

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014109985/10, 16.08.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.08.2011 US 61/524,670

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2015 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.03.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2012/051220 (16.08.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/025944 (21.02.2013)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ЧУНГ Алисия (US),  
ФЕРРАРА Наполеоне (US)

## (54) ИНГИБИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В РЕФРАКТЕРНЫХ ОПУХОЛЯХ

## (57) Формула изобретения

1. Способ ингибирования опухолевого ангиогенеза, включающий введение человеку, страдающему от опухоли, ранее подвергавшейся лечению антагонистом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эффективного количества антагониста IL-17, где опухоль является устойчивой к лечению упомянутым антагонистом VEGF.

2. Способ подавления роста опухоли, включающий введение человеку, страдающему от опухоли, ранее подвергавшейся лечению антагонистом VEGF, эффективного количества антагониста IL-17, где опухоль является устойчивой к лечению упомянутым антагонистом VEGF.

3. Способ лечения опухоли, включающий введение человеку, страдающему от опухоли, ранее подвергавшейся лечению антагонистом VEGF, эффективного количества антагониста IL-17, где опухоль является устойчивой к лечению упомянутым антагонистом VEGF.

4. Способ по п. 1, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF, или его фрагмент.

5. Способ по п. 2, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF, или его фрагмент.

6. Способ по п. 3, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF, или его фрагмент.

7. Способ по п. 4, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб,

A  
5  
8  
9  
9  
10  
10  
14  
RU  
2014109985AR U  
2 0 1 4 1 0 9 9 8 5

R U 2 0 1 4 1 0 9 9 8 5 A

содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент или вариант.

8. Способ по п. 5, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент или вариант.

9. Способ по п. 6, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент или вариант.

10. Способ по п. 1, где антагонист IL-17 представляет собой антитело против IL-17, или его фрагмент, или антитело против рецептора IL-17, или его фрагмент.

11. Способ по п. 2, где антагонист IL-17 представляет собой антитело против IL-17, или его фрагмент, или антитело против рецептора IL-17, или его фрагмент.

12. Способ по п. 3, где антагонист IL-17 представляет собой антитело против IL-17, или его фрагмент, или антитело против рецептора IL-17, или его фрагмент.

13. Способ по п. 10, где указанное антитело против IL-17, или его фрагмент, специфически связывается с IL-17A, или IL-17F, или IL-17A и IL-17F.

14. Способ по п. 11, где указанное антитело против IL-17, или его фрагмент, специфически связывается с IL-17A, или IL-17F, или IL-17A и IL-17F.

15. Способ по п. 12, где указанное антитело против IL-17, или его фрагмент, специфически связывается с IL-17A, или IL-17F, или IL-17A и IL-17F.

16. Способ по п. 13, где указанное антитело или его фрагмент представляют собой моноклональное антитело.

17. Способ по п. 14, где указанное антитело или его фрагмент представляют собой моноклональное антитело.

18. Способ по п. 15, где указанное антитело или его фрагмент представляют собой моноклональное антитело.

19. Способ по п. 16, где указанное антитело или его фрагмент представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

20. Способ по п. 17, где указанное антитело или его фрагмент представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

21. Способ по п. 18, где указанное антитело, или его фрагмент представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

22. Способ по п. 1, где антагонист IL-17, или антитело против IL-17, или его фрагмент, уменьшает среднюю плотность сосудов в указанной опухоли по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

23. Способ по п. 2, где антагонист IL-17, или антитело против IL-17, или его фрагмент, уменьшает среднюю плотность сосудов в указанной опухоли по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

24. Способ по п. 3, где антагонист IL-17, или антитело против IL-17, или его фрагмент, уменьшает среднюю плотность сосудов в указанной опухоли по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

25. Способ по п. 22, где указанное ингибирование опухолевого ангиогенеза уменьшает среднюю плотность сосудов в указанной опухоли указанного человека по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей

мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 99%, по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

26. Способ по п. 23, где указанное подавление роста опухоли уменьшает среднюю плотность сосудов в указанной опухоли указанного человека по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 99%, по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

27. Способ по п. 24, где лечение указанной опухоли приводит к уменьшению средней плотности сосудов в указанной опухоли указанного человека по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65% или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 99%, по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

28. Способ по п. 25, где указанную среднюю плотность сосудов измеряют путем деления средней площади CD31-положительных клеток, присутствующих в указанной опухоли, на общую площадь клеток указанной опухоли.

