



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020133811, 18.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.03.2018 US 62/645,754

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2022 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.10.2020(86) Заявка РСТ:  
IB 2019/052166 (18.03.2019)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/180576 (26.09.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН)**

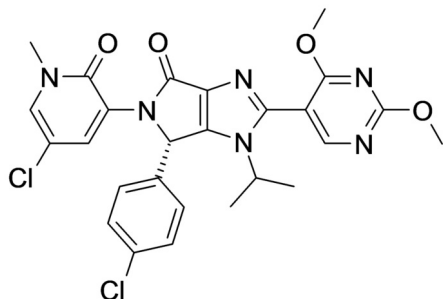
(72) Автор(ы):

**ФЕРРЕТТИ, Стефан (СН),  
ГЕРРЕЙРО, Нельсон (СН),  
ХЕЛАЙЛОВИК, Энсар (US),  
ЖЕЭ, Себастьян (СН),  
ДЖУЛЛИОН, Астрид (СН),  
ЛЯН, Цзиншэн (US),  
МАЙЛЛЕ, Кристоф (СН),  
ВАН, Хой-Цинь (US),  
ВЮРТНЕР, Йенс (СН)**(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ**

## (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(А) ингибитор HDM2, который представляет собой (6S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, комплекс или сокристалл;



и

(В) молекулу антитела к PD-1, которая представляет собой выделенную молекулу антитела, способную связываться с белком-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) человека, содержащую вариательную область тяжелой цепи (VH), которая содержит аминокислотную последовательность HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из VAP049-Clone-B или

ВАР049-Clone-E, представленную в таблице 1, и переменную область легкой цепи (VL), которая содержит аминокислотную последовательность LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из ВАР049-Clone-B или ВАР049-Clone-E, представленную в таблице 1.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, где молекула антитела к PD-1 содержит:

(а) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит аминокислотную последовательность HCDR1 под SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи (VL), которая содержит аминокислотную последовательность LCDR1 под SEQ ID NO: 13, аминокислотную последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 33;

(б) VH, которая содержит аминокислотную последовательность HCDR1 под SEQ ID NO: 1; аминокислотную последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3; и VL, которая содержит аминокислотную последовательность LCDR1 под SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 32;

(в) VH, которая содержит аминокислотную последовательность HCDR1 под SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3; и VL, которая содержит аминокислотную последовательность LCDR1 под SEQ ID NO: 13, аминокислотную последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 33; или

(г) VH, которая содержит аминокислотную последовательность HCDR1 под SEQ ID NO: 1; аминокислотную последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3; и VL, которая содержит аминокислотную последовательность LCDR1 под SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 32.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 1 или 2, где ингибитор HDM2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, комплекс или сокристалл и молекула антитела к PD-1 вводятся по отдельности, одновременно или последовательно.

4. Фармацевтическая комбинация по п. 1 или 2, где ингибитор HDM2 представлен в лекарственной форме для перорального применения.

5. Фармацевтическая комбинация по п. 1 или 2, где молекула антитела к PD-1 представлена в инъекционной лекарственной форме.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую комбинацию по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

7. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-5 или фармацевтическая композиция по п. 6 для применения в лечении пролиферативного заболевания.

8. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-5 для получения лекарственного препарата для лечения пролиферативного заболевания.

9. Способ лечения пролиферативного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-5 или фармацевтической композиции по п. 6.

10. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 7, или применение фармацевтической комбинации по п. 8, или способ по п. 9, где пролиферативное заболевание представляет собой солидную опухоль с TP53 дикого типа.

11. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, или применение

фармацевтической комбинации по п. 10, или способ по п. 10, где пролиферативное заболевание представляет собой почечно-клеточную карциному (RCC).

12. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, или применение фармацевтической комбинации по п. 10, или способ по п. 10, где пролиферативное заболевание представляет собой колоректальный рак (CRC).

13. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 10, или применение фармацевтической комбинации по п. 10, или способ по п. 10, где пролиферативное заболевание представляет собой колоректальный рак с микросателлитной стабильностью (MSS-CRC).

14. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-13, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-13, или способ по любому из пп. 10-13, где ингибитор HDM2 вводят в день 1 и в любой из дней 6-14 4-недельного цикла лечения, предпочтительно в день 1 и в любой из дней 6-10 4-недельного цикла лечения, более предпочтительно в день 1 и день 8 4-недельного цикла лечения (d1d8q4w).

15. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-14, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-14, или способ по любому из пп. 10-14, где суточная доза ингибитора HDM2 выбрана из приблизительно 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 мг, предпочтительно суточная доза ингибитора HDM201 составляет от приблизительно 30 до приблизительно 120 мг, предпочтительно суточная доза составляет от приблизительно 40 до приблизительно 120 мг, более предпочтительно суточная доза составляет от приблизительно 60 до приблизительно 120 мг, где суточные дозы, выраженные в мг, относятся к ингибитору HDM2 в свободной форме.

16. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-14, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-14, или способ по любому из пп. 10-14, где суточная доза ингибитора HDM2 составляет от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг, даже более предпочтительно суточная доза составляет от приблизительно 60 до приблизительно 80 мг, где суточные дозы, выраженные в мг, относятся к ингибитору HDM2 в свободной форме.

17. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-16, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-16, или способ по любому из пп. 10-16, где молекулу антитела к PD-1 вводят в дозе от приблизительно 300 мг до приблизительно 400 мг один раз в три недели или один раз в четыре недели.

18. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-17, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-17, или способ по любому из пп. 10-17, где молекулу антитела к PD-1 вводят в дозе приблизительно 300 мг один раз в три недели.

19. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 10-17, или применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 10-17, или способ по любому из пп. 10-17, где молекулу антитела к PD-1 вводят в дозе приблизительно 400 мг один раз в четыре недели.

20. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 1-5, или фармацевтическая композиция по п. 6, или применение фармацевтической комбинации по п. 8, или способ по п. 9, где молекула антитела к PD-1 содержит:

(а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42;

(б) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий



к PD-1 получено для введения отдельно, одновременно или последовательно с ингибитором HDM2.

24. Антитело к PD-1 для применения в лечении MSS CRC с TP53 дикого типа, где антитело к PD-1 получено для введения отдельно, одновременно или последовательно с ингибитором HDM2.

25. Ингибитор HDM2 для применения в лечении солидной опухоли с TP53 дикого типа, где ингибитор HDM2 получен для введения отдельно, одновременно или последовательно с антителом к PD-1.

26. Ингибитор HDM2 для применения в лечении солидной опухоли с TP53 дикого типа у пациента, где ингибитор HDM2 получен для введения отдельно, одновременно или последовательно с антителом к PD-1, и где пациент ранее получал иммунотерапию.

27. Комбинированный препарат, содержащий: (а) одну или несколько единиц дозы ингибитора HDM2 по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, комплекса или сокристалла и (b) одну или несколько единиц дозы антитела к PD-1 по п. 2 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

28. Набор в коммерческой упаковке, содержащий в качестве активных ингредиентов фармацевтическую комбинацию по любому из пп. 1-5, вместе с инструкциями для одновременного, отдельного или последовательного введения указанной фармацевтической комбинации пациенту, нуждающемуся в этом, для применения в лечении пролиферативного заболевания.

A  
1  
1  
8  
3  
3  
1  
0  
2  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
2  
0  
1  
3  
3  
8  
1  
1  
A