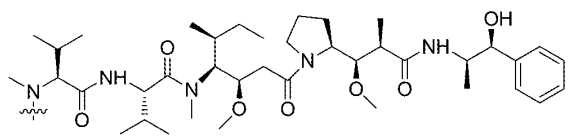


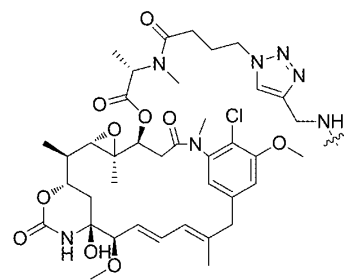
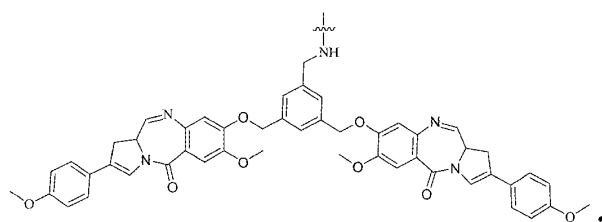
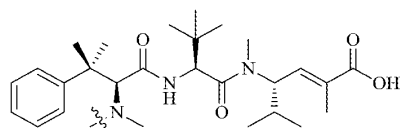
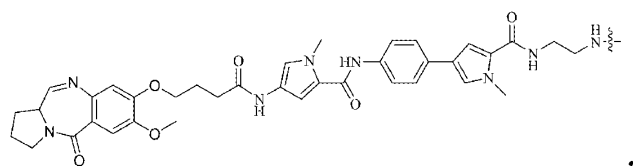
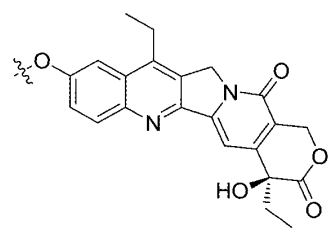
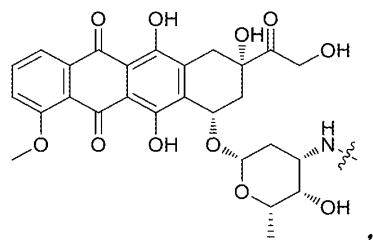
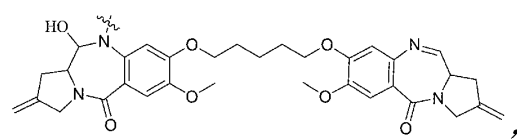
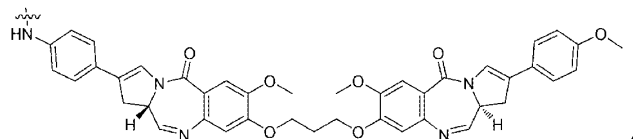
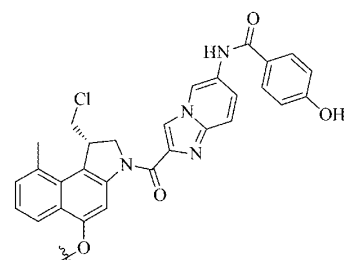
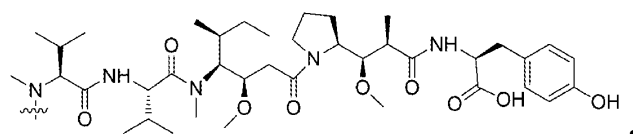
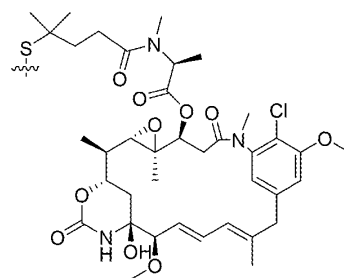
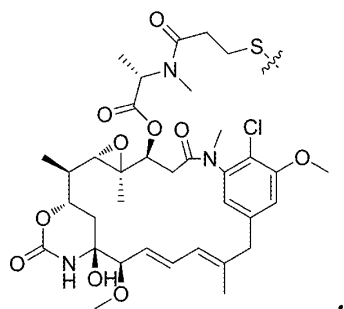