29. Способ по п. 26, где указанную среднюю плотность сосудов измеряют путем деления средней площади CD31-положительных клеток, присутствующих в указанной опухоли, на общую площадь клеток указанной опухоли.

30. Способ по п. 27, где указанную среднюю плотность сосудов измеряют путем деления средней площади CD31-положительных клеток, присутствующих в указанной опухоли, на общую площадь клеток указанной опухоли.

31. Способ по п. 2, где упомянутое подавление роста опухоли включает в себя уменьшение объема опухоли указанного человека по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 99%, по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

32. Способ по п. 3, где лечение указанной опухоли приводит к уменьшению объема опухоли указанного человека по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 99%, по сравнению с опухолью человека, который не получает эффективное количество антагониста IL-17, или антитела против IL-17, или его фрагмента.

33. Способ по п. 31, где указанное уменьшение объема опухоли измеряют методом компьютерной аксиальной томографии (CAT Scan), магнитно-резонансной томографии (MRI), позитронно-эмиссионной томографии (PET) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT).

34. Способ по п. 32, где указанное уменьшение объема опухоли измеряют методом компьютерной аксиальной томографии (CAT Scan), магнитно-резонансной томографии (MRI), позитронно-эмиссионной томографии (PET) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT).

35. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение указанному человеку антитела против VEGF или его фрагмента.

36. Способ по п. 2, дополнительно включающий введение указанному человеку антитела против VEGF или его фрагмента.

37. Способ по п. 3, дополнительно включающий введение указанному человеку антитела против VEGF или его фрагмента.

38. Способ по п. 35, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент.

39. Способ по п. 36, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент.

40. Способ по п. 37, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, содержащий последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 2, или его фрагмент.

41. Способ по п. 1, дополнительно включающий лечение указанного человека методом химиотерапии или лучевой терапии.

42. Способ по п. 2, дополнительно включающий лечение указанного человека методом химиотерапии или лучевой терапии.

43. Способ по п. 3, дополнительно включающий лечение указанного человека методом химиотерапии или лучевой терапии.

44. Способ по п. 1, где опухоль находится в толстой кишке, прямой кишке, печени, легком, простате, молочной железе или яичнике.

45. Способ по п. 2, где опухоль находится в толстой кишке, прямой кишке, печени, легком, простате, молочной железе или яичнике.

46. Способ по п. 3, где опухоль находится в толстой кишке, прямой кишке, печени, легком, простате, молочной железе или яичнике.

47. Способ по п. 1, дополнительно включающий мониторинг эффективности указанного ингибиования опухолевого ангиогенеза путем определения числа или встречаемости клеток CD11b+Gr1+ в образце опухоли, или в образце периферической крови, полученном от указанного человека, по сравнению с числом или встречаемостью в образце опухоли или в образце периферической крови, полученном от указанного

человека до введения указанного антагониста IL-17.

48. Способ по п. 2, дополнительно включающий в себя мониторинг эффективности указанного подавления роста опухоли путем определения числа или встречаемости клеток CD11b+Gr1+ в образце опухоли, или в образце периферической крови, полученном от указанного человека, по сравнению с числом или встречаемостью в образце опухоли или в образце периферической крови, полученным от указанного человека до введения указанного антагониста IL-17.

49. Способ по п. 3, дополнительно включающий мониторинг эффективности указанного способа лечения опухоли путем определения числа или встречаемости клеток CD11b+Gr1+ в образце опухоли, или в образце периферической крови, полученном от указанного человека, по сравнению с числом или встречаемостью в образце опухоли или в образце периферической крови, полученным от указанного человека до введения указанного антагониста IL-17.

50. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение эффективного количества антагониста G-CSF.

51. Способ по п. 2, дополнительно включающий введение эффективного количества антагониста G-CSF.

52. Способ по п. 3, дополнительно включающий введение эффективного количества антагониста G-CSF.

53. Способ по п. 50, где указанный антагонист G-CSF представляет собой антитело против G-CSF, или его фрагмент.

54. Способ по п. 51, где указанный антагонист G-CSF представляет собой антитело против G-CSF, или его фрагмент.

55. Способ по п. 52, где указанный антагонист G-CSF представляет собой антитело против G-CSF, или его фрагмент.

56. Способ по п. 53, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой моноклональное антитело.

57. Способ по п. 54, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой моноклональное антитело.

58. Способ по п. 55, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой моноклональное антитело.

59. Способ по п. 56, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

60. Способ по п. 57, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

61. Способ по п. 58, где указанное антитело против G-CSF, или его фрагмент, представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.