



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2007114111/13, 24.10.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
04.11.2004 US 60/624,856

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2008 Бюл. № 34

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
04.06.2007(86) Заявка РСТ:  
IB 2005/003307 (24.10.2005)(87) Публикация РСТ:  
WO 2006/048749 (11.05.2006)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",  
пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

Пфайзер Продактс Инк. (US)

(72) Автор(ы):

ГОМЕС-НАВАРРО Хесус (US)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА ПРОТИВ СТЛА4 И ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака молочной железы у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антитела против СТЛА4 или его антигенсвязывающего участка в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора ароматазы.

2. Способ по п.1, где указанный ингибитор ароматазы представляет собой по меньшей мере один ингибитор, выбранный из группы, состоящей из анастрозола, летроззола и эксеместана.

3. Способ по п.2, где указанный ингибитор ароматазы представляет собой эксеместан.

4. Способ по п.3, где указанное терапевтически эффективное количество человеческого антитела против СТЛА4 находится в диапазоне от примерно 1 до 40 мг/кг.

5. Способ по п.4, где указанное терапевтически эффективное количество человеческого антитела против СТЛА4 находится в диапазоне от примерно 3 до 15 мг/кг.

6. Способ по п.3, где указанное терапевтически эффективное количество эксеместана находится в диапазоне от примерно 25 мг в сутки до 200 мг в сутки.

7. Способ по п.6, где указанное терапевтически эффективное количество эксеместана составляет приблизительно 25 мг в сутки.

8. Способ по п.1, где указанное лечение выбрано из группы, состоящей из неоадьювантной терапии, адьювантной терапии, терапии первой линии, терапии второй линии и терапии третьей линии.

9. Способ по п.1, где указанное антитело выбрано из группы, состоящей из антитела млекопитающего, не являющегося человеком, химерного антитела и человеческого

антитела.

10. Способ по п.9, где указанное антитело представляет собой человеческое антитело.

11. Способ по п.1, где указанное антитело против CTLA4 или его антигенсвязывающий участок представляет собой по меньшей мере одно антитело, выбранное из группы, состоящей из:

(а) человеческого антитела, обладающего аффинностью связывания в отношении CTLA4 приблизительно  $10^{-8}$  или выше и ингибирующего связывание CTLA4 с B7-1 и связывание CTLA4 с B7-2;

(б) человеческого антитела, имеющего аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну человеческую последовательность CDR (области, определяющей комплементарность), которая соответствует последовательности CDR из антитела, выбранного из группы, состоящей из 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 12.9.1.1 и 10D1;

(в) человеческого антитела, имеющего аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 и 12.9.1.1;

(г) человеческого антитела, имеющего аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 12.9.1.1 и 10D1;

(д) антитела или его антигенсвязывающего участка, конкурирующего за связывание с CTLA4 с по меньшей мере одним антителом, имеющим аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 12.9.1.1 и 10D1; и

(е) антитела или его антигенсвязывающего участка, перекрестно конкурирующего за связывание с CTLA4 с по меньшей мере одним антителом, имеющим аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 12.9.1.1 и 10D1.

12. Способ по п.1, где указанное антитело представляет собой человеческое антитело, имеющее аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи антитела 11.2.1.

13. Способ по п.1, где указанное антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи указанной тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи указанной легкой цепи выбраны из группы, состоящей из:

(а) аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9;

(б) аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO:21;

(в) аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO:33;

(г) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:1, и аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:7;

(д) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:13, и аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:19;

(е) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:25, и аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:31;

(ж) аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи антитела 10D1.

14. Способ по п.1, где указанное антитело или его антигенсвязывающий участок представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из:

(а) антитела, имеющего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID

NO:6, и дополнительно имеющего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 и SEQ ID NO:12;

(б) антитела, имеющего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 и SEQ ID NO:18, и дополнительно имеющего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 и SEQ ID NO:24;

(в) антитела, имеющего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 и SEQ ID NO:30, и дополнительно имеющего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 и SEQ ID NO:36; и

(г) антитела, имеющего переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи антитела 10D1, дополнительно имеющего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела 10D1.

15. Способ по п.1, дополнительно включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из алкилирующего агента, антагониста фолата, антагониста пиримидина, антрациклинового антибиотика, платинового соединения, таксана, алкалоида барвинка, аналога камптотецина, стимулятора toll-подобного рецептора, противоопухолевой вакцины на основе белка теплового шока, терапевтического средства, основанного на антигенпредставляющих клетках, мишени млекопитающего для ингибитора рапамицина, ингибитора erbB2, ингибитора EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибитора VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), ингибитора VEGFR (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия), ингибитора ангиогенеза, антитела, иммуномодулятора, селективного модулятора рецептора эстрогена, цитокина, противоопухолевой вакцины, антипролиферативного агента, иммуностимулирующей молекулы и цитокина.

16. Фармацевтическая композиция для лечения рака молочной железы, содержащая: терапевтически эффективное количество антитела против CTLA4; терапевтически эффективное количество ингибитора ароматазы; и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где указанный ингибитор ароматазы представляет собой по меньшей мере один ингибитор ароматазы, выбранный из группы, состоящей из анастрозола, летрозолола и эксеместана.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где указанный ингибитор ароматазы представляет собой эксеместан.

19. Применение некоторого количества антитела против CTLA4 в приготовлении композиции для лечения рака молочной железы у пациента, причем указанное лечение дополнительно включает введение указанному пациенту некоторого количества ингибитора ароматазы.

20. Применение по п.19, где указанный ингибитор ароматазы представляет собой эксеместан, и где, кроме того, указанное антитело представляет собой человеческое антитело, имеющее аминокислотные последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи антитела 11.2.1.

RU 2007114111 A

RU 2007114111 A