



(51) МПК
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017116350, 19.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 17.03.2011 US 61/453,656

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
 2013146324 16.10.2013

(43) Дата публикации заявки: 17.10.2018 Бюл. №
 29

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
 строение 3, ООО "Юридическая фирма
 Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ГЛОУБИММЬЮН, ИНК. (US),
 ДЗЕ ЮНАЙТЕД СТЭЙТС ОФ
 АМЕРИКА, ЭЗ РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ
 СЕКРЕТЭРИ, ДЕПАРТМЕНТ ОФ ХЕЛТ
 ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИЗ (US)

(72) Автор(ы):

ПАЛЕНА Клаудия (US),
 ГО Чжиминь (US),
 ЭЙПЕЛИАН Дэвид (US),
 ШЛОМ Джейфри (US)

(54) ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДРОЖЖЕЙ С BRACHYURY

(57) Формула изобретения

1. Иммунотерапевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли у индивидуума со злокачественной опухолью, содержащая:

а) дрожжевой носитель; и

б) антиген злокачественной опухоли, включающий антиген Brachyury, где антиген Brachyury содержит SEQ ID NO:6, положения 2-435 в SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:18, положения 2-435 в SEQ ID NO:18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин.

2. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где антиген Brachyury содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин.

3. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где антиген Brachyury содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин.

4. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где у индивидуума злокачественная опухоль стадии I.

5. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где у индивидуума злокачественная опухоль стадии II.

6. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где у индивидуума злокачественная опухоль стадии III.

7. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где у индивидуума злокачественная опухоль стадии IV.

RU 2017116350 A

RU 2017116350 A

8. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: рака молочной железы, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака тела матки, рака яичника, рака яичка, рака легкого, рака толстого кишечника, рака предстательной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), трансформированных вирусом Эпштейна-Барр В-клеток, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина и их метастатических злокачественных опухолей.

9. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где дрожжевой носитель представляет собой целые дрожжи.

10. Иммунотерапевтическая композиция по п.9, где целые дрожжи являются убитыми.

11. Иммунотерапевтическая композиция по п.10, где целые дрожжи инактивированы нагреванием.

12. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где дрожжевой носитель экспрессирует антиген.

13. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где дрожжи представляют собой дрожжи из рода, выбранного из группы, состоящей из: *Saccharomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Hansenula*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Rhodotorula*, *Schizosaccharomyces* и *Yarrowia*.

14. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где, дрожжи представляют собой дрожжи из *Saccharomyces*.

15. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где дрожжи представляют собой дрожжи из *Saccharomyces cerevisiae*.

16. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, где композиция составлена в фармацевтически приемлемом эксквилине, пригодном для введения индивидууму.

17. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что индивидууму вводят иммунотерапевтическую композицию в дозе от приблизительно 10 Д.Е. до приблизительно 100 Д.Е.

18. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что индивидууму вводят иммунотерапевтическую композицию в дозе от приблизительно 10 Д.Е. до приблизительно 40 Д.Е.

19. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят раз в неделю.

20. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят раз в две недели.

21. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят раз в месяц.

22. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят раз в неделю в течение пять недель, а затем раз в месяц.

23. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят с двухнедельными интервалами в течение 7 циклов лечения, а затем раз в месяц.

24. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят в более чем одну область у индивидуума, достигая единичную дозу.

25. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическую композицию вводят совместно с другой терапией для лечения злокачественной опухоли.

26. Иммунотерапевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что иммунотерапевтическая композиция содержит целые инактивированные дрожжи и слитый белок Brachyury, содержащий аминокислотную последовательность,

представленную положениями 2-435 в SEQ ID NO:6, или аминокислотную последовательность, представленную положениями 2-435 в SEQ ID NO:18; где слитый белок Brachyury экспрессируется дрожжами; и, где композиция вызывает специфичный к Brachyury Т-клеточный ответ.

27. Иммунотерапевтическая композиция, содержащая:

а) дрожжевой носитель;

б) антиген злокачественной опухоли, включающий антиген Brachyury, где антиген Brachyury содержит SEQ ID NO:6, положения 2-435 в SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:18, положения 2-435 в SEQ ID NO:18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин; и

в) фармацевтически приемлемый эксципиент, подходящий для введения человеку.

28. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где антиген Brachyury содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин.

29. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где антиген Brachyury содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин.

30. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где дрожжевой носитель представляет собой целые дрожжи.

31. Иммунотерапевтическая композиция по п.30, где целые дрожжи являются убитыми.

32. Иммунотерапевтическая композиция по п.31, где целые дрожжи инактивированы нагреванием.

33. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где дрожжевой носитель экспрессирует антиген.

34. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где дрожжи представляют собой дрожжи из рода, выбранного из группы, состоящей из: *Saccharomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Hansenula*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Rhodotorula*, *Schizosaccharomyces* и *Yarrowia*.

35. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где, дрожжи представляют собой дрожжи из *Saccharomyces*.

36. Иммунотерапевтическая композиция по п.27, где дрожжи представляют собой дрожжи из *Saccharomyces cerevisiae*.

37. Рекомбинантная молекула нукleinовой кислоты кодирующая слитый белок, включающий по меньшей мере один антиген Brachyury, где антиген Brachyury содержит SEQ ID NO: 6, положения 2-435 SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 18, положения 2-435 SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 18 и включает замещение лейцина в положении 254 валином.

38. Слитый белок, включающий по меньшей мере один антиген Brachyury, где антиген Brachyury содержит SEQ ID NO: 6, положения 2-435 SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 18, положения 2-435 SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 18 и включает замещение лейцина в положении 254 валином.

39. Способ лечения злокачественной опухоли у индивидуума, включающий введение индивидууму со злокачественной опухолью иммунотерапевтической композиции, содержащей:

а) дрожжевой носитель;

б) антиген злокачественной опухоли, включающий антиген Brachyury, где антиген Brachyury содержит SEQ ID NO:6, положения 2-435 в SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:18, положения 2-435 в SEQ ID NO:18 или аминокислотную последовательность, которая

R U 2 0 1 7 1 1 6 3 5 0 A

R U 2 0 1 7 1 1 6 3 5 0 A

по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO:18 и содержит замену лейцина в положении 254 на валин; и

с) агент, выбранный из группы, состоящей из иммунотерапевтической вакцины на основе вируса, цитокина, костимулятора Т-клеток, иммуномодулятора, CD40, антитела против CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2 и их комбинаций.