(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2018 年 4 月 12 日 (12.04.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/064964 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 47/68 (2017.01) *C07K 16/28* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/104706

(22) 国际申请日: 2017 年 9 月 30 日 (30.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610876568.9 2016年10月8日 (08.10.2016) CN

(71) 申请人: 四川百利药业有限责任公司 (SICHUAN BAILI PHARM CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区王菁, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 朱义 (ZHU, Yi); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 王一茜 (WANG, Yixi); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 卓识 (ZHUO, Shi); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 李杰 (LI, Jie); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 陈澜 (CHEN, Lan); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 万维李 (WAN, Weili); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。 余永国 (YU, Yongguo); 中国四川省成都温江区成都海峡两岸科技产业开发园王菁, Sichuan 610041 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

WO 2018/064964 A1

(54) **Title:** CYSTEINE MODIFIED ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) **发明名称**: 半胱氨酸改造的抗体-毒素偶联物及其制备方法

(57) **Abstract:** By inserting cysteine (C) into a heavy chain and light chain of a target antibody, and performing site-specific conjugation through a free thiol group (-SH) of the site-specific inserted cysteine and a linker conjugated with a highly active small molecule cytotoxin, a cysteine modified antibody-drug conjugate with good homogeneity is formed. The insertion sites of cysteine are position 205 and/or position 206 (Kabat numbering) of the light chain of the antibody, and/or position 439 (Kabat numbering) of the heavy chain.

(57) **摘要**: 将目标抗体的重链和轻链定点插入半胱氨酸(C)，通过定点插入的半胱氨酸的游离巯基(-SH)与偶联了小分子高活性细胞毒素的连接子进行定点偶联，形成均一性优良的半胱氨酸改造的抗体-毒素偶联物。所述半胱氨酸插入位点为抗体轻链第205位和/或第206位(Kabat编号)，和/或重链第439位(Kabat编号)。