РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2018 119 128** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/535 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2018119128, 26.10.2016**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
26.10.2015 US 62/246,538

(43) Дата публикации заявки: **28.11.2019** Бюл. № **34**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **28.05.2018**

(86) Заявка PCT:
US 2016/058928 (26.10.2016)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/075091 (04.05.2017)

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

(71) Заявитель(и):
МЕДИВЭЙШН ТЕКНОЛОДЖИЗ ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):
ФЭН, Ин (US),
ПОСТ, Леонард, И. (US),
ШЭНЬ, Юйцяо (US),
ЖУ, Юаньбинь (US),
ВАН, Эвелин (US),
ЮЙ, Карен (US)

(54) ЛЕЧЕНИЕ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ ИНГИБИТОРОМ PARP

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения мелкоклеточного рака легких у пациента, экспрессирующего SLFN11, включающий введение пациенту эффективного количества ингибитора PARP.

2. Способ лечения мелкоклеточного рака легких у пациента, включающий детекцию одного или более из SLFN11, SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 или GULP1 в образце клеток опухоли пациента и введение эффективного количества ингибитора PARP пациенту.

3. Способ выбора пациента с мелкоклеточным раком легких для химиотерапии ингибитором PARP, включающий детекцию одного или более из SLFN11, SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 и GULP1 в образце опухоли мелкоклеточного рака легких пациента и введение эффективного количества ингибитора PARP пациенту.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором ингибитор PARP представляет собой талазопариб, олапариб, рукапариб, велипариб, CEP9722, MK4827 или BGB-290, или их фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п.4, в котором ингибитор PARP представляет собой талазопариб или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п.5, в котором ингибитор PARP представляет собой тозилатную соль талазопариба.

7. Способ лечения мелкоклеточного рака легких у пациента, экспрессирующего SLFN11, включающий введение пациенту эффективного количества талазопариба или

RU 2018119128 A

RU 2018119128 A

его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором талазопариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, один раз в день, в дозировке от около 0,5 до около 2 мг в день, или около 1 мг/день, или от около 0,10 до около 0,75 мг/кг/день, или около 0,25-0,30 мг/кг/день.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором пациент экспрессирует один или более из SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 или GULP1.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором пациент имеет повышенный уровень экспрессии одного или более из SLFN11, SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 или GULP1.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором ингибитор PARP или талазопариб, или их фармацевтически приемлемую соль, применяют в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, хирургическим вмешательством и/или облучением.

12. Способ по п.11, в котором одно или более химиотерапевтических средств представляют собой повреждающий ДНК агент, темозоломид, ингибитор топоизомеразы 1, иринотекан, топотекан, ингибитор топоизомеразы 2, этопозид, энзалутамид, ингибитор ATR, ингибитор EGFR, лекарственное средство на основе платины, цисплатин, карбоплатин или этопозид.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент ранее подвергался лечению лекарственным средством на основе платины, или цисплатином, или карбоплатином, необязательно, в комбинации с этопозидом.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором пациент экспрессирует пониженный уровень ATM.

15. Способ по п.2 или 3, в котором один из детектируемых биомаркеров представляет собой SLFN11.

16. Способ по любому из пп. 2-6 или 8-15, в котором стадия детекции включает детекцию посредством иммуногистологического анализа, анализа иммуногистохимического окрашивания (IHC), in situ анализа LC/MS, анализа метилирования промотора, цитологического анализа, анализа экспрессии мРНК, РТ-ПЦР-анализа, анализа нозерн-блоттинга, иммуносорбентного анализа экспрессии белка (ELISA), иммуноферментного анализа с ферментным связыванием (ELISPOT), горизонтального проточного анализа, иммуноферментного анализа, флуоресцентного поляризационного иммуноанализа, хемолюминесцентного иммуноанализа (CLIA) или анализа сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS).

17. Способ по любому из пп.1 или 4-16, в котором пациент экспрессирует повышенный уровень одного или более из SLFN11, SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 или GULP1.

18. Способ по любому из пп. 2-6 или 8-16, в котором стадия детекции включает детекцию повышенного уровня одного или более из SLFN11, SIL1, SLC25A3, MAF, AP3B1, C1orf50, BCL2, DDX6 или GULP1.

19. Способ по п.17, в котором пациент экспрессирует пониженный уровень ATM.

20. Способ по п.18, в котором стадия детекции дополнительно включает детекцию ATM или детекцию пониженного уровня экспрессии ATM.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором пациент экспрессирует мутацию TP53 и/или RB1.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором показатель RMA для SLFN11 у пациента составляет 4 или выше, или составляет 5 или выше, или составляет 6 или выше, или составляет 7 или выше, или составляет 8 или выше.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором пациент имеет показатель Myriad HRD,

RU 2018119128 A

RU 2018119128 A

составляющий 40 или ниже, или 35 или ниже, или 30 или ниже, или 25 или ниже, или 20 или ниже.

RU 2018119128 A

RU 2018119128 A