



(51) МПК  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*B82Y 5/00* (2011.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2013121571, 11.11.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.11.2011

Дата регистрации:  
21.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
12.11.2010 US 61/413,330

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 21.06.2017 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 08.05.2013

(86) Заявка РСТ:  
EP 2011/069931 (11.11.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/062904 (18.05.2012)

Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):  
**САНТАМАРИЯ Пере (СА)**

(73) Патентообладатель(и):  
**ЮТИАЙ ЛИМИТИД ПАРТНЕРШИП (СА)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: DIWAN M., et al., Biodegradable  
nanoparticle mediated antigen delivery to  
human cord blood derived dendritic cells for  
induction of primary T cell responses. *J Drug*  
*Target.* 2003;11(8-10):495-507. GONG W., et al.,  
Immobilized MHC class I chain-related protein  
A synergizes with IL-15 and soluble 4-1BB  
ligand to expand NK cells with high  
cytotoxicity (см. прод.)

R U 2 6 2 3 0 3 8 C 2 8 3 0 3 2 6 2 3 0 2 6 2 3 0 3 8 C 2

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения опухоли или злокачественной опухоли у объекта, включающий введение объекту комплекса наночастиц, где комплекс наночастиц включает комплексы костимулирующих молекул и от около 10 до около 500 комплексов антиген/МНС, где каждый костимулирующий комплекс и каждый комплекс антиген/МНС функционально связаны с ядром наночастицы, где ядро наночастицы имеет диаметр около 1 нм до около 100 нм, где соотношение костимулирующих комплексов и комплексов антиген/МНС на ядре наночастицы составляет от около 0,1:1 до около 50:1 и где комплекс наночастиц вводят в количестве, достаточном для лечения опухоли или злокачественной опухоли в объекте, и где антиген комплекса антиген/МНС является антигеном, специфичным к опухоли или злокачественной опухоли.

2. Способ распространения и/или развития популяций антиген-специфичных противоопухолевых Т-клеток в объекте, включающий введение комплекса наночастиц, где комплекс наночастиц включает комплексы костимулирующих молекул и от около

Р У  
2 6 2 3 0 3 8  
С 2  
8 3 0 3 2 0 3 8  
С 2

10 до около 500 комплексов антиген/МНС, где каждый комплекс функционально связан с ядром наночастицы, где ядро наночастицы имеет диаметр около 1 нм до около 100 нм, где соотношение костимулирующих комплексов и комплексов антиген/МНС на ядре наночастицы составляет от около 0,1:1 до около 50:1 и где комплекс наночастиц вводят в количестве, достаточном для распространения популяции антиген-специфичных противоопухолевых Т-клеток, и где антиген комплекса антиген/МНС является антигеном, специфичным к опухоли или злокачественной опухоли.

3. Способ ингибирования роста опухоли у объекта, включающий введение объекту комплекса наночастиц, где комплекс наночастиц включает комплексы костимулирующих молекул и от около 10 до около 500 комплексов антиген/МНС, где каждый костимулирующий комплекс и каждый комплекс антиген/МНС функционально связаны с ядром наночастицы, где ядро наночастицы имеет диаметр около 1 нм до около 100 нм, где соотношение костимулирующих комплексов и комплексов антиген/МНС на ядре наночастицы составляет от около 0,1:1 до около 50:1 и где комплекс наночастиц вводят в количестве, достаточном для ингибирования роста опухоли у объекта, и где антиген комплекса антиген/МНС является антигеном злокачественной опухоли или опухоли.

4. Способ ингибирования метастазирования злокачественной опухоли у пациента, включающий введение объекту комплекса наночастиц, где комплекс наночастиц включает комплексы костимулирующих молекул и от около 10 до около 500 комплексов антиген/МНС, где каждый костимулирующий комплекс и каждый комплекс антиген/МНС функционально связаны с ядром наночастицы, где ядро наночастицы имеет диаметр около 1 нм до около 100 нм, где соотношение костимулирующих комплексов и комплексов антиген/МНС на ядре наночастицы составляет от около 0,1:1 до около 50:1 и где комплекс наночастиц вводят в количестве, достаточном для ингибирования метастазирования злокачественной опухоли у пациента, и где антиген комплекса антиген/МНС является антигеном злокачественной опухоли или опухоли.

5. Способ по п. 2, где указанная наработанная популяция противоопухолевых Т-клеток представляет собой антигенспецифичные противоопухолевые эффекторные Т-клетки, циркулирующие антигенспецифичные CD8+ Т клетки и/или CD4+ Т клетки.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где комплексы костимулирующей молекулы, функционально связанные с ядром наночастицы, являются идентичными или различными.

7. Способ по любому из пп. 1-4, где диаметр ядра наночастицы составляет от около 1 до около 50 нм.

8. Способ по п. 5, где антигенспецифичные противоопухолевые Т-клетки представляют собой CD8+ Т-клетки.

9. Способ по любому из пп. 1-4, где молекула МНС комплексов антиген/МНС содержит молекулу МНС класса I и/или молекулу МНС класса II.

