



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008123406/15, 14.11.2006

(30) Конвенционный приоритет:
14.11.2005 US 60/735,854

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2009 Бюл. № 36

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.06.2008

(86) Заявка РСТ:
US 2006/044117 (14.11.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2007/059094 (24.05.2007)

Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.п.ов.
Н.К.Попеленскому, рег. № 31

(71) Заявитель(и):
Байер Хелскеа эЛэЛСи (US)

(72) Автор(ы):
УИЛХЕЛМ Скотт (US),
ЭЛТИНГ Джеймс (US)

**(54) СПОСОБ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭФФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНОГО РАКОМ
ПАЦИЕНТА (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО РАКОМ
ПАЦИЕНТА**

(57) Формула изобретения

- Способ мониторирования эффекта от лечения сорафенибом у больного раком пациента, отличающийся тем, что от пациента получают образец, определяют уровень или активность фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и/или растворимого рецептора фактора роста сосудистого эндотелия (sVEGFR-2) в указанном образце и сравнивают указанный уровень с уровнем в контрольном образце.
- Способ по п.1, отличающийся тем, что определяют уровень VEGF и/или sVEGFR-2 по уровню матричной рибонуклеиновой кислоты VEGF и/или sVEGFR-2.
- Способ по п.1, отличающийся тем, что определяют уровень VEGF и/или sVEGFR-2 по уровню белка VEGF и/или sVEGFR-2.
- Способ по п.2, отличающийся тем, что полученный от пациента образец контактируют со специфически связывающимся с указанной матричной рибонуклеиновой кислотой агентом и по измеренному количеству специфически связанного агента определяют уровень матричной рибонуклеиновой кислоты.
- Способ по п.3, отличающийся тем, что полученный от пациента образец контактируют со специфически связывающимся с указанным белком агентом и по измеренному количеству специфически связанного агента определяют уровень белка.
- Способ по п.4, отличающийся тем, что в нем используют специфически

R U 2 0 0 8 1 2 3 4 0 6

A
1 2 3 4 0 6
R U 2 0 0 8 1 2 3 4 0 6
A

связывающийся агент, включающий, по меньшей мере, один полинуклеотид.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что в нем используют специфически связывающийся агент, содержащий, по меньшей мере, одно антитело.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что в нем используют полученный от пациента образец, содержащий жидкость тела.

9. Способ по п.2, отличающийся тем, что уровень матричной рибонуклеиновой кислоты определяют Northern-блоттингом, обратной транскрипцией с полимеразной цепной реакцией или микрочипом с кодирующей дезоксирибонуклеиновой кислотой.

10. Способ по п.3, отличающийся тем, что уровень белка определяют иммуноблоттингом, иммунопрепарацией или твердофазным иммуноферментным анализом.

11. Способ по п.8, отличающийся тем, что жидкость тела представляет собой кровь.

12. Способ по п.2, отличающийся тем, что пациент болен раком, представляющим собой первичное новообразование или метастатическую опухоль.

13. Способ по п.2, отличающийся тем, что пациент болен раком, представляющим собой карциному, лимфому, лейкоз, миелому, саркому, глиобластому, астроцитому, меланому или опухоль Вильмса.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что пациент болен раком, представляющим собой рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы, крови или мышцы.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком молочной железы, представляющим собой инвазивную внутрипротоковую карциному, инвазивную дольчатую карциному, внутрипротоковую карциному *in situ* или дольчатую карциному *in situ*.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком дыхательных путей, представляющим собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого бронхиальной аденому и плевропульмонарную бластому.

17. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком головного мозга, представляющим собой глиому ствола головного мозга и гипоталамическую глиому, церебеллярную и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, нейроэктодермальную или пинеальную опухоль.

18. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком репродуктивного органа, представляющего собой рак простаты, яичка, рак эндометрия, шейки матки, яичников, вагины, вульвы или саркому матки.

19. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком пищеварительного тракта, представляющим собой рак ануса, толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки или слюнной железы.

20. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком мочевых путей, представляющим собой рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечных клеток, почечной лоханки, мочеточника и уретры.

21. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком глаза, представляющим собой внутриглазную меланому или ретинобластому.

22. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком печени, включающим гепатоцеллюлярную карциному, холангикарциному или смешанную гепатоцеллюлярную карциному.

23. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком кожи, включающим плоскоклеточную карциному, саркому Калоши, злокачественную

меланому, рак клеток кожи Меркеля и рак кожи, отличный от меланомы.

24. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком головы и шеи, включающим рак гортани, подглоточника, носоглотки или ротоглотки, рак губы или рак полости рта.

25. Способ по п.14, отличающийся тем, что пациент болен раком крови, включающим лимфому, связанную с синдромом приобретенного иммунодефицита, лимфому не-Ходжкина, лимфому кожных Т-клеток, болезнь Ходжкина, лимфому центральной нервной системы, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз или лейкоз волосковых клеток.

26. Способ по п.13, отличающийся тем, что пациент болен саркомой, включающей саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому, рабдомиосаркому, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз или лейкоз волосковых клеток.

27. Способ мониторирования эффекта от введения сорафениба у пациента при лечении от карциномы почечных клеток, отличающийся тем, что до введения сорафениба получают первый образец плазмы пациента, определяют уровень экспрессии биомаркера VEGF и/или sVEGFR-2 в первом образце, затем после начального лечения сорафенибом получают, по меньшей мере, второй образец плазмы пациента и определяют уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце, сравнивают уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце с уровнем экспрессии биомаркера в первом образце, в котором рассматривают лечение в качестве эффективного при изменении уровня экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце по сравнению с уровнем экспрессии указанного VEGF и/или sVEGFR-2 в первом образце.

