



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016130349, 23.01.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.01.2014 US 61/931,478

(43) Дата публикации заявки: 01.03.2018 Бюл. № 07

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.08.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/012766 (23.01.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/112909 (30.07.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Лыу
Татьяна Нгоковна

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ГИЛБЕРТ Хьюстон Н. (US),
ЛЕМАХЬЮ Ванесса (US),
МАСЛИАР Дэниел (US)**(54) **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ STEAP1 И ИММУНОКОНЬЮГАТОВ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения не подвергавшегося лечению ингибитором рецептора андрогенов рака предстательной железы с использованием иммуноконъюгата, содержащего антитело, которое связывается со специфическим для предстательной железы белком клеточной поверхности, связанное с цитотоксическим агентом.

2. Способ по п. 1, где рак предстательной железы является метастатическим раком предстательной железы.

3. Способ по п. 2, где метастатический рак предстательной железы является метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где ингибитор рецептора андрогенов ингибирует связывание андрогенов с рецепторами андрогенов и/или ингибирует ядерную транслокацию рецептора андрогена и взаимодействие с ДНК.

5. Способ по п. 4, где ингибитор рецептора андрогенов представляет собой 4-{3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-сульфанилиденимидазолидин-1-ил}-2-фтор-N-метилбензамид или его соль.

6. Способ по любому из пп. 1-3, 5, где цитотоксический агент является антимиотическим агентом.

7. Способ по любому из пп. 1-3, 5, где антимиотический агент представляет собой ингибитор полимеризации тубулина.

8. Способ по любому из пп. 1-3, 5, где иммуноконъюгат имеет формулу Ab-(L-D)_p,

где:

Ab является антителом, которое связывается со специфическим для предстательной железы белком клеточной поверхности;

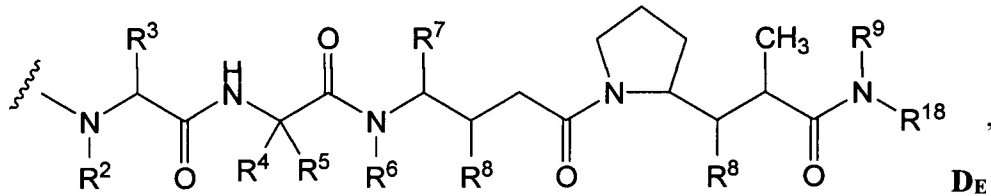
L представляет собой линкер;

D является цитотоксическим агентом, и цитотоксический агент выбран из майтансиноида или ауристатина; и

r находится в диапазоне от 1 до 8.

9. Способ по п. 8, где D представляет собой ауристатин.

10. Способ по п. 9, где D имеет формулу D_E



и где R² и R⁶ представляют собой метил, R³ и R⁴ представляют собой изопропил, R⁵ представляет собой H, R⁷ представляет собой втор-бутил, каждый из R⁸ независимо выбран из CH₃, O-CH₃, OH, и H; R⁹ представляет собой H; и R¹⁸ представляет собой -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-арил.

11. Способ по п. 10, где D представляет собой MMAE.

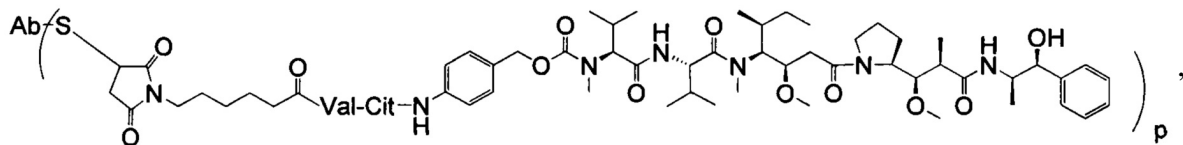
12. Способ по п. 8, где линкер расщепляется с помощью протеазы.

13. Способ по п. 12, где линкер содержит дипептид val-cit или дипептид Phe-homoLys.

14. Способ по п. 8, где линкер является кислотнo-лабильным.

15. Способ по п. 14, где линкер содержит гидразон.

16. Способ по п. 8, где иммуноконъюгат имеет формулу:



где S представляет собой атом серы.

17. Способ по п. 8, где p находится в диапазоне 2-5.

18. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, где специфический для предстательной железы белок клеточной поверхности представляет собой один или более белков, выбранных из специфического для предстательной железы мембранного антигена (PSM), опухолевого антигена карциномы предстательной железы (PSTA-1), антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA), представителя 4 семейства переносчиков растворенных веществ 44 (SLC44A4) и эпителиального антигена предстательной железы с шестью трансмембранными участками 1 (STEAP-1).

19. Способ по п. 18, где специфическим для предстательной железы белком клеточной поверхности является STEAP-1.

20. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, 19, где антитело содержит (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; (б) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; (в) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (г) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (д) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и (е) HVR-L3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

21. Способ по п. 20, где антитело содержит VH, содержащую последовательность SEQ ID NO: 9, и последовательность VL SEQ ID NO: 8.

22. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, 19, 21, где антитело представляет собой моноклональное антитело.

23. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, 19, 21, где антитело представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

24. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, 19, 21, где рак предстательной железы также является положительным по экспрессии специфического для предстательной железы белка клеточной поверхности.

25. Способ по п. 24, где специфическим для предстательной железы белком клеточной поверхности является STEAP-1.

26. Способ по любому из пп. 1-3, 5, 9-17, 19, 21, 25, где способ дополнительно включает введение дополнительного терапевтического агента.

RU 2016130349 A

RU 2016130349 A