

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017145940, 23.05.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.01.2016 US 62/276,767;

29.05.2015 US 62/168,449;

29.05.2015 US 62/168,470;

01.06.2015 US 62/169,309;

01.06.2015 US 62/169,321

(43) Дата публикации заявки: 02.07.2019 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.12.2017(86) Заявка РСТ:  
US 2016/033817 (23.05.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/196062 (08.12.2016)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ДАЙНЭВОКС ТЕКНОЛОДЖИЗ  
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Автор(ы):

**ГВИДУЧЧИ, Кристиана (US),  
КОФФМАН, Роберт Л. (US)**(54) **ВНУТРИЛЕГОЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ АГОНИСТОВ ТОЛЛ-ПОДОБНОГО  
РЕЦЕПТОРА 9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака легкого у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества полинуклеотида путем внутрилегочной доставки, где полинуклеотид состоит из последовательности:

5'-TCGTAACGTTTCGAACGTTTCGAN<sub>x</sub>-3' (SEQ ID NO:2), где  $x$  равно 0, 1 или 2,

каждый N представляет собой A, C или T, и где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь представляет собой тифосфатную связь.

2. Способ по п. 1, где полинуклеотид состоит из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9.

3. Способ по п. 1 или 2, где полинуклеотид является двухцепочечным.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором все межнуклеотидные связи представляют собой тифосфатные связи.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где субъект имеет первичный рак, выбранный из группы, состоящей из первичного рака легкого и внелегочного рака.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где рак легкого является первичным раком легкого.

7. Способ по п. 6, где первичный рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC) или мелкоклеточную карциному легкого (SCLC).

8. Способ по любому из пп. 1-5, в котором рак легкого представляет собой метастатический рак легкого.

9. Способ по п. 8, где метастатический рак представляет собой метастаз первичного рака, выбранного из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и рака яичников.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где млекопитающее является человеком.

11. Способ по любому из пп. 1-10, дополнительно включающий введение эффективного количества второго терапевтического агента субъекту.

12. Способ по п. 11, где второй терапевтический агент включает химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из актиномицина, афатиниба, алектиниба, аспарагиназы, азацитидина, азатиоприна, бикалутамида, блеомицина, бортезомиба, камптотецина, карбоплатина, капецитабина, цертиниба, цисплатина, хлорамбуцила, кризотиниба, циклофосфамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эрлотиниба, эпирубицина, эпотилона, этопозиды, флударабина, флутамина, фторурацила, gefitinibi, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, иринотекана, лапатиниба, летрозол, мехлорэтамину, меркаптопурина, метотрексата, митомицина, митоксантрона, октреотида, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, ралтитрекседа, сорафениба, сунитиниба, тамоксифена, темозоломида, тенипозиды, тиогуанина, топотекана, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и их комбинаций.

13. Способ по п. 12, где химиотерапевтический агент включает одно или несколько средств из группы, состоящей из циклофосфамида, доксорубицина и винкристина.

14. Способ по п. 12, где химиотерапевтический агент содержит одно или несколько средств из группы, состоящей из митомицина, виндезина и цисплатина.

15. Способ по п. 12, где химиотерапевтический агент включает одно или оба из группы, состоящей из цисплатина и винорелбина.

16. Способ по п. 12, где химиотерапевтический агент включает одно или оба из группы, состоящей из цисплатина, этопозиды и ифосфамида.

17. Способ по п. 11, где второй терапевтический агент является антагонистом молекулы, ингибирующей контрольную точку иммунного ответа.

18. Способ по п. 17, где молекула, ингибирующая контрольную точку иммунного ответа, выбрана из группы, состоящей из PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4 (CD152), LAG-3, TIM-3, TIGIT, IL-10 и TGF-бета.

19. Способ по п. 17, где молекула, ингибирующая контрольную точку иммунного ответа, представляет собой индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO) или триптофан 2,3-диоксигеназу (TDO).

