



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119541** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 04168	(72) Винахідник(и):	Лутц Роберт Дж. (US), Понте Жозе (US)
(22) Дата подання заявки:	08.10.2014	(73) Власник(и):	ІММУНОДЖЕН, ІНК., 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2019	(74) Представник:	Дубинський Михайло Іллєч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/888,337, 61/888,365, 61/948,363, 62/004,815	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011106528 A1, 01.09.2011 UA а201511536, публ. 25.02.2016, пріоритет 14.05.2013 US 20120009181 A1, 12.01.2012 WO 2012138749 A1, 11.10.2012 WO 2012135675 A2, 04.10.2012 Farletuzumab, a Humanized Monoclonal Antibody against Folate Receptor α, in Epithelial Ovarian Cancer: a Phase I Study / Jason A. Konner, Katherine M. Bell-McGuinn, Paul Sabbatini et al. // Clinical Cancer Research. – 2010. – Vol. 16(21). – P. 5288- 5295 US 20120207771 A1, 16.08.2012 US 20110021555 A1, 27.01.2011 Abstract 4641: Development of modified dosing approaches to achieve specific pharmacokinetic (PK) objectives in the first-in- human phase I clinical trial of IMGN853, a folate receptor α-targeting antibody drug conjugate / Jose F. Ponte, Kelli L. Running, Maurice Kirby et al. // Cancer Research. – 2014. – Vol. 74 (19). – P. 4641 WO 2011106528 A1, 01.09.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.10.2013, 08.10.2013, 05.03.2014, 29.05.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2016, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2019, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/059716, 08.10.2014		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОКОН'ЮГАТА, ЯКИЙ ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З FOLR1

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування пацієнта-людини, який має FOLR1- експресуючий рак, що включає введення пацієнту композиції, що містить імунокон'югат, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, причому імунокон'югат містять в середньому 3-4 DM4-майтанзиноїди на антитіло, у якому DM4-майтанзиноїди з'єднані з антитілом за допомогою сульфо-SPDB, причому імунокон'югат вводять в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної

UA 119541 C2

маси тіла (AIBW) пацієнта один раз на три тижні. Винахід також стосується застосування імунокон'югата, у виготовленні лікарського засобу для лікування FOLRI-експресуючого раку.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0001] Галузь техніки, загалом, відноситься до способів введення імунокон'югатів анти-FOLR1 для лікування захворювань, таких як рак. У способах пропонуються схеми введення, які мінімізують небажані побічні ефекти.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Рак є однією з провідних причин смертності в розвиненому світі, причому тільки в Сполучених Штатах рак діагностують у більш ніж одного мільйона людей, з 500000 смертельних випадків щорічно. У відповідності до загальних оцінок, більш ніж у 1 із 3 чоловік виникне деяка форма раку впродовж їх життя. Існує більше 200 різних видів раку, чотири з яких - молочної залози, легені, ободової та прямої кишки і передміхурової залози - складають більше половини всіх нових випадків (Jemal et al., 2003, Cancer J. Clin. 53:5-26).

10 [0003] Рецептор фолієвої кислоти 1 (FOLR1), також відомий як рецептор фолієвої кислоти-альфа або білок, що зв'язується з фолієвою кислотою, - це N-глікозилізований білок, що експресується на плазматичній мембрані клітин. FOLR1 володіє високою афінністю по відношенню до фолієвої кислоти та деяких відновлених похідних фолієвої кислоти. FOLR1 опосередкує доставку фізіологічного фолату, 5-метилтетрагідрофолату, у внутрішній простір клітин.

20 [0004] FOLR1 надмірно експресується при переважній більшості видів раку яєчника, а також при багатьох видах раку матки, ендометрію, підшлункової залози, нирки, легені та молочної залози, тоді як експресія FOLR1 на нормальних тканинах обмежена верхівковою мембраною епітеліальних клітин у проксимальних ниркових трубках, альвеолярних пневмоцитах легені, сечовому міхурі, яєчках, хоріоїдному сплетінні і щитовидній залозі (Weitman SD, et al., Cancer Res 52: 3396-3401 (1992); Antony AC, Annu Rev Nutr 16: 501-521 (1996); Kalli KR, et al. Gynecol Oncol 108: 619-626 (2008)). Такий характер експресії FOLR1 робить його бажаною мішенню для FOLR1-спрямованої терапії раку.

25 [0005] Оскільки рак яєчника звичайно є безсимптомним до пізньої стадії, його часто діагностують на пізній стадії з поганим прогнозом у разі лікування доступними на сьогоднішній день методиками, звичайно хіміотерапевтичними лікарськими засобами після хірургічного видалення (von Gruenigen V et al., Cancer 112: 2221-2227 (2008); Ayhan A et al., Am J Obstet Gynecol 196: 81 e81-86 (2007); Harry VN et al., Obstet Gynecol Surv 64: 548-560 (2009)). Таким чином, існує очевидна незадоволена медична потреба в ефективнішій терапії раку яєчника.

30 [0006] Антитіла все ширше визнають багатообіцяючим засобом лікування таких видів раку. Крім того, імунокон'югати, що містять антитіло, кон'юговане з іншою сполукою, наприклад, цитотоксином, також вивчають як потенційну терапію. Зокрема, імунокон'югати, що містять майтанзиноїди, які являють собою протигрибкові та протипухлинні агенти рослинного походження, продемонстрували певну сприятливу активність. Про виділення трьох петльових макролідів з етанольних екстрактів *Maytenus ovatus* і *Maytenus buchananii* вперше повідомляли S. M. Kurchan et al., та вони є об'єктом винаходу у відповідності до патенту США № 3896111, разом з демонстрацією їх антилейкемічних ефектів на мишачих моделях в інтервалі дози мкг/кг.

40 Однак, майтанзиноїди володіють неприйнятною токсичністю, спричиняючи як центральну, так і периферичні невропатії та побічні ефекти: особливо нудоту, блювання, діарею, підвищення показників печінкових проб та, рідше, слабкість і летаргію. Така загальна токсичність знижується до деякої міри при кон'югації майтанзиноїдів з антитілами, оскільки кон'югат антитіла володіє токсичністю, на декілька порядків нижчою відносно антиген-негативних клітин, в порівнянні з антиген-позитивними клітинами. Однак, імунокон'югати, що містять майтанзиноїди, все ще асоціюються з неприйнятними рівнями небажаних побічних ефектів. Наприклад, у тварин, яким ін'єкційно вводили високі дози імунокон'югатів анти-FOLR1, що містять майтанзиноїд, виявляли токсичність для очей. Причина такої токсичності, наприклад, чи зв'язана вона із C_{max} або AUC, невідома. В результаті, як і раніше існує необхідність в ідентифікації конкретних схем введення імунокон'югатів анти-FOLR1, терапевтично ефективних для людини, але таких, що дозволяють уникнути побічних ефектів.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

50 [0007] В цьому документі запропоновані способи введення імунокон'югату анти-FOLR1 у терапевтично ефективній схемі введення, яка мінімізує небажані побічні ефекти. Як описано більш детально нижче, введення тієї ж самої дози імунокон'югату анти-FOLR1 різним пацієнтам приводить до значної варіації фармакокінетики імунокон'югату (наприклад, C_{max} та AUC). Автори цього винаходу виявили, а експерименти, представлені в цьому документі, демонструють, що офтальмологічна токсичність корелює з високим C_{max} та високою початковою величиною AUC. Однак висока C_{max} і початкова величина AUC не потрібна для досягнення ефективності.

60 Відповідно, в цьому документі описані способи лікування пацієнта з раком, що включають

введення пацієнту ефективної дози імунокон'югату, який зв'язується з FOLR1, при цьому імунокон'югат вводять в дозі від близько 3,0 мг/кг до близько 7,0 мг/кг, при цьому кг маси тіла проводять до ідеальної маси тіла (IBW), сухої маси тіла (LBW), або скоригованої ідеальної маси тіла (ADJ або AIBW). Аббревіатури "ADJ" і "AIBW" можуть бути використані як взаємозамінні для позначення скоригованої ідеальної маси тіла. У деяких варіантах реалізації винаходу кілограми приводять до AIBW (ADJ). Також в цьому документі описані способи лікування пацієнта з раком, що включають введення пацієнту ефективної дози імунокон'югату, який зв'язується з FOLR1, при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму (наприклад, в 1, 8, і 15 дні чотиритижневого режиму). Також в цьому документі описані способи лікування пацієнта з раком, що включають введення пацієнту ефективної дози імунокон'югату, який зв'язується з FOLR1, при цьому імунокон'югат вводять у дозі від близько 1,0 мг/кг до близько 7,0 мг/кг, при цьому кг маси тіла приводять до LBW, LBW, або AIBW (ADJ), та при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму (наприклад, в 1, 8, і 15 дні чотиритижневого режиму). Способи, які описані в цьому документі, можуть привести до зниження токсичності, наприклад, офтальмологічної токсичності.