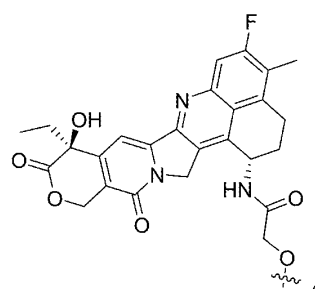
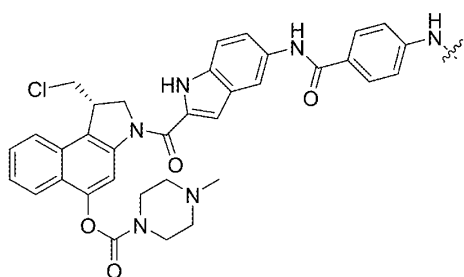
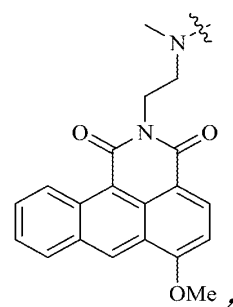
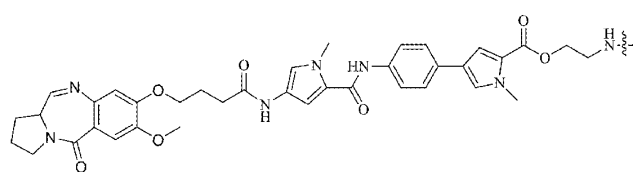
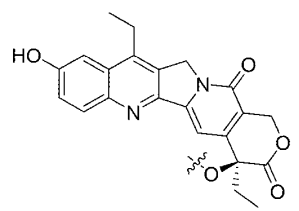
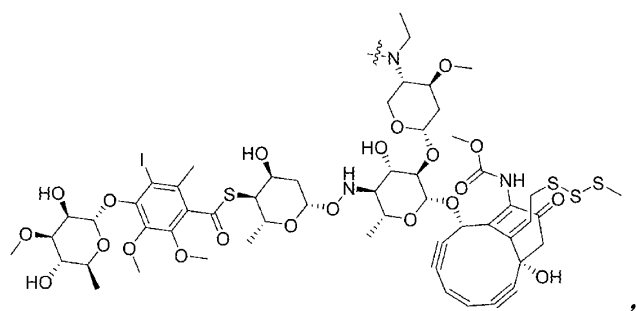




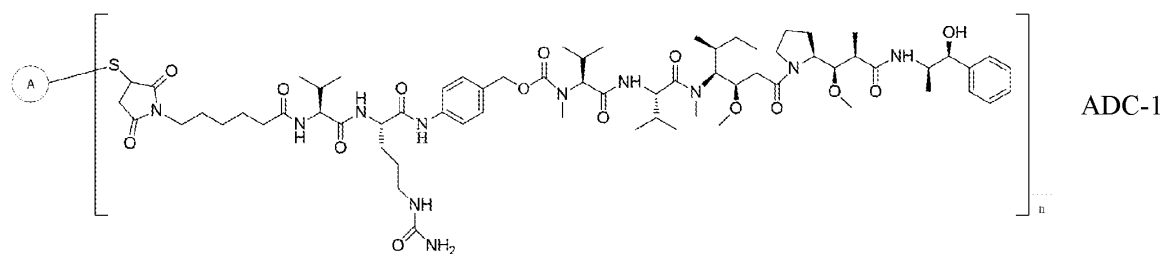
18. 根据权利要求 13 或权利要求 17 所述的抗体药物偶联物，其特征在于，所述 U 选自以下结构：