28. Способ оценки состояния больного раком пациента, отличающейся тем, что получают биологический образец от пациента, определяют уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 в биологическом образце, сравнивают уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 в биологическом образце с, по меньшей мере, одним уровнем сравнения из уровня в аналогичном образце, полученном от одного или более индивидуумов, у которых предположительно отсутствует рак, уровня в аналогичном образце, полученном от одного или более индивидуумов, которые предположительно больны раком и уровня в аналогичном образце, полученном от пациента в другое время, в котором для оценки используют коррелирующее с состоянием пациента в отношении болезненного состояния и/или ожидаемых изменений в болезненном состоянии, различие в уровне экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 между образцом, полученным от пациента и одним или более уровнем сравнения.

29. Способ по п.28, отличающейся тем, что оценку состояния пациента осуществляют диагностикой болезненного состояния и/или мониторированием изменений в болезненном состоянии и/или прогнозированием изменений в болезненном состоянии при лечении или без лечения.

30. Способ по п.28, отличающейся тем, что в качестве биологического образца используют кровь, амниотическую жидкость, плазму, сыворотку, сперму, костный мозг, мочу или биоптат ткани.

31. Способ по п.28, отличающейся тем, что в качестве биологического образца используют плазму.

32. Способ по п.28, отличающейся тем, что пациент болен раком, представляющим собой солидную опухоль молочной железы, рак дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, кожи,

головы, шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы или их различных метастазов или лимфому, саркому или лейкоз.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком молочной железы, представляющим собой инвазивную внутри протоковую карциному, инвазивную дольчатую карциному, внутри протоковую карциному *in situ* или дольчатую карциному *in situ*.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком дыхательных путей, представляющим собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, бронхиальную аденому или плевропульмонарную бластому.

35. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком головного мозга, представляющим собой глиому ствола головного мозга, гипоталамическую глиому, церебеллярную астроцитому, церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, нейроэктодермальную или pineальную опухоль.

36. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком репродуктивного органа, представляющим собой рак простаты, яичка, рак эндометрия, шейки матки, яичников, вагины, вульвы или саркому матки.

37. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком пищеварительного тракта, представляющим собой рак ануса, толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки или слюнной железы.

38. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком мочевых путей, представляющим собой рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечных клеток, почечной лоханки, мочеточника и уретры.

39. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком глаза, представляющим собой внутриглазную меланому или ретинобластому.

40. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком печени, включающим гепатоцеллюлярную карциному, холангикарциному или смешанную гепатоцеллюлярную карциному.

41. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком кожи, включающим плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак клеток кожи Меркеля или рак кожи, отличный от меланомы.

42. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком головы и шеи, включающим рак гортани, подглоточника, носоглотки или ротоглотки, рак губы или рак полости рта.

43. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен раком крови, включающим лимфому, связанную с синдромом приобретенного иммунодефицита, лимфому не-Ходжкина, лимфому кожных Т-клеток, болезнь Ходжкина, лимфому центральной нервной системы, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз или лейкоз волосковых клеток.

44. Способ по п.32, отличающийся тем, что пациент болен саркомой, включающей саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому, рабдомиосаркому, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз или лейкоз волосковых клеток.

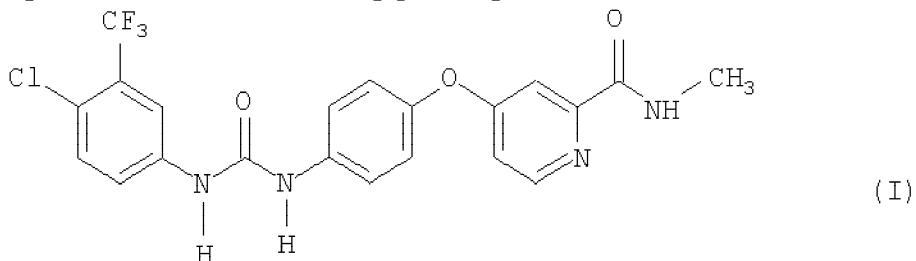
45. Способ по п.28, отличающийся тем, что пациент болен раком, представляющим собой карциному почечных клеток.

46. Способ по п.28, отличающийся тем, что пациента лечат сорафенибом.

47. Способ мониторирования эффекта от лечения солидных опухолей у пациента

при введении соединения

N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N'-{4-[2-карбамоил-1-оксо-(4-пиридилаокси)]фенил}мочевины нижеприведенной формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа, гидрата, сольватата или их комбинаций,



отличающийся тем, что от пациента получают первый биологический образец плазмы, определяют уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 в первом образце, затем после начального лечения пациента соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, полиморфом, гидратом, сольватом или их комбинацией от пациента получают, по меньшей мере, второй образец плазмы, определяют уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце и сравнивают уровень экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце с уровнем экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 в первом образце, в котором лечение рассматривают как эффективное при изменении в уровне экспрессии VEGF и/или sVEGFR-2 во втором образце по сравнению с уровнем экспрессии указанного VEGF и/или sVEGFR-2 в первом образце.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что в качестве биологического образца используют кровь, амниотическую жидкость, плазму, сыворотку, сперму, мочу, костный мозг или биоптат ткани.

49. Способ по п.47, отличающийся тем, что в качестве биологического образца используют плазму.

50. Способ по п.47, отличающийся тем, что пациента лечат от карциномы почечных клеток.