10. Способ по п. 5, где антигенспецифичные противоопухолевые Т-клетки представляют собой CD4+ Т-клетки.

11. Способ по п. 1 или 3, где опухоль представляет собой злокачественную опухоль.

12. Способ по любому из пп. 1-4, где множество идентичных и неидентичных антигенных эпитопов злокачественной опухоли или опухоли содержатся в комплексах антигена злокачественной опухоли или опухоли/МНС.

13. Способ по п. 12, где множество антигенных эпитопов злокачественной опухоли или антигенных эпитопов опухоли получены из одиночного антигена злокачественной опухоли, или опухоли, или множества антигенов злокачественной опухоли, или опухоли.

14. Способ по любому из пп. 1-4, где костимулирующая молекула комплексов костимулирующих молекул представляет собой костимулирующую молекулу, которая

R U 2 6 2 3 0 3 8 C 2 8 3 0 3 2 6 2 3 0 3 2 C 2

нацелена на родственный костимулирующий рецептор, выбранный из B7.1, 4-IBBL или ICOS.

15. Способ по любому из пп. 1-4, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G или CD1.

16. Способ по любому из пп. 1-4, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-A\*0201.

17. Способ по любому из пп. 1-4, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-DR, HLA-DQ или HLA-DP.

18. Способ по любому из пп. 1-4, где молекула МНС комплекса антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-DR.

19. Способ по любому из пп. 1-4, где ядро наночастицы включает одно или несколько из числа металла, металлического оксида, металлического сульфида, металлического селенида, магнитного материала, полимера, золота, железа или оксида железа.

20. Способ по любому из пп. 1-4, где ядро наночастицы включает одно или несколько из числа золота, железа или оксида железа.

21. Способ по любому из пп. 1-4, где ядро наночастицы является биосовместимым и биоабсорбируемым.

22. Способ по любому из пп. 1-4, где комплексы костимулирующих молекул и/или молекулы МНС комплексов антиген/МНС ковалентно связаны с ядром наночастицы.

23. Способ по любому из пп. 1-4, где комплексы костимулирующих молекул и/или молекулы МНС комплексов антиген/МНС ковалентно связаны с ядром наночастицы через линкер.

24. Способ по п. 23, где линкер включает этиленгликоль.

25. Способ по любому из пп. 1-4, где ядро наночастицы дополнительно включает биодеградируемый слой на внешней поверхности ядра и комплексы антиген/МНС и комплексы костимулирующих молекул функционально связаны с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем на ядре, и необязательно функционально связаны с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем на ядре через линкер.

26. Способ по п. 25, где биодеградируемый слой на ядре включает одно или несколько из числа дестрана, маннита или полиэтиленгликоля.

27. Способ по любому из пп. 1-4, где комплексы костимулирующих молекул и/или комплексы антиген/МНС функционально связаны с ядром через один или несколько димеров, тримеров и/или димеров димера.

28. Способ по п. 25, где костимулирующие комплексы и/или комплексы антиген/МНС функционально связаны с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем на ядре через один или несколько димеров, тримеров и/или димеров димера.

29. Комплекс для применения при лечении опухоли или злокачественной опухоли у объекта, включающий:

- (а) ядро наночастицы, имеющее диаметр от около 1 до около 100 нм;
- (б) множество комплексов антиген/МНС, соединенных с ядром наночастицы, где антиген комплексов антиген/МНС является антигеном злокачественной опухоли или опухоли, и
- (с) комплексы костимулирующих молекул, соединенные с ядром наночастицы, и где соотношение комплексов костимулирующих молекул и комплексов антиген/МНС составляет от около 0,1:1 до 50:1.

30. Комплекс для применения при распространении и/или развитии популяций антиген-специфических противоопухолевых Т-клеток в объекте, который включает:

- (а) ядро наночастицы, имеющее диаметр от около 1 до около 100 нм;
- (б) множество комплексов антиген/МНС, спаренных с ядром наночастицы, где

R  
U  
2  
6  
2  
3  
0  
3  
8

C  
2

комплексы антиген/МНС связываются с ядром наночастицы, где антиген комплексов антиген/МНС - антиген злокачественной опухоли или антиген опухоли,

и

(с) комплексы костимулирующих молекул связаны с ядром наночастицы и где соотношение комплексов костимулирующих частиц с комплексами антиген-МНС составляет от около 0,1:1 до около 50:1.

31. Комплекс для применения при ингибиции роста опухоли у объекта, который включает:

(а) ядро наночастицы, имеющее диаметр от около 1 до около 100 нм;

(б) множество комплексов антиген/МНС, соединенных с ядром наночастицы, где антиген комплексов антиген/МНС - антиген злокачественной опухоли или антиген опухоли,

и

(с) комплексы костимулирующих молекул, соединенные с ядром наночастицы, и где соотношение комплексов костимулирующих частиц и комплексов антиген/МНС составляет от около 0,1:1 до около 50:1.

