



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007121808/14, 17.11.2005

(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2004 US 60/628,740
17.11.2004 US 60/628,902

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2008 Бюл. № 36

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.06.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/041884 (17.11.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/073586 (13.07.2006)Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.
М.И.Ниловой(71) Заявитель(и):
ДЮК ЮНИВЕРСИТИ (US)(72) Автор(ы):
АКАБАНИ-ХНЕЙДЕ Гамал (MX),
БИГНЕР Даррелл Д. (US),
ЗАЛУТСКИЙ Майкл Р. (US),
РИЦЦИЕРИ Дэвид А. (US)(54) РАДИАЦИОННАЯ ДОЗИМЕТРИЯ, БЛОКИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА: СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ
В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(57) Формула изобретения

1. Способ дозиметрической оценки зоны интереса вблизи или вокруг хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) у пациента, нуждающегося в этом, включающий
- (а) определение размера хирургически созданной резекционной полости (ХСРП);
 - (б) введение дозиметрической дозы радиоактивно меченого антитела в зону интереса;
 - (в) измерение детектированной радиации от зоны интереса в различные моменты времени после введения дозиметрической дозы;
 - (г) определение времени удерживания на основе размера хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) и измеренной детектированной радиации от зоны интереса;
- и
- (д) расчет сообщенной радиоиммунотерапевтической (РИТ) дозы на основе времени удерживания, размера хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) и предварительно определенной дозы поглощенной радиации (предварительно определенной ДПР).
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает определение радиации от зоны интереса посредством осуществления сцинтиграфического исследования всего тела.
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что сцинтиграфическое исследование всего тела первый раз выполняют по существу одновременно с введением указанной дозиметрической дозы, второй раз примерно через 24 ч после введения указанной дозиметрической дозы, и третий раз примерно через 48 ч после введения указанной

дозиметрической дозы.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает определение размера резекционной полости при помощи магнитно-резонансного исследования (МРИ).

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что предварительно определенная доза поглощенной радиации представляет собой предварительно определенную на основе экспериментальных данных оптимальную дозу.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что предварительно определенная доза поглощенной радиации составляет примерно 44 Грэй.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что сообщенная радиоиммунотерапевтическая доза представляет собой некоторое количество меченого ^{131}I моноклонального антитела мыши 81С6 (m81С6) к тенасцину.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что сообщенная радиоиммунотерапевтическая доза представляет собой некоторое количество меченого ^{131}I моноклонального антитела 81С6 мыши/человека (ch81С6) к тенасцину.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что зона интереса представляет собой область паренхиматозной ткани, которая имеет ширину 2 см, окружает и охватывает ХСРП, начиная от границы ХСРП и на протяжении примерно 2 см от границы ХСРП.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что сообщенную радиоиммунотерапевтическую (РИТ) дозу рассчитывают по формуле:

$$A_0 = \frac{D_{\text{SCRC}}}{S(B_{2-\text{cm}} \leftarrow \text{SCRC}) \tau_{\text{SCRC}}},$$

где D_{SCRC} представляет собой заданную дозу поглощенной радиации, $S(B_{2-\text{cm}} \leftarrow \text{SCRC})$ представляет собой оценку S-значения, основанную на размере хирургически созданной резекционной полости в Грэй · ч · мКи-1, а τ_{SCRC} представляет собой время удерживания в хирургически созданной резекционной полости.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что сообщенную радиоиммунотерапевтическую дозу вводят с применением имплантации резервуара Рикмана.

12. Способ дозиметрической оценки по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает следующие стадии:

(а) обеспечение считываемого компьютером носителя информации, содержащего выполняемые компьютером команды для расчета требуемой вводимой активности, при этом указанные выполняемые компьютером команды предназначены для осуществления следующих стадий:

(б) получение ряда параметров для расчета процента от вводимой дозы, приходящегося на хирургически созданную резекционную полость (ХСРП), времени удерживания в ХСРП и S-значения для хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) для данной сессии;

(в) подстановка параметров в предварительно определенные формулы для расчета требуемой введенной активности; и

(г) вывод рассчитанной требуемой, сообщаемой, радиоиммунотерапевтической (РИТ) дозы на дисплей пользователя.