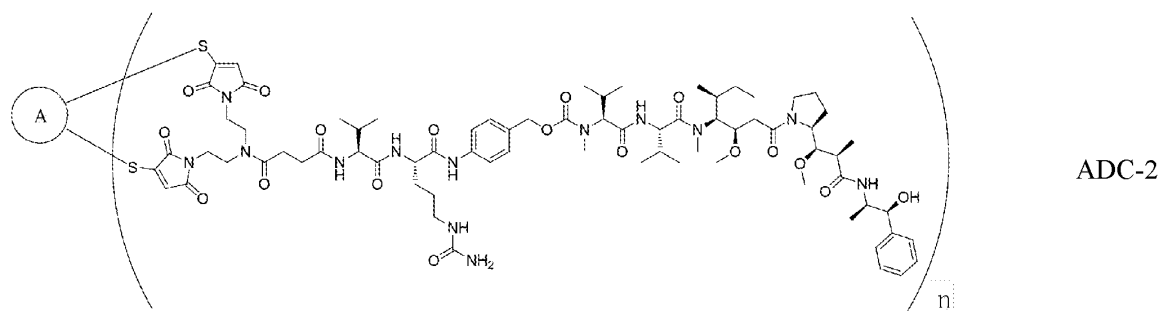




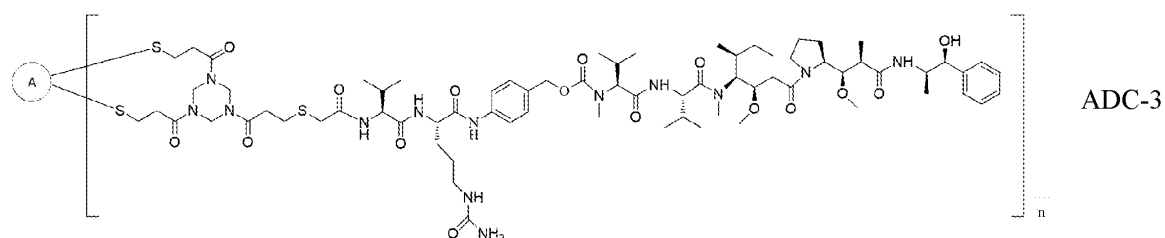
19. 权利要求 13 所述的抗体药物偶联物，所述抗体药物偶联物选自如下结构：



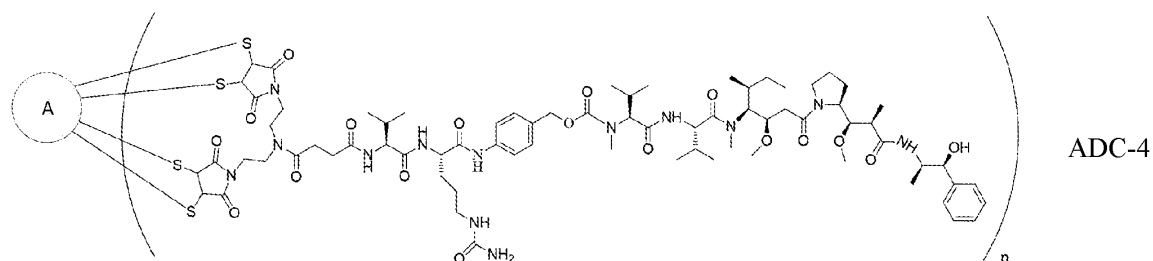
其中，ADC-1 中所述的 n 为选自 1、2、3、4、5、6、7、8 中的整数；或者