[0008] Крім того, описані в цьому документі способи лікування пацієнта з раком, що включають введення пацієнту ефективної дози імунокон'югату, який зв'язується з FOLR1, які відрізняються тим, що C_{\max} та початкова величина AUC, які приводять до інтоксикації, не перевищені. Наприклад, у деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 90-160 мкг/мл та у деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 110-160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 2785 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 2741 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 2700 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} не більше ніж 160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} не більше ніж 150 мкг/мл.

[0009] У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-3500 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-3000 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-2785 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-2741 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-2700 год·мкг /мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1000-2500 год·мкг /мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 1500-3500 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 1500-3000 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 1500-2785 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 1500-2741 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} не більше ніж 1500-2700 год·мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує AUC_{0-24} близько 1500-2500 год·мкг/мл.

[0010] У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 110-160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 110-150 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 110-140 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 120-160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 120-150 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 120-140 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 90-160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 90-150 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 90-140 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} 100-160 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 100-150 мкг/мл. У деяких варіантах реалізації винаходу введення забезпечує C_{\max} близько 100-140 мкг/мл.

[0011] Імунокон'югат анти-FOLR1 може містити заряджений лінкер. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат анти-FOLR1 містить антитіло huMov19, лінкер сульфо-SPDB та майтанзиноїд DM4.

[0012] У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат містить антитіло або його фрагмент зв'язування з антигеном, який конкурентно інгібує зв'язування з FOLR1 антитіла з послідовностями SEQ ID №: 3 та SEQ ID №: 5. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло

або його фрагмент містить CDR huMov19 (тобто, SEQ ID NO: 6-10 і 12 або SEQ ID NO: 6-9, 11 і 12. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло або його фрагмент зв'язування з антигеном містять варіабельну ділянку послідовності huMOV19 (тобто, SEQ ID №: 3 і 5). У деяких варіантах реалізації винаходу антитіла або фрагменти не містять шість CDR мишачого Mov19 (тобто, SEQ ID NO: 6-9, 16 і 12). У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло являє собою huMov19. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат містить майтанзиноїд. У деяких варіантах реалізації винаходу майтанзиноїд являє собою DM4. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат містить лінкер, що являє собою сульфо-SPDB. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат являє собою IMG853 (huMov19-сульфо-SPDB-DM4).

[illegible]

[0014] У відповідності до способів, описаних у цьому документі, зв'язуючий агент анти-

FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) можна вводити 1 раз на 4 тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючий агент анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять 1 раз на 3 тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючий агент анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять 1 раз на 2 тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючий агент анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять близько 1 разу на тиждень.

[illegible]

[0016] У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять у дозі від близько 1 до 7 мг/кг, при цьому кілограми приводять до IBW, LBW, BSA або AIBW (ADJ), та при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять у дозі від близько 1,5 мг/кг до близько 6 мг/кг, при цьому кілограми приводять до IBW, LBW, BSA або AIBW (ADJ), та при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до

[illegible]

імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять у дозі близько 6,5 мг/кг, при цьому кілограми приводять до IBW, LBW, BSA або AIBW (ADJ), та при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югат анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять у дозі близько 7 мг/кг, при цьому кілограми приводять до IBW, LBW, BSA або AIBW (ADJ), та при цьому імунокон'югат вводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму. У деяких варіантах реалізації винаходу кілограми приводять до AIBW (ADJ).

[0017] У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючі агенти анти-FOLR1 вводили для отримання AUC, отриманих у прикладах 1-6, та представлених на фігурах 1-2 і 7-12.

[0018] У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючі агенти анти-FOLR1 вводили для отримання C_{max} , отриманих у прикладах 1-6, та показаних на фігурах 1-6 і 9-12.

[0019] У деяких варіантах реалізації винаходу зв'язуючий агент анти-FOLR1 (наприклад, huMov19-сульфо-SPDB-DM4) вводять внутрішньовенно.

[0020] Способи, описані у цьому документі, можна застосовувати для лікування раку. У деяких варіантах реалізації винаходу рак вибраний з групи, що складається з раку яєчника, мозку, молочної залози, матки, ендометрію, підшлункової залози, нирки (наприклад, нирково-клітинна карцинома) та легені (наприклад, немілноклітинний рак легені або бронхіолоальвеолярна карцинома (BAC)). У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак яєчника або рак легені. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою епітеліальний рак яєчника.

[0021] У деяких варіантах реалізації винаходу рак експресує поліпептид або нуклеїнову кислоту FOLR1. У деяких варіантах реалізації винаходу раку властивий підвищений рівень експресії поліпептиду FOLR1, за даними вимірювання імуногістохімічним методом (IHC). Наприклад, у деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 1 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 1 гомо або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 2 гомо або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 3 гомо або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак легені, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак легені, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою епітеліальний рак яєчника (наприклад, резистентний до платини або рецидивуючий або рефрактерний), що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою епітеліальний рак яєчника (наприклад, резистентний до платини або рецидивуючий або рефрактерний), що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак ендометрію, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 1 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак ендометрію, що експресує поліпептид FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними.

[0022] У деяких варіантах реалізації винаходу способи додатково включають введення пацієнту стероїду. Стероїд можна вводити у вигляді премедикації, тобто, до введення зв'язуючого агента анти-FOLR1. Стероїд може бути дексаметазоном.

[0023] Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до зменшення розміру пухлини. Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до зниження рівнів CA125 у пацієнтів з раком яєчника. В одному прикладі, рівні CA125 вимірюють у зразку, одержаному від пацієнта з раком яєчника до лікування, а потім один або декілька разів після лікування, при цьому зниження рівня CA125 у часі вказує на терапевтичну ефективність. Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до збільшення проміжку часу між сеансами лікування раку. Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до збільшення тривалості періоду без прогресування (PFS). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до збільшення періоду ремісії (DFS). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до збільшення загальної тривалості життя (OS). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до

збільшення частоти повної відповіді (CR). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до збільшення частоти часткової відповіді (PR). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до стабільного захворювання (SD). Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до більш вираженого зниження швидкості прогресування захворювання (PD).
5 Способи, описані у цьому документі, можуть приводити до зменшення часу до прогресування захворювання (TTP).

[0024] Зокрема, схеми застосування, представлені в цьому документі, забезпечують оптимальний баланс між ефективністю (наприклад, PR) та зниженою токсичністю, як продемонстровано, наприклад, в прикладах 1-4 і фігурах 1-7.

10 КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ/ФІГУР

[0025] На фігурах 1A та Б представлені фармакокінетичні дані, отримані в результаті введення IMG853 (від 0,15 мг/кг до 7,0 мг/кг), як описано в прикладі 1. На фігурі 1Б наводяться підсумкові фармакокінетичні дані, що включають дані з фігури 1A та додаткові дані, отримані від додаткових пацієнтів.

15 [0026] На фігурах 2A-В представлені реакції і виникнення офтальмологічної токсичності у пацієнтів з різними значеннями C_{max} і AUC_{0-24} та AUC_{0-168} .

[0027] На фігурі 3 представлено діапазон значень C_{max} , виміряних при різних дозах.

[0028] На фігурі 4 представлена залежність C_{max} від маси тіла пацієнта.

20 [0029] На фігурі 5 представлена дисперсія в C_{max} і AUC_{0-24} , пов'язана з альтернативними підходами дозування.

[0030] На фігурі 6 представлена прогнозована залежність C_{max} від маси тіла з застосуванням альтернативних підходів дозування.

[0031] На фігурі 7 наведено графік значень AUC_{0-24} спостережуваних у 24 пацієнтів, які отримують 3,3, 5 або 7 мг/кг IMG853 на основі загальної маси тіла (фактичної). Ці значення порівнювали з прогнозованими значеннями в разі якщо всі пацієнти отримували лікування 5 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла (TBW 5 мг/кг) та прогнозованими значеннями, якщо всім пацієнтам вводили дози в 5, 5,4 або 6 мг/кг виходячи з скоригованого значення ідеальної маси тіла (ADJ 5, 5,4 або 6). Фактичні дані про 7 хворих, яких лікували в дозах по 5 мг/кг на скориговану ідеальну масу тіла (фактично 5 ADJ) також показані. Відсоток пацієнтів, які мають або будуть мати прогнозовані значення AUC вище порога офтальмологічної токсичності, наведено в таблиці нижче графіка.

25 [0032] На фігурі 8 представлені значення AUC_{0-24} для всіх пацієнтів у діапазоні 3,3-7,0 мг/кг. Групу TBW використовували для розрахунку прогнозованих значень AUC_{0-24} в зазначених дозах. Фактичні дані AUC_{0-24} пацієнтів для зазначених доз також відображені, включаючи дані групи пацієнтів дозованих в 5,0 та 6,0 скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW).