13. Способ дозиметрической оценки по п.12, отличающийся тем, что дополнительно включает выполняемые компьютером команды для осуществления стадий хранения параметров и/или рассчитанной требуемой сообщаемой радиоиммунотерапевтической дозы в запоминающем устройстве.

14. Способ дозиметрической оценки зоны интереса вблизи или вокруг хирургически созданной резекционной полости у нуждающегося в этом пациента, включающий расчет сообщаемой радиоиммунотерапевтической дозы из (i) времени удерживания на основе (а) размера хирургически созданной резекционной полости и (б) измеренной радиации, определенной в различные временные моменты после введения дозиметрической дозы радиоактивно меченого антитела, введенного в зону интереса, и (ii) заданной дозы поглощенной радиации (заданной ДПР).

15. Применение радиоактивно меченого антитела для получения лекарственного препарата для лечения зоны интереса вблизи или вокруг хирургически созданной резекционной полости у нуждающегося в этом пациента, причем дозу радиоактивно

меченого антитела определяют посредством

- (а) определения размера хирургически созданной резекционной полости;
- (б) введения дозиметрической дозы радиоактивно меченого антитела в зону интереса;
- (в) измерения детектированной радиации от зоны интереса в различные моменты времени после введения дозиметрической дозы;
- (г) определения времени удерживания на основе размера хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) и измеренной детектированной радиации от зоны интереса;
- и
- (д) расчета сообщенной радиоиммунотерапевтической (РИТ) дозы на основе времени удерживания, размера резекционной полости и заданной дозы поглощенной радиации (заданной ДПР).

16. Применение радиоактивно меченого антитела для приготовления лекарственного препарата для лечения зоны интереса вблизи или вокруг хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) или вокруг нее у нуждающегося в этом пациента, в соответствии со способом по п.1.

17. Способ расчета сообщенной радиоиммунотерапевтической (РИТ) дозы для сообщения вблизи или вокруг хирургически созданной резекционной полости, включающий применение формулы, по которой рассчитывают сообщенную радиоиммунотерапевтическую (РИТ) дозу на основе известного времени удерживания, известного размера хирургически созданной резекционной полости (ХСРП) и заданной дозы поглощенной радиации для расчета сообщенной радиоиммунотерапевтической (РИТ) дозы.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что сообщенную радиоиммунотерапевтическую (РИТ) дозу рассчитывают по формуле

$$A_0 = \frac{D_{SCRC}}{S(B_{2-cm} \leftarrow SCRC) \tau_{SCRC}},$$

где D_{SCRC} представляет собой заданную дозу поглощенной радиации, $S(B_{2-cm} \leftarrow SCRC)$ представляет собой оценку S-значения, основанную на размере резекционной полости в Грей · ч · мКи-1, а τ_{SCRC} представляет собой время удерживания в хирургически созданной резекционной полости.

19. Способ увеличения эффективности доставки терапевтических антител, которые специфично связываются с внеклеточным стромальным компонентом опухоли у нуждающегося в этом млекопитающего включающий стадии:

- (а) введение пациенту эффективной дозы немеченых блокирующих антител, при этом указанные немеченые блокирующие антитела специфично связывают по существу все нецелевые внеклеточные стромальные компоненты нормальной ткани при, по существу, незначительном в процентном отношении связывании с внеклеточным стромальным компонентом опухоли, таким образом блокируя связывание терапевтических антител с нецелевым внеклеточным стромальным компонентом нормальной ткани; и
- (б) введение пациенту эффективного для лечения количества терапевтических антител, при этом указанные терапевтические антитела являются специфичными для внеклеточного стромального компонента опухоли.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что блокирующие антитела представляют собой моноклональные антитела.

