

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2014 140 119<sup>(13)</sup> A

(51) МПК  
G01N 33/53 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014140119, 29.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.03.2012 US 61/618,489

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2016 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.10.2014

(86) Заявка РСТ:  
US 2013/034646 (29.03.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/149171 (03.10.2013)

Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,  
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):  
ИММЮНОДЖЕН, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):  
КАРРИГАН Кристина Н. (US)

A  
9 1 1 0 1 4 1 4 0 1 1 9  
RU

(54) СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ CD37

(57) Формула изобретения

1. Способ повышения эффективности противораковой терапии анти-CD37 антителом или анти-CD37 иммуноконъюгатом, включающий введение больному раком субъекту анти-CD37 антитела или анти-CD37 иммуноконъюгата, где повышенную экспрессию гена или белка CD37 в образце ракового материала от указанного субъекта детектируют с использованием способа детектирования, позволяющего отличать интенсивность окрашивания или равномерность окрашивания образца ракового материала, экспрессирующего CD37, по сравнению с интенсивностью окрашивания или равномерностью окрашивания одного или нескольких референсных образцов.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное детектирование осуществляется методом иммуногистохимии (ИГХ).

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанная ИГХ представляет собой калиброванную ИГХ, способную отличать разные уровни экспрессии CD37.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанную ИГХ осуществляют вручную или с использованием автоматизированной системы.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ детектирования определяет диапазон интенсивности окрашивания для образцов, имеющих низкую экспрессию CD37 на клеточной поверхности, промежуточную экспрессию CD37 на клеточной поверхности или высокую экспрессию CD37 на клеточной поверхности.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ детектирования

R U  
2 0 1 4 1 4 0 1 1 9  
A

определяет отличия между интенсивностью окрашивания и равномерностью окрашивания образца ракового материала, экспрессирующего CD37, по сравнению с референсным образцом.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный образец ракового материала имеет балльную оценку интенсивности окрашивания, равную 2, 3 или 3+, для экспрессии CD37, определенной ИГХ.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный образец ракового материала имеет балльную оценку интенсивности окрашивания, равную 2, 3 или 3+, для экспрессии CD37, определенную путем ИГХ для фиксированного формалином и залитого парафином образца.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанный образец ракового материала имеет равномерность окрашивания для экспрессии CD37, являющуюся гомогенной.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанный образец ракового материала имеет равномерность окрашивания, являющуюся гетерогенной.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что по меньшей мере 25% клеток в указанном образце ракового материала имеют уровень окрашивания 2 или более.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный референсный образец представляет собой позитивный референсный образец или негативный референсный образец.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный референсный образец содержит клетки, клеточные осадки или ткань.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное детектирование включает детектирование экспрессии CD37 антителом, которое специфически связывает CD37 клеточной поверхности.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанное антитело представляет собой СТ1.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела составляет примерно 1-10 мкг/мл.

17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела составляет примерно 4,2 мкг/мл.

18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из В-клеточных лимфом, NHL (неходжкинской лимфомы), лимфобластного лейкоза/лимфомы прекурсоров В-клеток и неоплазмов зрелых В-клеток, В-клеточного хронического лимфолейкоза (CLL)/мелкоклеточной лиммоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточного пролимфолейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), фолликулярной лимфомы (FL) низкой, промежуточной и высокой степени дифференцировки, лимфомы из клеток центров кожных фолликулов, В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, В-клеточной лимфомы маргинальной зоны MALT-типа, узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, селезеночной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, волосатоклеточного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркита (BL), плазмоцитомы, миеломы плазматических клеток, посттранспланационного лимфопролиферативного расстройства, макроглобулинемии Вальденстрема и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

19. Изделие, содержащее анти-CD37 антитело или анти-CD37 иммуноконъюгат, контейнер и листок-вкладыш в упаковку или ярлык, указывающие, что антитело или иммуноконъюгат могут быть использованы для лечения рака, характеризующегося экспрессией CD37 на уровне 2, 3 или 3+, измеренном путем ИГХ.

20. Комбинированный диагностико-фармацевтический набор, содержащий мышисное анти-CD37 антитело для применения в диагностике и анти-CD37 антитело или анти-

CD37 иммуноконъюгат для применения в терапии.

21. Диагностический набор, содержащий детектирующее антитело, которое специфически связывает CD37 клеточной поверхности, реагент для иммуногистохимии (ИГХ) и один или несколько стандартизованных референсных образцов, где указанные стандартизованные референсные образцы содержат клетки, клеточные осадки или фиксированные формалином и залитые парафином образцы ткани, и где указанные один или несколько стандартизованных референсных образцов приготовлены из не экспрессирующих CD37, имеющих низкую экспрессию CD37, умеренную экспрессию CD37 или высокую экспрессию CD37 клеток, клеточных осадков или тканей.