35 [0033] На фігурі 9 представлені протипухлинна активність, прогнозована концентрація в плазмі крові та інші фармакокінетичні параметри IMG853 у мишей, які отримували разові дози в 2,8 мг/кг, 5,6 мг/кг або 8,5 мг/кг імункон'югату.

40 [0034] На фігурі 10 представлені протипухлинна активність, прогнозована концентрація в плазмі крові та інші фармакокінетичні параметри IMG853 у мишей, які отримували разові дози в 8,5 мг/кг, три добові дози в 2,8 мг/кг, або три дози в 2,8 мг/кг кожні три дні.

[0035] На фігурі 11 представлені протипухлинна активність, прогнозована концентрація в плазмі крові та інші фармакокінетичні параметри IMG853 у мишей, які отримували разові дози в 5,6 мг/кг або 1,4 мг/кг щодня протягом трьох днів.

45 [0036] На фігурі 12 представлені протипухлинна активність, прогнозована концентрація в плазмі крові та інші фармакокінетичні параметри IMG853 у мишей, які отримували разові дози в 8,5 мг/кг або 2,8 мг/кг щотижня протягом трьох тижнів.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

50 [0037] У цьому винаході пропонуються нові схеми введення для імункон'югатів, що зв'язуються з FOLR1.

I. Терміни

[0038] Щоб полегшити розуміння цього винаходу, нижче визначений ряд термінів та виразів.

55 [0039] Терміни «людський рецептор фолату 1», «FOLR1» або «рецептор фолату альфа (FR- α)», як використовується у цьому документі, позначають будь-який нативний FOLR1 людини, якщо не вказано інше. Таким чином, всі ці терміни можуть позначати білок або послідовність нуклеїнової кислоти, як вказано у цьому документі. Термін «FOLR1» включає «повнорозмірний» непроцесований FOLR1, а також будь-яку форму FOLR1, що є результатом процесингу в межах клітини. Крім того, термін включає природні варіанти FOLR1, наприклад, сплайсинг-варіанти, алельні варіанти та ізоформи. Поліпептиди FOLR1, описані у цьому документі, можуть бути виділені з численних джерел, таких як різні види тканин людини або інше джерело, або

одержані рекомбінантними або синтетичними способами. Приклади послідовностей FOLR1 включають, але не обмежуючись цим, NCBI з інвентаризаційними номерами P15328, NP_001092242.1, AAX29268.1, AAX37119.1, NP_057937.1 і NP_057936.1.

[0040] Термін «антитіло» означає молекулу імуноглобуліну, яка розпізнає та специфічно зв'язується з мішенню, такою як білок, поліпептид, пептид, вуглевод, полінуклеотид, ліпід або комбінації вищезазначеного, щонайменше через один сайт розпізнавання антигену в межах варіабельної ділянки молекули імуноглобуліну. Як використовується в цьому документі, термін «антитіло» включає інтактні поліклональні антитіла, інтактні моноклональні антитіла, фрагменти антитіл (такі як фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂ і Fv), одноланцюгові мутанти Fv (scFv), поліспецифічні антитіла, такі як антитіла з подвійною специфічністю, що генеруються щонайменше із двох інтактних антитіл, химерні антитіла, гуманізовані антитіла, людські антитіла, химерні білки, що містять частину антитіла, яка розпізнає антиген, і будь-яку іншу модифіковану молекулу імуноглобуліну, що містить сайт розпізнавання антигену, до тих пір, поки антитіла демонструють бажану біологічну активність. Антитіло може належати до будь-якого із п'яти основних класів імуноглобулінів: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM, або їх підкласів (ізотипів) (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2), на базі ідентичності їх константних доменів важкого ланцюга, позначених як альфа, дельта, іпсилон, гама та мію, відповідно. Різні класи імуноглобулінів містять різні та добре відомі структури субодиниць та тривимірні конфігурації. Антитіла можуть бути некон'югованими або кон'югованими з іншими молекулами, такими як токсини, радіоізотопи і т.п.

[0041] «Блокуюче» антитіло або антитіло-«антагоніст» являє собою таке, що інгібує або знижує біологічну активність антигену, з яким воно зв'язується, такого як FOLR1. У деяких варіантах реалізації винаходу блокуючі антитіла або антитіла-антагоністи істотною мірою або повністю інгібують біологічну активність антигену. Біологічна активність може бути зменшена на 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або навіть на 100 %.

[0042] Термін «антитіло анти-FOLR1» або «антитіло, яке зв'язується з FOLR1» означає антитіло, що здатне зв'язуватися з FOLR1 із достатньою афінністю, таким чином, що антитіло є придатним як діагностичний та/або терапевтичний агент для націлювання на FOLR1. Ступінь зв'язування антитіла анти-FOLR1 із стороннім, не FOLR1 білком може становити менш ніж близько 10 % від зв'язування антитіла з FOLR1 за даними, наприклад, радіоімуноаналізу (RIA). У деяких варіантах реалізації винаходу константа дисоціації (K_d) антитіла, яке зв'язується з FOLR1, становить ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ або ≤ 0,1 нМ.

[0043] Термін «фрагмент антитіла» означає частину інтактного антитіла і означає варіабельні ділянки інтактного антитіла, що розпізнають антиген. Приклади фрагментів антитіла включають, але не обмежуючись цим, фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂ і Fv, лінійні антитіла, одноланцюгові антитіла і поліспецифічні антитіла, утворені із фрагментів антитіл.

[0044] «Моноклональне антитіло» означає однорідну популяцію антитіл, що бере участь у високоспецифічному розпізнаванні і зв'язуванні єдиного антигенного детермінанта або епітопу. На протилежність цьому, поліклональні антитіла звичайно включають різні антитіла, спрямовані проти різних антигенних детермінант. Термін «моноклональне антитіло» включає як інтактні, так і повнорозмірні моноклональні антитіла, а також фрагменти антитіл (такі як Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноланцюгові (scFv) мутанти, химерні білки, що містять частину антитіла, і будь-яку іншу модифіковану молекулу імуноглобуліну, що містить сайт розпізнавання антигену. Крім того, «моноклональне антитіло» означає такі антитіла, одержані будь-якою кількістю способів, зокрема, але не обмежуючись цим, із застосуванням гібридоми, фагової селекції, рекомбінантної експресії і трансгенних тварин.

[0045] Термін «гуманізоване антитіло» означає форми нелюдських (наприклад, мишачих) антитіл, що являють собою специфічні ланцюги імуноглобуліну, химерні імуноглобуліни або їх фрагменти, які містять мінімальні нелюдські (наприклад, мишачі) послідовності. Як правило, гуманізовані антитіла являють собою людські імуноглобуліни, у яких залишки ділянки визначення комплементарності (CDR) замінені залишками CDR нелюдських видів (наприклад, миші, щура, кролика, хом'яка), що володіють бажаною специфічністю, афінністю і валентністю (Jones et al., 1986, Nature, 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323-327; Verhoeven et al., 1988, Science, 239:1534-1536). У деяких випадках залишки Fv каркасної ділянки (FR) людського імуноглобуліну замінені відповідними залишками антитіла виду, що не є людиною, які володіють бажаною специфічністю, афінністю та валентністю. Крім того, гуманізоване антитіло може бути модифіковане заміною додаткових залишків у каркасній ділянці Fv та/або в межах модифікованих нелюдських залишків, з метою уточнення і оптимізації специфічності, афінності та/або валентності антитіла. Загалом, гуманізоване антитіло містить істотною мірою всі із щонайменше одного, і звичайно двох або трьох варіабельних доменів, які містять всі або

істотною мірою всі ділянки CDR, які відповідають нелюдському імуноглобуліну, тоді як всі або істотною мірою всі ділянки FR походять із консенсусної послідовності людського імуноглобуліну. Додатково, гуманізоване антитіло може містити щонайменше частину константної ділянки імуноглобуліну або домену (Fc), звичайно із людського імуноглобуліну. Приклади способів, використовуваних для генерації гуманізованих антитіл, описані в патенті США 5225539. У деяких варіантах реалізації винаходу «гуманізоване антитіло» являє собою антитіло з модифікованою поверхнею.

[0046] «Варіабельна ділянка» антитіла означає варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла або варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла, окремо або в комбінації. Кожна варіабельна ділянка важкого і легкого ланцюга складається з чотирьох каркасних ділянок (FR), сполучених трьома ділянками визначення комплементарності (CDR), також відомими як гіперваріабельні ділянки. CDR у кожному ланцюзі утримуються разом у безпосередній близькості до FR і, разом з CDR із іншого ланцюга, приймають участь в утворенні антигензв'язуючого сайту антитіла. Існує щонайменше два методи визначення CDR: (1) підхід, що базується на міжвидовій мінливості послідовностей (тобто, Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)); і (2) підхід, що базується на кристалографічних дослідженнях комплексів антигену-антитіла (Al-lazikani et al (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948)). Крім того, комбінації цих двох підходів іноді застосовуються в цій галузі техніки для визначення CDR.