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанные терапевтические антитела представляют собой моноклональные антитела.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанные терапевтические антитела связаны с терапевтическим агентом.

23. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанные терапевтические антитела связаны с терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из радионуклидов, химиотерапевтических агентов и цитотоксических агентов.

24. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с радионуклидом.

25. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с

радионуклидом, выбранным из

группы: ^{227}Ac , ^{211}At , ^{131}Ba , ^{77}Br , ^{109}Cd , ^{51}Cr , ^{67}Cu , ^{165}Dy , ^{155}Eu , ^{153}Gd , ^{198}Au , ^{166}Ho , ^{113}mIn , ^{115}mIn , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{189}Ir , ^{191}Ir , ^{192}Ir , ^{194}Ir , ^{52}Fe , ^{55}Fe , ^{59}Fe , ^{177}Lu , ^{109}Pd , ^{32}P , ^{226}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{72}Se , ^{75}Se , ^{105}Ag , ^{89}Sr , ^{35}S , ^{177}Ta , ^{117}mSn , ^{121}Sn , ^{166}Yb , ^{169}Yb , ^{90}Y , ^{212}Bi , ^{119}Sb , ^{197}Hg , ^{97}Ru , ^{100}Pd , и ^{212}Pb .

26. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с химиотерапевтическим агентом.

27. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с химиотерапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из метотрексата, дауномицина, митомицина, цисплатина, винкристина, эпирубицина, флуороурацила, верапамила, циклофосфамида, цитозин арабинозида, аминоптерина, блеомицина, митомицина С, демоколцина, этопозиды, митрамицина, хлорамбуцила, мелфалана, даунорубицина, доксорубицина, тамосифена, паклитаксела, винкристина, винбластина, камптотецина, актиномицина Д и цитарабина.

28. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с цитотоксическим агентом.

29. Способ по п.19, отличающийся тем, что терапевтические антитела конъюгированы с цитотоксическим агентом, выбранным из группы, состоящей из рицина, аклациномицина, дифтерийного токсина, моненсина, веррукарина А, абрина, алкалоидов барвинка, трихотеценов и псевдомонадного экзотоксина А.

30. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанный внеклеточный стромальный компонент выбран из группы, включающей фибриноген, фибронектин, коллаген, ламинин, протеогликан, тенасцин, энтактин и тромбоспондин.

31. Способ по п.19, отличающийся тем, что стадию введения (а) осуществляют путем внутривенной инъекции.

32. Способ по п.19, отличающийся тем, что стадию введения (б) осуществляют путем инъекции.

33. Способ по п.19, отличающийся тем, что стадию введения (б) осуществляют по меньшей мере через 2 дня после стадии введения (а).

34. Способ по п.19, отличающийся тем, что стадию введения (б) осуществляют по меньшей мере через 4 дня после стадии введения (а).

35. Способ по п.19, отличающийся тем, что пациент страдает лимфомой.

36. Способ по п.19, отличающийся тем, что пациент страдает опухолью мозга.

37. Способ по п.19, отличающийся тем, что дополнительно включает мониторинг пациента на предмет неблагоприятной реакции на немеченые блокирующие антитела, введенные на стадии (а), причем в случае, если какой-либо пациент демонстрирует неблагоприятную реакцию на немеченые блокирующие антитела, введенные на стадии (а), пациенту не вводят терапевтические антитела на стадии (б).

38. Применение немеченых блокирующих антител для приготовления лекарственного препарата для увеличения эффективности доставки терапевтических антител, которые специфично связываются с внеклеточным стромальным компонентом опухоли у млекопитающего.

39. Применение немеченых блокирующих антител для приготовления лекарственного препарата для увеличения эффективности доставки терапевтических антител, которые специфично связываются с внеклеточным стромальным компонентом опухоли у млекопитающего, в соответствии со способом по любому из пп.19-37.