20. Способ по п. 11, где второй терапевтический агент представляет собой агонист иммуностимулирующей молекулы.

21. Способ по п. 20, где иммуностимулирующая молекула выбрана из группы, состоящей из CD27, CD40, OX40 (CD134), GITR, CD137, CD28 и ICOS (CD278).

22. Способ по любому из пп. 11, 17, 18, 20 и 21, где второй терапевтический агент содержит антитело, его фрагмент или производное.

23. Способ по любому из пп. 5-22, дополнительно включающий один или оба случая резекции первичного рака и проведения лучевой терапии.

24. Способ по любому из пп. 11-23, где эффективное количество полинуклеотида и эффективное количество второго терапевтического агента вместе приводят к синергическому действию против рака легкого.

25. Способ по любому из пп. 11-23, где эффективное количество полинуклеотида и эффективное количество второго терапевтического агента вместе приводят к аддитивному действию против рака легкого.

26. Способ по любому из пп. 11-23, где эффективное количество полинуклеотида и эффективное количество второго терапевтического агента вместе приводят к совместному действию против рака легкого.

27. Способ по любому из пп. 5-26, где лечение рака легкого включает одно или несколько из следующего:

- увеличение времени жизни субъекта;
- уменьшение объема первичного рака;
- замедление роста первичного рака;
- уменьшение числа метастатических опухолей;
- уменьшение объема метастатических опухолей; и
- замедление роста метастатических опухолей.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где лечение рака легкого включает индуцирование секреции в легком одного или нескольких цитокинов, выбранных из группы, состоящей из хемокинового CC motif ligand 2 (CCL2), хемокинового CXC motif ligand 10 (CXCL10), интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-1альфа (IL-1 $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-12 p70 (IL-12p70), колониестимулирующего фактора гранулоцитов (GCSF) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ).

29. Способ по любому из пп. 1-28, где лечение рака легкого не приводит к токсичности, индуцированной полинуклеотидом, такой степени тяжести, что повторное введение полинуклеотида противопоказано.

30. Способ по любому из пп. 1-28, где лечение рака легкого не приводит к индуцированным полинуклеотидом гриппозным симптомам такой степени тяжести, что противопоказано повторное введение полинуклеотида, где гриппозные симптомы включают один или более из группы, состоящей из жара, головной боли, озноба, боли в мышцах и усталости.

31. Выделенный полинуклеотид, где полинуклеотид состоит из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, и где по меньшей мере одна межнуклеотидная связь представляет собой тиюфосфатную связь.

32. Полинуклеотид по п. 31, где все межнуклеотидные связи представляют собой тиюфосфатные связи.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая полинуклеотид по п. 31 или 32, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где композиция представляет собой стерильный изотонический раствор.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, где композиция представляет собой дегидратированное твердое вещество.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 33-35, дополнительно содержащая полипептидный антиген.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где полипептидный антиген является опухолевым антигеном.

38. Способ стимуляции иммунного ответа у субъекта-млекопитающего, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 33-37 субъекту в количестве, достаточном для стимуляции иммунного ответа у субъекта.

39. Способ увеличения интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ) у млекопитающего, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 33-38 субъекту в количестве, достаточном для увеличения IFN- $\alpha$  у субъекта.

40. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 33-39 субъекту в количестве, достаточном для лечения рака у субъекта.

41. Способ по любому из пп. 1-30 и 38-40, где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем внутрилегочного введения.

42. Способ по п. 41, где внутрилегочное введение включает использование устройства, выбранного из группы, состоящей из небулайзера, дозирующего ингалятора, распылителя и устройства для ингаляции сухого порошка.

43. Способ по любому из пп. 1-30 и 38-40, где фармацевтическую композицию вводят путем инъекции, выбранной из группы, состоящей из внутривенного, внутримышечного и подкожного введения.

RU 2017145940 A

RU 2017145940 A