[0047] Система нумерації Kabat, загалом, застосовується при посиланні на залишок у варіабельному домені (приблизно залишки 1-107 легкого ланцюга та залишки 1-113 важкого ланцюга) (наприклад, Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).

[0048] Нумерація положень амінокислот у відповідності до Kabat означає систему нумерації, використовувану для варіабельних доменів важкого ланцюга або варіабельних доменів легкого ланцюга при компіляції антитіл у Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). Із застосуванням цієї системи нумерації, фактична лінійна послідовність амінокислот може містити менше або більше амінокислот, що відповідає укороченню або вставці у FR або CDR варіабельного домену. Наприклад, варіабельний домен важкого ланцюга може містити вставку однієї амінокислоти (залишок 52а у відповідності до Kabat) після залишку 52 H2 та вставлені залишки (наприклад залишки 82а, 82b і 82с і т.д у відповідності до Kabat) після залишку 82 FR важкого ланцюга. Нумерація залишків у відповідності до Kabat може бути визначена для конкретного антитіла шляхом вирівнювання у ділянках гомології послідовності антитіла із «стандартною», пронумерованою за Kabat послідовністю. Натомість, Chothia посилається на розташування структурних петель (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Кінець петлі Chothia CDR-H1, при нумерації у відповідності до конвенції нумерації за Kabat варіює від H32 до H34, в залежності від довжини петлі (це відбувається унаслідок того, що схема нумерації Kabat розміщує вставки у H35A і H35B; якщо 35A і 35B присутні, петля закінчується на 32; якщо присутній тільки 35A, петля закінчується на 33; якщо присутні 35A і 35B, петля закінчується на 34). Гіперваріабельні ділянки AbM представляють компроміс між CDR Kabat і структурними петлями Chothia, та використовуються програмним забезпеченням для моделювання антитіл AbM від Oxford Molecular.

Петля	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
<u>(Нумерація за Kabat)</u>			
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
<u>(Нумерація за Chothia)</u>			
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0049] Термін «людське антитіло» означає антитіло, продуковане людиною, або антитіло, що містить послідовність амінокислот, яка відповідає антитілу, продукованому людиною, одержане із застосуванням будь-якої технології, відомої в цій галузі техніки. Цей термін людського антитіла включає інтактні або повнорозмірні антитіла, їх фрагменти та/або антитіла, які містять щонайменше один людський поліпептид важкого та/або легкого ланцюга, наприклад, такі як антитіло, що містить поліпептиди мишачого легкого ланцюга та людського важкого ланцюга.

[0050] Термін «химерні антитіла» означає антитіла, у яких послідовність амінокислот молекули імуноглобуліну походить від двох або більше видів. Звичайно, варіабельна ділянка як легкого, так і важкого ланцюгів відповідає варіабельній ділянці антитіл, одержаних від одного виду ссавців (наприклад миші, щура, кролика і т.д.) з бажаною специфічністю, афінністю і валентністю, тоді як константні ділянки є гомологічними послідовностям антитіл, одержаних від іншого виду (звичайно людини), щоб уникнути імунної реакції у вказаного виду.

[0051] Терміни «епітоп» або «антигенна детермінанта» використовуються рівнозначно у цьому документі та позначають частину антигену, яку конкретне антитіло може розпізнавати та специфічно зв'язуватися з нею. Якщо антиген являє собою поліпептид, епітопи можуть бути утворені як суміжними амінокислотами, так і несуміжними амінокислотами, що зближені внаслідок третинного згортання білка. Епітопи, утворені суміжними амінокислотами, зазвичай зберігаються при денатурації білка, тоді як епітопи, утворені при третинному згортанні, звичайно втрачаються при денатурації білка. Епітоп звичайно містить щонайменше 3, та частіше щонайменше 5 або 8-10 амінокислот в унікальній просторовій конформації.

[0052] «Афінність зв'язування», загалом, означає силу загальної суми нековалентних взаємодій між одним сайтом зв'язування молекули (наприклад, антитіла) та її партнера по зв'язуванню (наприклад, антигену). Якщо не вказано інше, як використовується в цьому документі, «афінність зв'язування» означає внутрішню афінність зв'язування, яка відображає взаємодію 1:1 між членами пари зв'язування (наприклад, антитілом і антигеном). Афінність молекули X відносно її партнера Y, загалом, може бути представлена константою дисоціації (Kd). Афінність може бути виміряна загальними способами, відомими в цій галузі техніки, зокрема описаними у цьому документі. Антитіла з низькою афінністю, загалом, повільно зв'язуються з антигеном та демонструють тенденцію легко дисоціювати, тоді як антитіла з високою афінністю, загалом, зв'язуються з антигеном швидше та демонструють тенденцію до більш тривалого зв'язування. Численні способи вимірювання афінності зв'язування відомі в цій галузі техніки, та будь-який з них може застосовуватися для цілей цього винаходу. Конкретні ілюстративні варіанти описані нижче.

[0053] «Або краще», як використовується в цьому документі з посиланням на афінність зв'язування, означає міцніше зв'язування між молекулою та її партнером по зв'язуванню. «Або краще», як використовується в цьому документі, означає міцніше зв'язування, представлене меншим чисельним значенням Kd. Наприклад, у разі антитіла, яке володіє афінністю по

відношенню до антигену «0,6 нМ або краще», афінність антитіла по відношенню до антигену становить < 0,6 нМ, тобто 0,59 нМ, 0,58 нМ, 0,57 нМ і т.п., або будь-яке значення менше 0,6 нМ.

[0054] «Специфічно зв'язується», загалом, означає, що антитіло зв'язується з епітопом за допомогою свого домену зв'язування з антигеном, і що зв'язування тягне за собою певну комплементарність між доменом зв'язування з антигеном та епітопом. У відповідності до цього терміну, антитіло вказане як таке, що «специфічно зв'язується» з епітопом, якщо воно зв'язується з таким епітопом за допомогою свого домену зв'язування з антигеном легше, ніж воно зв'язувалося б з випадковим, неспорідненим епітопом. Термін «специфічність» використовується в цьому документі для зазначення відносної афінності, з якою певне антитіло зв'язується з певним епітопом. Наприклад, антитіло «А» може розглядатися як таке, що володіє вищою специфічністю по відношенню до заданого епітопу, ніж антитіло «В», або може бути вказано, що антитіло «А» зв'язується з епітопом «С» із вищою специфічністю, ніж із спорідненим епітопом «D».

[0055] Під «переважним зв'язуванням» мається на увазі, що антитіло специфічно зв'язується з епітопом, легше, ніж воно зв'язувалося б із спорідненим, подібним, гомологічним або аналогічним епітопом. Таким чином, антитіло, яке «переважно зв'язується» із заданим епітопом, з більшою ймовірністю зв'язуватиметься з таким епітопом, ніж із спорідненим епітопом, навіть якщо таке антитіло може перехресно реагувати із спорідненим епітопом.

[0056] Антитіло означається як таке, що «конкурентно інгібує» зв'язування референтного антитіла із заданим епітопом, якщо воно переважно зв'язується з таким епітопом до такого ступеня, що воно блокує, до певної міри, зв'язування референтного антитіла з епітопом. Конкурентне інгібування можна визначити будь-яким способом, відомим у цій галузі техніки, наприклад, конкурентним аналізом ELISA. Антитіло може бути позначене як таке, що конкурентно інгібує зв'язування референтного антитіла із заданим епітопом щонайменше на 90 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 60 % або щонайменше на 50 %.

[0057] Фраза «істотною мірою подібний» або «істотною мірою такий же», як використовується в цьому документі, означає достатньо високий ступінь подібності між двома чисельними значеннями (у загальному випадку, одне пов'язане з антитілом за винаходом, а інше пов'язане з референтним антитілом/компаратором), таким чином, що фахівець в цій галузі техніки розглядав би різницю між двома значеннями як невелику або таку, що не має біологічної та/або статистичної значущості в контексті біологічної характеристики, вимірюваної за вказаними значеннями (наприклад, значення K_d). Різниця між вказаними двома значеннями може становити менш ніж близько 50 %, менш ніж близько 40 %, менш ніж близько 30 %, менш ніж близько 20 % або менш ніж близько 10 % як функція значення для референтного антитіла/компаратора.