22. Способ детектирования экспрессии CD37 клеточной поверхности на раковых клетках в образце ракового материала от субъекта, включающий

- (а) получение образца ракового материала;
- (б) приведение указанного образца в контакт с антителом, которое специфически связывает CD37 клеточной поверхности;
- (с) измерение связывания указанного антитела по стадии (б) с указанным CD37 клеточной поверхности в образце ракового материала с использованием способа детектирования, позволяющего отличать интенсивность окрашивания или равномерность окрашивания в образце, экспрессирующим CD37, по сравнению с интенсивностью окрашивания или равномерностью окрашивания одного или нескольких референсных образцов; и
- (д) присваивание балльной оценки экспрессии CD37 указанному образцу ракового материала после сравнения уровня интенсивности окрашивания или равномерности окрашивания CD37 клеточной поверхности в указанном образце ракового материала указанной опухоли с одним или несколькими референсными образцами.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что балльная оценка для указанного уровня CD37 в образце ракового материала, имеющая (i) большее значение, чем балльная оценка для негативного или с низкой экспрессией CD37 референсного образца, или (ii) равная или имеющая большее значение, чем балльная оценка для референсного образца с высокой экспрессией CD37, идентифицирует указанный рак как восприимчивый к лечению анти-CD37 антителом или анти-CD37 иммуноконъюгатом.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, балльная оценка для указанного уровня CD37 в образце ракового материала, имеющая (i) большее значение, чем балльная оценка для негативного или с низкой экспрессией CD37 референсного образца, или (ii) равная или имеющая большее значение, чем балльная оценка для референсного образца с высокой экспрессией CD37, идентифицирует указанный рак как вероятно отвечающий на анти-CD37 антитело или анти-CD37 иммуноконъюгат.

25. Способ по п. 22, отличающийся тем, что балльная оценка уровня экспрессии CD37 в указанном образце ракового материала, имеющая (i) большее значение, чем балльная оценка для негативного или с низкой экспрессией CD37 референсного образца, или (ii) равная или имеющая большее значение, чем балльная оценка для референсного образца с высокой экспрессией CD37, идентифицирует указанный рак как вероятно отвечающий на низкую дозу анти-CD37 антитела или анти-CD37 иммуноконъюгата.

26. Способ по п. 22, дополнительно включающий (е) введение повышенной дозы анти-CD37 антитела или анти-CD37 иммуноконъюгата субъекту, если балльная оценка экспрессии CD37 для указанного образца ракового материала является низкой, или введение пониженной дозы анти-CD37 антитела или анти-CD37 иммуноконъюгата субъекту, если балльная оценка экспрессии CD37 для указанного образца ракового материала является высокой.

27. Способ лечения рака с помощью анти-CD37 антитела или анти-CD37 иммуноконъюгата, включающий введение больному раком субъекту анти-CD37 антитела

или анти-CD37 иммуноконъюгата, где повышенную экспрессию гена или белка CD37 в образце ракового материала от указанного субъекта детектируют с использованием способа детектирования, позволяющего отличать интенсивность окрашивания или равномерность окрашивания образца ракового материала, экспрессирующего CD37, по сравнению с интенсивностью окрашивания или равномерностью окрашивания одного или нескольких референсных образцов.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что иммуноконъюгат CD37 содержит анти-CD37 антитело, линкер и цитотоксин.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанное анти-CD37 антитело является химерным или гуманизированным CD37-3, CD37-38 или CD37-50.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный линкер выбран из группы, состоящей из расщепляемого линкера, нерасщепляемого линкера, гидрофильного линкера и линкера на основе дикарбоновой кислоты.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанный линкер выбран из группы, состоящей из N-сукцинимидил-4-(2-пиридилилдитио)пентаноата (SPP), N-сукцинимидил-4-(2-пиридилилдитио)-2-сульфопентаноата (сульфо-SPP); N-сукцинимидил-4-(2-пиридилилдитио)бутаноата (SPDB) или N-сукцинимидил-4-(2-пиридилилдитио)-2-сульфобутаноата (сульфо-SPDB); N-сукцинимидил-4-(малеимидометил)циклогексанкарбоксилата (SMCC); N-сульфосукцинимидил-4-(малеимидометил)циклогексанкарбоксилата (сульфо-SMCC); N-сукцинимидил-4-(йодацетил)аминоbenзоата (SIAB); и сложного эфира N-сукцинимидил-[(N-малеимидопропионамидо)тетраэтиленгликоля] (NHS-ПЭГ4-малеимид).

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный линкер представляет собой N-сукцинимидил-4-(малеимидометил)циклогексанкарбоксилат (SMCC).

33. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный цитотоксин выбран из группы, состоящей из майтанзиноида, аналога майтанзиноида, бензодиазепина, таксоида, СС-1065, аналога СС-1065, дуокармицина, аналога дуокармицина, калихеамицина, доластатина, аналога доластатина, ауристатина, производного томаймицина и производного лептомицина или пролекарства цитотоксина.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанный цитотоксин представляет собой майтанзиноид.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанный майтанзиноид представляет собой N(2')-деацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксопропил)майтанзин или N(2')-деацетил-N(2')-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтанзин.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанный майтанзиноид представляет собой N(2')-деацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксопропил)майтанзин (DM1).

37. Способ по любому из пп. 28-36, отличающийся тем, что указанный иммуноконъюгат содержит антитело huCD37-3, линкер SMCC и майтанзиноид DM1.