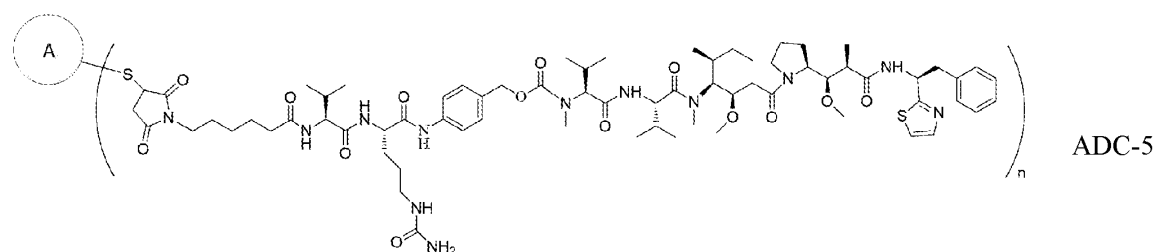
其中，ADC-2 中所述的 n 为选自 1、2、3、4 中的整数；或者



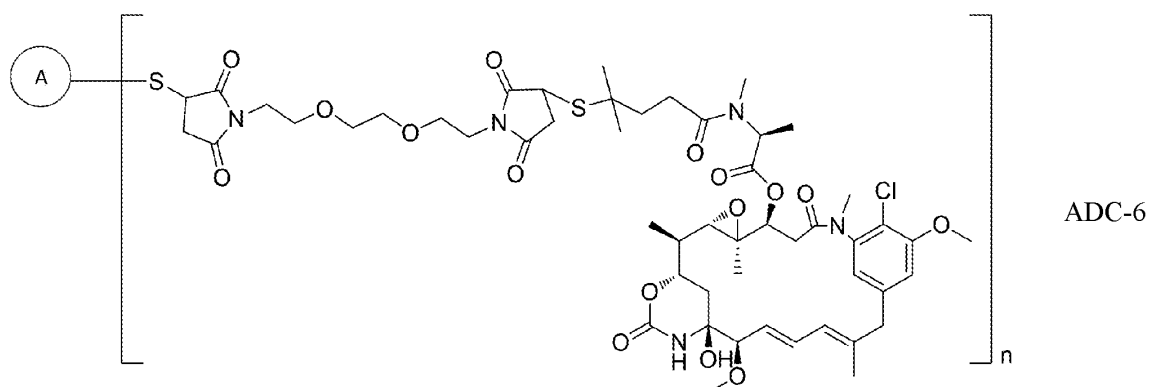
其中，ADC-3 中所述的 n 为选自 1、2、3、4 中的整数；或者



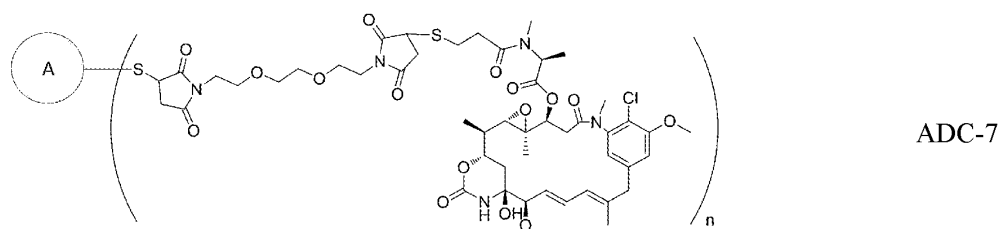
其中，ADC-4 中所述的 n 为选自 1、2 中的整数；或者



其中，ADC-5 中所述的 n 为选自 1、2、3、4、5、6、7、8 中的整数；或者



其中，ADC-6 中所述的 n 为选自 1、2、3、4、5、6、7、8 中的整数；或者



其中，ADC-7 中所述的 n 为选自 1、2、3、4、5、6、7、8 中的整数。

20. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-5 中任一项的抗体或其抗原结合片段和/或权利要求 11-19 中任一项的抗体药物偶联物，以及可药用载体。

21. 权利要求 1-5 中任一项的抗体或其抗原结合片段、权利要求 6 所述的多核苷酸、权利要求 7 或 8 所述的核酸构建体、权利要求 11-19 中任一项的抗体药物偶联物或权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

22. 根据权利要求 21 的用途，其中所述癌症为 c-Met 阳性癌症。

23. 根据权利要求 22 的用途，所述 c-Met 阳性癌症为肺癌和胃癌。

24. 一种疾病治疗方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1-5 所述的抗体或其抗原结合片段或权利要求 11-19 所述的抗体药物偶联物或权利要求 20 所述的药物组合物；其中，所述疾病为 c-Met 阳性癌症，优选为肺癌和胃癌。

25. 一种试剂盒，其包括容器、置于所述容器中的制剂和任选的说明书；其中所述制剂包含权利要求 1-5 所述的抗体或其抗原结合片段或权

利要求 11-19 所述的抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及权利要求 20 所述的药物组合物。

26. 权利要求 1-5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 11-19 中任一项所述的抗体药物偶联物、权利要求 6 所述的多核苷酸、权利要求 7 或 8 所述的核酸构建体、或权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

27. 根据权利要求 26 所述的用途，其中所述癌症为实体瘤；进一步的，所述实体瘤包括肺癌和胃癌。

28. 一种重组蛋白，其特征在于，所述重组蛋白包括权利要求 1-5 中任一项的抗体或抗原结合片段。

29. 根据权利要求 28 所述的重组蛋白，其中所述重组蛋白为双特异性抗体或多特异性抗体。

30. 权利要求 1-5 中任一项的抗体或抗原结合片段在制备重组蛋白中的应用。