[0058] «Виділений» поліпептид, антитіло, полінуклеотид, вектор, клітина або композиція являє собою поліпептид, антитіло, полінуклеотид, вектор, клітину або композицію, що знаходиться у формі, не знайденій у природі. Виділені поліпептиди, антитіла, полінуклеотиди, вектори, клітини або композиції включають очищені до такого ступеня, що вони більше не існують у формі, у якій вони знайдені в природі. У деяких варіантах реалізації винаходу виділене антитіло, полінуклеотид, вектор, клітина або композиція є істотною мірою чистим.

[0059] Як використовується в цьому документі, «істотною мірою чистий» означає матеріал, який є щонайменше на 50 % чистим (тобто, вільним від забруднюючих речовин), щонайменше на 90 % чистим, щонайменше на 95 % чистим, щонайменше на 98 % чистим або щонайменше на 99 % чистим.

[0060] Термін «імунокон'югат» або «кон'югат», як використовується в цьому документі, означає сполуку або її похідне, з'єднані з агентом зв'язування з клітиною (тобто, антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом) та визначається за загальною формулою: C-L-A, де C = цитотоксин, L = лінкер, та A = антитіло анти-FOLR1 або фрагмент антитіла. Крім того, імунокон'югати можуть бути визначені за загальною формулою в зворотному порядку: A-L-C.

[0061] Термін «IMGN853» означає імунокон'югат, описаний у цьому документі, що містить антитіло huMov19, лінкер сульфоспдб і майтанзиноїд DM4. Антитіло huMov19 містить варіабельний важкий ланцюг з послідовністю амінокислот SEQ ID №: 3 та варіабельний легкий ланцюг з послідовністю амінокислот SEQ ID №: 5.

[0062] «Лінкер» являє собою будь-який хімічний фрагмент, що здатний зв'язувати сполуку, звичайний лікарський засіб, такий як майтанзиноїд, з агентом зв'язування з клітиною, таким як антитіло анти-FOLR1 або його фрагмент, у стабільній, ковалентній формі. Лінкери можуть бути чутливими або можуть бути істотною мірою стійкими до індукованого кислотою розщеплення, індукованого світлом розщеплення, індукованого пептидазою розщеплення, індукованого

естеразою розщеплення і розщеплення дисульфідного зв'язку, в умовах, у яких сполука або антитіло залишається активною. Придатні лінкери добре відомі в цій галузі техніки та включають, наприклад, дисульфідні групи, тіоестерні групи, кислото-лабільні групи, фотолабільні групи, пептидазо-лабільні групи і естеразо-лабільні групи. Крім того, лінкери включають заряджені лінкери та їх гідрофільні форми, як описано в цьому документі та відомо в цій галузі техніки.

[0063] Терміни «рак» та «раковий» позначають або описують фізіологічний стан у ссавців, при якому популяція клітин характеризується неупорядкованим клітинним ростом. Приклади раку включають, але не обмежуючись цим, карциному, лімфому, бластому, саркому і лейкоз. Конкретніші приклади таких видів раку включають плоскоклітинний рак, мілкоклітинний рак легені, немілкоклітинний рак легені, аденокарциному легені, плоскоклітинну карциному легені, рак очеревини, гепатоцелюлярний рак, рак шлунково-кишкового тракту, рак підшлункової залози, гліобластому, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак ободової кишки, рак ободової та прямої кишки, карциному ендометрію або матки, карциному слинної залози, рак нирки, рак печінки, рак передміхурової залози, рак вульви, рак щитоподібної залози, карциному печінки і різноманітні види раку голови та шиї. Рак може бути раком, що експресує FOLR1.

[0064] «Пухлина» та «новоутворення» позначають будь-яку масу тканини, що є результатом надмірного росту або проліферації клітин, доброякісну (неракову) або злоякісну (ракову), включаючи передракові ураження.

[0065] Терміни «ракова клітина» «пухлинна клітина» та їх граматичні еквіваленти позначають загальну популяцію клітин, що походять від пухлини або передракового ураження, включаючи як нетуморогенні клітини, що складають основну частину популяції клітин пухлини, так і туморогенні стовбурові клітини (ракові стовбурові клітини). Як використано в цьому документі, термін «пухлинна клітина» буде модифікований терміном «нетуморогенна» з посиланням виключно на ті клітини пухлини, що не володіють здатністю до оновлення та диференціації, щоб відрізнити такі пухлинні клітини від ракових стовбурових клітин.

[0066] Термін «суб'єкт» означає будь-яку тварину (наприклад, ссавця), зокрема, але не обмежуючись цим, людину, негуманоїдних приматів, гризунів і т.п., яка призначена бути реципієнтом конкретної схеми лікування. Звичайно, терміни «суб'єкт» і «пацієнт» використовуються рівнозначно в цьому документі з посиланням на суб'єкта-людину.

[0067] Термін "ідеальна маса тіла" (IBW) означає величину показника, що не має прямого відношення до загальної маси тіла. IBW являє собою оцінку маси з корекцією по зростанню, статі, та додатково по статурі. IBW може бути обчислена, наприклад, за формулами $IBW = 0,9H - 88$ (для чоловіків) та $IBW = 0,9H - 92$ (для жінок), де H = висота в см.

[0068] Термін "суха маса тіла" (LBW) означає величину показника, яка враховує відносну жирову масу тіла (% ЖМТ). LBW дорівнює загальній масі тіла мінус добуток від. ЖМТ і маси. LBW може бути обчислена, наприклад, за формулами $LBW = 1,10 \times \text{маса в кг} - 128$ ($[\text{маса в кг}]^2 / [100 \times \text{зріст в метрах}]^2$) (для чоловіків) і $LBW = 1,07 \times \text{маса в кг} - 148$ ($[\text{маса в кг}]^2 / [100 \times \text{зріст в метрах}]^2$) (для жінок).

[0069] Термін "скоригована ідеальна маса тіла" (AIBW) або "скоригована ідеальна маса" (ADJ) означає величину показника, який враховує стать, загальну масу тіла та зріст. AIBW та ADJ використовуються як взаємозамінні показники. AIBW (ADJ) може бути обчислена, наприклад, за формулою $ADJ = IBW + 0,4 (\text{маса в кг} - IBW)$.

[0070] IBW, LBW та AIBW (ADJ) більш детально обговорюються у Green та Duffull, British Journal of Clinical Pharmacology 58: 119-133 (2004), яка включена в цей документ в повному обсязі шляхом посилання.

[0071] Введення «в комбінації з» одним або декількома додатковими терапевтичними агентами включає одночасне (конкурентне) і послідовне введення у будь-якому порядку.

[0072] Термін «фармацевтичний препарат» означає препарат, що знаходиться у формі, яка дає можливість прояву біологічної активності активного інгредієнта ефективним способом, і не містить додаткових компонентів, що були б неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому вводять препарат. Препарат може бути стерильним.

[0073] «Ефективна кількість» антитіла або імунокон'югату, як розкрито в цьому документі, являє собою кількість, достатню для досягнення конкретно заявленої мети. «Ефективна кількість» може бути визначена емпіричним та шаблонним способом, відносно заявленої мети.

[0074] Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість антитіла або іншого лікарського засобу, ефективну з точки зору «лікування» захворювання або розладу у суб'єкта або ссавця. У випадку раку, терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшувати кількість ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; пригнічувати (тобто, до деякої

міри уповільнювати, і в певному варіанті реалізації винаходу зупиняти) інфільтрацію ракових клітин до периферичних органів; пригнічувати (тобто, до деякої міри уповільнювати, і в певному варіанті реалізації винаходу зупиняти) метастазування пухлини; пригнічувати, до деякої міри, ріст пухлини; полегшувати, до деякої міри, один або декілька симптомів, пов'язаних із раком; та/або приводити до сприятливої відповіді, такої як збільшення тривалості періоду без прогресування (PFS), періоду ремісії (DFS) або загальної тривалості життя (OS), частоти повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR), або, у деяких випадках, стабільне захворювання (SD), зниження швидкості прогресування захворювання (PD), зменшення часу до прогресування захворювання (TTP), зниження рівня CA125 у випадку раку яєчника, або будь-яка їх комбінація.

[0075] Див. визначення «лікування» в цьому документі. До тієї міри, до якої лікарський засіб може попередити ріст та/або спричинити загибель існуючих ракових клітин, він може бути цитостатичним та/або цитотоксичним. У деяких варіантах реалізації винаходу ідентифікація підвищених рівнів FOLR1 дозволяє введення зменшених кількостей FOLR1-націленого терапевтичного засобу, щоб досягти такого ж терапевтичного ефекту, який спостерігається при більш високих дозах. «Профілактично ефективна кількість» означає ефективну кількість, при таких дозах та протягом таких необхідних періодів часу, щоб досягти бажаного профілактичного результату. Звичайно, але не обов'язково, оскільки профілактична доза застосовується у суб'єктів до початку або на більш ранній стадії захворювання, профілактично ефективна кількість буде меншою, ніж терапевтично ефективна кількість.