32. Комплекс для применения при ингибировании метастазирования у пациента, который включает:

(а) ядро наночастицы, имеющее диаметр от около 1 до около 100 нм;

(б) множество комплексов антиген/МНС, соединенных с ядром наночастицы, где антиген комплексов антиген/МНС - антиген злокачественной опухоли или антиген опухоли,

и

(с) комплексы костимулирующих молекул, соединенные с ядром наночастицы, и где соотношение комплексов костимулирующих частиц и комплексов антиген/МНС составляет от около 0,1:1 до около 50:1.

33. Комплекс по любому из пп. 29-32, где диаметр ядра наночастицы составляет от около 1 до около 50 нм.

34. Комплекс по любому из пп. 29-32, где комплексы костимулирующих молекул, соединенные с ядром наночастицы, являются идентичными или различными.

35. Комплекс по любому из пп. 29-32, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает молекулу МНС класса I и/или молекулу МНС класса II.

36. Комплекс по любому из пп. 29-32, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G или CD1.

37. Комплекс по любому из пп. 29-32, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-A\*0201.

38. Комплекс по любому из пп. 29-32, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-DR, HLA-DQ или HLA-DP.

39. Комплекс по любому из пп. 29-32, где молекула МНС комплексов антиген/МНС включает всю или часть молекулы HLA-DR.

40. Комплекс по любому из пп. 29-32, где опухолевый антиген представляет собой антиген злокачественной опухоли.

41. Комплекс по любому из пп. 29-32, где множество идентичных и неидентичных релевантных эпитопов опухолей или злокачественных опухолей содержится в комплексах антиген/МНС.

42. Комплекс по п. 41, где множество релевантных антигенных эпитопов опухолей или злокачественных опухолей получают из одиночного релевантного антигенного эпитопа опухолей или злокачественных опухолей или множества релевантных антигенов опухолей или злокачественных опухолей.

**R U C 2 6 2 3 0 3 8 C 2**

43. Комплекс по любому из пп. 29-32, где костимулирующая молекула комплексов костимулирующих молекул представляет собой костимулирующую молекулу, которая нацелена на родственный костимулирующий receptor, выбранный из B7.1, 4-IBBL, IL-15/IL-15Ra или ICOS.

44. Комплекс по любому из пп. 29-32, где ядро наночастицы содержит одно или несколько из числа металла, металлического оксида, металлического сульфида, металлического селенида, магнитного материала, полимера, золота, железа или оксида железа.

45. Комплекс по любому из пп. 29-32, где ядро наночастицы содержит одно или несколько из числа золота, железа или оксида железа.

46. Комплекс по любому из пп. 29-32, где ядро наночастицы является биосовместимым и биоабсорбируемым.

47. Комплекс по любому из пп. 29-32, где комплексы костимулирующих молекул и/или комплексы антиген/МНС ковалентно связаны с ядром наночастицы.

48. Комплекс по любому из пп. 29-32, где комплексы костимулирующих молекул и/или комплексы антиген/МНС ковалентно связаны с ядром наночастицы с помощью линкера.

49. Комплекс по п. 48, где линкер включает этиленгликоль.

50. Комплекс по любому из пп. 29-32, где ядро наночастицы дополнительно включает биодеградируемый слой на внешней поверхности ядра, и комплексы антиген/МНС и комплексы костимулирующих молекул функционально связаны с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем на ядре и необязательно функционально связаны с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем через линкер.

51. Комплекс по п. 50, где биодеградируемый слой на ядре включает одно или несколько из числа дестрана, маннита или/и полиэтиленгликоля.

52. Комплекс по любому из пп. 29-32, где от около 10 до около 500 комплексов антиген/МНС соединены с ядром наночастицы.

53. Комплекс по п. 50, где от около 10 до около 500 комплексов МНС соединены с ядром наночастицы или биодеградируемым слоем на ядре.

54. Комплекс по любому из пп. 29-32, где комплексы костимулирующих молекул и/или комплексы антиген/МНС соединены с ядром через один или несколько димеров, тримеров и/или димеров димера.

55. Комплекс по п. 50, где комплексы костимулирующих молекул и/или комплексы антиген/МНС соединены с ядром наночастицы биодеградируемым слоем на ядре, через один или несколько димеров, тримеров и/или димеров димера.

56. Применение комплекса наночастиц по п. 29 при изготовлении лекарственного средства для лечения опухоли или злокачественной опухоли у объекта.

57. Применение комплекса наночастиц по п. 30 при изготовлении лекарственного средства для распространения и/или развития популяций антиген-специфичных противоопухолевых Т-клеток в объекте.

58. Применение комплекса наночастиц по п. 31 при изготовлении лекарственного средства для ингибирования роста опухоли.

59. Применение комплекса наночастиц по п. 32 при изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования злокачественной опухоли у пациента.

(56) (продолжение):  
*ex vivo*.Cell Mol Immunol. 2010 Nov;7(6):477-84. doi: 10.38/cmi.2010.41. Epub 2010 Sep 27. WO 2009/126835 A2, 15.10.2009. US 2003/0124149 A1, 03.07.2003. LOWERY AR., et al., Immunonanoshells for targeted photothermal ablation of tumor cells.Int J Nanomedicine. 2006;1(2):149-54.