[0076] Термін «відповідати сприятливо», загалом, означає індукцію сприятливого стану у суб'єкта. Щодо лікування раку, термін означає забезпечення терапевтичного ефекту у суб'єкта. Позитивний терапевтичний ефект при раку може бути виміряний численними шляхами (див., W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)). Наприклад, пригнічення росту пухлини, експресія молекулярного маркера, експресія сироваткового маркера та технології молекулярної візуалізації всі можуть застосовуватися для оцінки терапевтичної ефективності протиракового терапевтичного засобу. Щодо інгібування росту пухлини, у відповідності до стандартів NCI, T/C $\leq 42\%$ являє собою мінімальний рівень протипухлинної активності. T/C $< 10\%$ розглядається як високий рівень протипухлинної активності, де $T/C (\%) = \frac{\text{Медіанний об'єм лікованої пухлини}}{\text{Медіанний об'єм контрольної пухлини}} \times 100$. Сприятлива відповідь може бути оцінена, наприклад, за збільшенням тривалості періоду без прогресування (PFS), періоду ремісії (DFS) або загальної тривалості життя (OS), частоти повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR), або, у деяких випадках, стабільним захворюванням (SD), зниженням швидкості прогресування захворювання (PD), зменшенням часу до прогресування захворювання (TTP), зниженням рівня CA125 у випадку раку яєчника, або будь-якою їх комбінацією.

[0077] PFS, DFS і OS можуть бути виміряні у відповідності до стандартів, встановлених Національним Інститутом Раку і Управлінням США із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів для схвалення нових лікарських засобів. Див. Johnson et al, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411.

[0078] «Період без прогресування» (PFS) означає період часу від реєстрації до прогресування захворювання або смерті. PFS, загалом, вимірюється з застосуванням способу Kaplan-Meier і критеріїв оцінки відповіді у стандартах для солідних пухлин (RECIST) 1.1. Загалом, період без прогресування означає ситуацію, у якій пацієнт залишається живим, без погіршення раку.

[0079] «Період без прогресування» (PFS) означає період часу від реєстрації до прогресування захворювання або смерті. PFS, загалом, вимірюється з застосуванням способу Kaplan-Meier та критеріїв оцінки відповіді у стандартах для солідних пухлин (RECIST) 1.1. Загалом, період без прогресування означає ситуацію, у якій пацієнт залишається живим, без погіршення раку.

[0080] «Повна відповідь» або «повна ремісія» або «CR» вказує на зникнення всіх ознак пухлини або раку у відповідь на лікування. Це не завжди означає, що рак вилікуваний.

[0081] «Часткова відповідь» або «PR» означає зменшення розміру або об'єму однієї або декількох пухлин або осередків ураження, або поширеності раку в організмі, у відповідь на лікування.

[0082] «Стабільне захворювання» означає захворювання без прогресування або рецидиву. При стабільному захворюванні не спостерігається ані достатнього зменшення пухлини для кваліфікації його як часткової відповіді, ані достатнього збільшення пухлини для кваліфікації його як прогресуючого захворювання.

[0083] «Прогресуюче захворювання» означає появу нових осередків ураження або пухлин та/або недовозначного прогресування існуючих нецільових осередків ураження. Крім того, прогресуюче захворювання може означати ріст пухлини більш ніж на 20 відсотків з моменту

початку лікування, в результаті збільшення маси або розповсюдження пухлини.

[0084] «Період ремісії» (DFS) означає проміжок часу в ході і після лікування, протягом якого захворювання у пацієнта відсутнє.

[0085] «Загальна тривалість життя» (OS) означає час від реєстрації пацієнта до смерті або дати, коли пацієнта востаннє бачили живим. OS включає подовження очікуваної тривалості життя в порівнянні з наївними або не одержуючими лікування індивідуумами або пацієнтами. Загальна тривалість життя означає ситуацію, при якій пацієнт залишається живим впродовж певного періоду часу, такого як один рік, п'ять років і т.п., наприклад, від моменту встановлення діагнозу або лікування.

[0086] «Зниження рівнів CA125» може бути оцінене у відповідності до директив Міжнародної інтергрупи гінекологічного раку (GCIIG). Наприклад, рівні CA125 можуть бути виміряні до лікування, щоб встановити базовий рівень CA125. Рівні CA125 можуть бути виміряні один або декілька разів в ході або після лікування, і зниження рівнів CA125 в часі, у порівнянні з базовим рівнем, вважається зниженням рівнів CA125.

[0087] Такі терміни, як «терапія» або «лікування» або «лікувати» або «полегшення» або «полегшувати» позначають терапевтичні заходи, які виліковують, уповільнюють, зменшують симптоми та/або зупиняють прогрес діагностованого патологічного стану або розладу. Таким чином, потребуючі лікування включають тих, кому вже поставлений діагноз, або тих, у кого підозрюється наявність розладу. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт успішно «лікується» від раку відповідно до способів за цим винаходом, якщо пацієнт демонструє одне або декілька з наступного: зменшення кількості або повна відсутність ракових клітин; зменшення розміру пухлини; пригнічення або відсутність інфільтрації ракових клітин до периферичних органів, включаючи, наприклад, розповсюдження раку у м'яку тканину і кістку; пригнічення або відсутність метастазів пухлини; пригнічення або відсутність росту пухлини; полегшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з конкретним видом раку; зменшення захворюваності і смертності; покращення якості життя; зменшення туморогенності, частоти туморогенності або потенціалу туморогенності пухлини; зменшення кількості або зустрічальності ракових стовбурових клітин у пухлині; диференціація туморогенних клітин до нетуморогенного стану; збільшення тривалості періоду без прогресування (PFS), періоду ремісії (DFS) або загальної тривалості життя (OS), частоти повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR), стабільне захворювання (SD), зниження швидкості прогресування захворювання (PD), зменшення часу до прогресування захворювання (TTP), зниження рівня CA125 у випадку раку яєчника, або будь-яку їх комбінацію.

[0088] Профілактичні або превентивні заходи позначають терапевтичні заходи, що попереджають та/або уповільнюють розвиток цільового патологічного стану або розладу. Таким чином, потребуючі профілактичних або превентивних заходів включають тих, хто схильний до виникнення розладу, і тих, у кого розлад повинен бути попереджений.

[0089] Терміни «проводити премедикацію» та «премедикація» позначають терапевтичні заходи, що здійснюються до введення терапевтичного засобу анти-FOLR1. Наприклад, як описано детальніше в цьому документі, профілактичний засіб, такий як стероїд, може бути введений у межах близько тижня, близько п'яти днів, близько трьох днів, близько двох днів або близько одного дня або за 24 години до введення терапевтичного засобу анти-FOLR1. Профілактичний засіб може також вводитися до введення терапевтичного засобу анти-FOLR1 того ж дня, що і терапевтичний засіб анти-FOLR1.

[0090] Термін "максимальна концентрація (C_{max}) відноситься до максимальної концентрації препарату в крові, яка вимірюється після прийому дози препарату.

[0091] Термін "площа під фармакокінетичною кривою" (AUC) відноситься до загальної кількості препарату в крові після прийому дози препарату. AUC може бути визначена протягом певного періоду часу. Таким чином, наприклад, $AUC_{0-\infty}$ відноситься до загальної кількості препарату в кровотоці протягом безкінечного періоду часу після прийому дози препарату. Ще в одному прикладі AUC_{0-24} відноситься до загальної кількості препарату в кровотоці протягом 24 годин після прийому дози препарату. Ще в одному прикладі AUC_{0-168} відноситься до загальної кількості препарату в кровотоці протягом 168 годин (або 1 тижня) після прийому дози препарату.

[0092] "Уявний об'єм розподілу в стаціонарній фазі" (V_{ss}) означає співвідношення загальної кількості лікарської речовини в організмі до концентрації препарату в плазмі, або "уявний" обсяг необхідний для включення всього обсягу препарату, якщо препарат у всьому організмі в тій же концентрації, що й у плазмі.

[0093] «Хіміотерапевтичний агент» являє собою хімічну сполуку, придатну для лікування раку, незалежно від механізму дії. Хіміотерапевтичні агенти включають, наприклад, антагоністи CD20, такі як Ритуксимаб і циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон, флударабін,

етопозид, метотрексат, леналідомід, хлорамбуцил, бентамустин та/або модифіковані версії таких хіміотерапевтичних засобів.

[0094] Терміни «поліпептид», «пептид» та «білок» використовуються в цьому документі рівнозначно для позначення амінокислотних полімерів будь-якої довжини. Полімер може бути лінійним або розгалуженим, він може містити модифіковані амінокислоти, і він може перериватися залишками неамінокислотної природи. Терміни також включають амінокислотний полімер, що модифікований природним або штучним чином; наприклад, утворенням дисульфідного зв'язку, глікозилюванням, ліпидуванням, ацетилюванням, фосфорилюванням або будь-якою іншою маніпуляцією або модифікацією, такою як кон'югація з компонентом мітки. Крім того, в межах визначення знаходяться, наприклад, поліпептиди, що містять один або декілька аналогів амінокислот (зокрема, наприклад, неприродні амінокислоти і т.п.), а також інші модифікації, відомі в цій галузі техніки. Необхідно розуміти, що, оскільки поліпептиди за цим винаходом базуються на антитілах, у деяких варіантах реалізації винаходу поліпептиди можуть існувати, як одинарні ланцюги або зв'язані ланцюги.

[0095] Терміни «ідентичний» або відсоток «ідентичності» в контексті двох або декількох нуклеїнових кислот або поліпептидів, позначають дві або більше послідовностей або субпослідовностей, однакових або таких, що містять вказаний відсоток нуклеотидів або залишків амінокислот, що являють собою однаковими при порівнянні і вирівнюванні (при необхідності, із введенням гепів) для максимальної відповідності, не приймаючи до уваги жодних консервативних замінів амінокислот як частину ідентичності послідовностей. Відсоток ідентичності може бути вимірний із застосуванням програмного забезпечення для порівняння послідовностей або алгоритмів або за допомогою візуальної перевірки. З цієї галузі техніки відомі різні алгоритми та програмне забезпечення, які можна застосовувати, щоб досягти вирівнювання послідовностей амінокислот або нуклеотидів. Одним з таких необмежувачих прикладів алгоритму вирівнювання послідовностей є алгоритм, описаний у Karlin et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci., 87:2264-2268, модифікований у Karlin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci., 90:5873-5877, та вбудований у програми NBLAST і XBLAST (Altschul et al., 1991, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402). У деяких варіантах реалізації винаходу, може застосовуватися Gapped BLAST, як описано в Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology, 266:460-480), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, Південний Сан-Франциско, Каліфорнія) або Megalign (DNASTAR) є додатковим, загальнодоступним програмним забезпеченням, яке може застосовуватися для вирівнювання послідовностей. У деяких варіантах реалізації винаходу відсоток ідентичності між двома нуклеотидними послідовностями визначають із застосуванням програми GAP у програмному забезпеченні GCG (наприклад, з використанням матриці NWSgapdna.CMP, штрафу за відкриття гепу 40, 50, 60, 70 або 90 і штрафу за продовження гепу 1, 2, 3, 4, 5 або 6). У деяких альтернативних варіантах реалізації винаходу програма GAP у пакеті програм GCG, до якої вбудований алгоритм Needleman і Wunsch (J. Mol. Biol. (48): 444-453 (1970)) може застосовуватися для визначення відсотка ідентичності між двома послідовностями амінокислот (наприклад, з використанням матриці Blossum 62 або матриці PAM250, штраф за відкриття гепу 16, 14, 12, 10, 8, 6 або 4, і штраф за продовження гепу 1, 2, 3, 4, 5). Як альтернатива, у деяких варіантах реалізації винаходу відсоток ідентичності між послідовностями нуклеотидів або амінокислот визначають із застосуванням алгоритму Myers і Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989)). Наприклад, відсоток ідентичності може бути визначений із застосуванням програми ALIGN (версія 2.0), з використанням PAM120 із таблицею залишків, штрафу за продовження гепу 12 і штрафу за відкриття гепу 4. Придатні параметри для максимального вирівнювання конкретним програмним забезпеченням для вирівнювання можуть бути визначені фахівцем в цій галузі техніки. У деяких варіантах реалізації винаходу застосовуються параметри, використовувані за умовчанням програмним забезпеченням для вирівнювання. У деяких варіантах реалізації винаходу відсоток ідентичності «X» першої послідовності амінокислот другій послідовності амінокислот обчислюють як $100 \times (Y/Z)$, де Y являє собою кількість залишків амінокислот, кваліфікованих як ідентичні збіги при вирівнюванні першої і другої послідовностей (при вирівнюванні з візуальною перевіркою або конкретною програмою для вирівнювання послідовностей), і Z являє собою загальну кількість залишків у другій послідовності. Якщо довжина першої послідовності більша, ніж другої послідовності, відсоток ідентичності першої послідовності другій послідовності буде довшим, ніж відсоток ідентичності другої послідовності першій послідовності.

[0096] Як необмежувачий приклад, наявність у будь-якого конкретного полінуклеотиду певного відсотка ідентичності послідовності (наприклад, щонайменше на 80 % ідентичний, щонайменше на 85 % ідентичний, щонайменше на 90 % ідентичний, і у деяких варіантах

реалізації винаходу щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний) референтній послідовності може, у деяких варіантах реалізації винаходу, бути визначена із застосуванням програми Bestfit (Wisconsin Sequence Analysis Package, Версія 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Медисон, Вісконсин 53711). У Bestfit застосовується алгоритм локальної гомології Smith і Waterman, Advances in Applied Mathematics 2: 482-489 (1981), для пошуку найкращого сегменту гомології двох послідовностей. При застосуванні Bestfit або будь-якої іншої програми для вирівнювання послідовностей з метою визначення, чи буде конкретна послідовність, наприклад, на 95 % ідентичною референтній послідовності у відповідності до цього винаходу, параметри встановлюють таким чином, що відсоток ідентичності обчислюється для повнорозмірної референтної нуклеотидної послідовності, і що будуть дозволені гепи в гомології до 5 % від загальної кількості нуклеотидів в референтній послідовності.

[0097] У деяких варіантах реалізації винаходу дві нуклеїнові кислоти або поліпептиди за винаходом є істотною мірою ідентичні, якщо вони містять щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, і у деяких варіантах реалізації винаходу щонайменше 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ідентичних нуклеотидів або залишків амінокислоти, при порівнянні і вирівнюванні для максимальної відповідності, за даними вимірювання з застосуванням алгоритму порівняння послідовностей або візуальної перевірки. Ідентичність може бути присутньою на ділянці послідовностей завдовжки щонайменше близько 10, близько 20, близько 40-60 залишків, або будь-яке цілочисельне значення між ними, і може бути присутньою на ділянці довше 60-80 залишків, наприклад, щонайменше близько 90-100 залишків, і у деяких варіантах реалізації винаходу, послідовності є істотною мірою ідентичними по всій довжині порівнюваних послідовностей, наприклад, таких як кодуєча ділянка нуклеотидної послідовності.

[0098] «Консервативна заміна амінокислоти» являє собою таку, при якій залишок однієї амінокислоти замінюють залишком іншої амінокислоти з подібним бічним ланцюгом. Сімейства залишків амінокислот з подібними бічними ланцюгами визначені у цій галузі техніки, включаючи основні бічні ланцюги (наприклад, лізин, аргінін, гістидин), кислотні бічні ланцюги (наприклад, аспарагінова кислота, глютамінова кислота), незаряджені полярні бічні ланцюги (наприклад, гліцин, аспарагін, глютамін, серин, треонін, тирозин, цистеїн), неполярні бічні ланцюги (наприклад, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін, триптофан), бета-розгалужені бічні ланцюги (наприклад, треонін, валін, ізолейцин) і ароматичні бічні ланцюги (наприклад, тирозин, фенілаланін, триптофан, гістидин). Наприклад, заміна фенілаланіну тирозином являє собою консервативну заміну. У деяких варіантах реалізації винаходу, консервативні заміни в послідовностях поліпептидів і антитіл за винаходом не відмінюють зв'язування поліпептиду або антитіла, що містить послідовність амінокислот, з антигеном(ами), тобто, FOLR1, із яким зв'язується поліпептид або антитіло. Способи ідентифікації консервативних заміन нуклеотидів і амінокислот, що не відмінюють зв'язування з антигеном, добре відомі у цій галузі техніки (див., наприклад, Brummell et al., Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); і Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)).

[0099] Як використано в цьому документі та формулі винаходу, слова в однині означають також і множину, якщо з контексту очевидно не слідує інше.

[00100] Необхідно розуміти, що у всіх випадках, коли варіанти реалізації винаходу описані у цьому документі за допомогою виразу «що містить (включає)», також пропонуються інші аналогічні варіанти реалізації винаходу, описані в термінах «що складається з» та/або «що по суті складається з».

[00101] Термін «та/або», як використовується в цьому документі у таких фразях як «А та/або В», включає «А і В», «А або В» та «А» і «В». Крім того, термін «та/або», як використовується в таких фразях як «А, В та/або С» включає кожен з наступних варіантів: А, В і С; А, В або С; А або С; А або В; В або С; А і С; А і В; В і С; (тільки) А; (тільки) В; і (тільки) С.

II. FOLR1-зв'язуючі агенти

[00102] У способах, описаних у цьому документі, пропонуються способи введення послідовностей, які специфічно зв'язуються з FOLR1 («FOLR1-зв'язуючі агенти»). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти являють собою антитіла, імунокон'югати або поліпептиди. Послідовності амінокислот і нуклеотидів FOLR1 людини відомі в цій галузі техніки, а також наведені у цьому документі як представлені SEQ ID №: 1 і SEQ ID №: 2. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти можуть зв'язуватися з епітопом SEQ ID №: 1.

[00103] Приклади терапевтично ефективних антитіл анти-FOLR1 можуть бути знайдені в

Публікації заявки США № 2012/0009181, яка включена до цього документу шляхом посилання. Прикладом терапевтично ефективного антитіла анти-FOLR1 є huMov19 (M9346A). Поліпептиди SEQ ID №: 3-5 містять варіабельний домен важкого ланцюга huMov19 (M9346A) і варіабельний домен легкого ланцюга версії 1.00, варіабельний домен легкого ланцюга версії 1.60 huMov19, відповідно. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло huMov19 анти-FOLR1 містить варіабельний домен важкого ланцюга, представленої SEQ ID NO: 3, та варіабельний домен легкого ланцюга, представленої SEQ ID NO: 5 (версія 1,60 з huMov19). У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло huMov19 (M9346A) кодується плазмідами, депонованими 7 квітня 2010 року у відповідності до умов Будапештського договору в Американській колекції типових культур (ATCC), що знаходиться за адресою 10801 Університетський Бульвар, Манасас, Вірджинія 20110, під інвентарними номерами ATCC PTA-10772 і PTA-10773 або 10774. Приклади імунокон'югатів FOLR1, придатних для терапевтичних способів за винаходом, наведені нижче.

[00104] У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти являють собою гуманізовані антитілами або їх фрагменти зв'язування з антигеном. У деяких варіантах реалізації винаходу гуманізоване антитіло або фрагмент являє собою антитіло з модифікованою поверхнею або його фрагмент зв'язування з антигеном. В інших варіантах реалізації винаходу агент зв'язування з FOLR1 являє собою повністю людське антитіло або його фрагмент зв'язування з антигеном.

[00105] У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти викликають один або декілька з наступних ефектів: індують стабільне захворювання, пригнічують проліферацію пухлинних клітин, знижують туморогенність пухлини, зменшують частоту зустрічальності ракових стовбурових клітин у пухлині, пригнічують ріст пухлини, збільшують виживання, ініціюють загибель клітин пухлини, диференціюють туморогенні клітини до нетуморогенного стану або попереджають метастазування пухлинних клітин.

[00106] У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючий агент являє собою антитіло, що володіє властивістю викликати антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC).

[00107] У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти здатні зменшувати об'єм пухлини. Здатність FOLR1-зв'язуючого агента зменшувати об'єм пухлини можна оцінити, наприклад, шляхом вимірювання значення %T/C, що являє собою медіанний об'єм пухлини у лікованих суб'єктів, поділений на медіанний об'єм пухлини у контрольних суб'єктів. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югати або інші агенти, що специфічно зв'язуються з FOLR1 людини, ініціюють загибель клітин за допомогою цитотоксичного агента. Наприклад, у деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до людського антитіла FOLR1 кон'юговане з майтанзиноїдом, що активізується в клітинах пухлини, які експресують білок FOLR1, шляхом інтерналізації. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти здатні пригнічувати ріст пухлини. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти здатні пригнічувати ріст пухлини in vivo (наприклад, на мишачій моделі ксенотрансплантату та/або у людини з раком).

[00108] FOLR1-зв'язуючі молекули можуть бути антитілами або фрагментами зв'язування з антигеном, які специфічно зв'язуються з FOLR1, що містять CDR huMov19 (M9346A), який містить до чотирьох (тобто 0, 1, 2, 3 або 4) консервативних заміни амінокислот на CDR, наприклад, де антитіла або фрагменти не містять шести CDR мишачого Mov19 (тобто, SEQ ID №: 6-9, 16 і 12). Поліпептиди можуть містити один з індивідуальних варіабельних легких ланцюгів або варіабельних важких ланцюгів, описаних у цьому документі. Крім того, антитіла і поліпептиди можуть містити як варіабельний легкий ланцюг, так і варіабельний важкий ланцюг.

[00109] У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуюча молекула являє собою антитіло або фрагмент зв'язування з антигеном, що містить послідовності SEQ ID №: 6-10 і послідовність SEQ ID №: 12. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуюча молекула являє собою антитіло або фрагмент зв'язування з антигеном, що містить послідовності SEQ ID №: 6-9 і послідовності SEQ ID №: 11 і 12.

[00110] Додатково запропоновані поліпептиди, що включають поліпептид, який володіє щонайменше близько 90 % ідентичністю послідовностей із SEQ ID №: 3, SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5. У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид включає поліпептид, що володіє щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 96 %, щонайменше близько 97 %, щонайменше близько 98 %, або щонайменше близько 99 % ідентичністю послідовностей із SEQ ID №: 3, SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид включає (а) поліпептид, що володіє щонайменше близько 95 % ідентичністю послідовностей із SEQ ID №: 3, та/або (b) поліпептид, що володіє щонайменше близько 95 % ідентичністю послідовностей із SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5. У деяких варіантах реалізації

винаходу поліпептид включає (а) поліпептид, що містить послідовність амінокислот SEQ ID №: 3; та/або (b) поліпептид, що містить послідовність амінокислот SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5. У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид являє собою антитіло та/або поліпептид, що специфічно зв'язується з FOLR1. У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид являє собою мишаче, химерне або гуманізоване антитіло, яке специфічно зв'язується з FOLR1. У деяких варіантах реалізації винаходу поліпептид, що володіє певним відсотком ідентичності послідовностей із SEQ ID №: 3, SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5 відрізняється від SEQ ID №: 3, SEQ ID №: 4 або SEQ ID №: 5 тільки консервативними замінами амінокислот.

[00111] Поліпептиди можуть містити один з індивідуальних легких ланцюгів або важких ланцюгів, описаних у цьому документі. Антитіла і поліпептиди можуть містити як легкий ланцюг, так і важкий ланцюг.

[00112] Моноклональні антитіла можуть бути одержані із застосуванням способів гібридоми, таких як описані Kohler і Milstein (1975) Nature 256:495. У випадку застосування способу гібридоми, мишу, хом'яка або іншу придатну тварину-хазяїна імунізують, як викладено вище, щоб індукувати продукування лімфоцитами антитіл, які специфічно зв'язуватимуться з імунізуючим антигеном. Крім того, лімфоцити можуть бути імунізовані *in vitro*. Після імунізації, лімфоцити виділяють та здійснюють злиття з відповідною лінією клітин мієломи із застосуванням, наприклад, поліетиленгліколю, щоб одержати клітини гібридоми, які в подальшому можуть бути відокремлені від незлитих лімфоцитів і клітин мієломи. Гібридоми, що продукують моноклональні антитіла, специфічно спрямовані проти вибраного антигену, що визначається імунопреципітацією, імуноблотингом або аналізом зв'язування *in vitro* (наприклад, радіоімуноаналіз (RIA); твердофазним імуноферментним аналізом (ELISA)), далі можна розводити в культурі *in vitro* із застосуванням стандартних методів (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986) або *in vivo* як асцитні пухлини у тварини. Далі моноклональні антитіла можуть бути очищені з поживного середовища або асцитної рідини, як описано для поліклональних антитіл вище.

[00113] Як альтернатива, моноклональні антитіла можуть бути одержані із застосуванням методів рекомбінації ДНК, як описано у патенті США 4816567. Полінуклеотиди, що кодують моноклональне антитіло, виділяють із зрілих В-клітин або клітин гібридоми, наприклад, за допомогою ЗТ-ПЛР із застосуванням олігонуклеотидних праймерів, які специфічно ампліфікують гени, що кодують важкі і легкі ланцюги антитіла, і їх послідовність визначають за допомогою звичайних методик. Виділені полінуклеотиди, що кодують важкі і легкі ланцюги, далі клонують у відповідні вектори експресії таким чином, що після трансфекції клітин-хазяїв, таких як клітини *E. coli*, мавпячі клітини COS, клітини яєчника китайського хом'яка (CHO) або клітини мієломи, що самі по собі не продукують імуноглобулінового білка, моноклональні антитіла генеруються клітинами-хазяями. Крім того, рекомбінантні моноклональні антитіла або їх фрагменти від бажаних видів можуть бути виділені з бібліотек дисплея фагу, що експресують CDR бажаних видів, як було описано (McCafferty et al., 1990, Nature, 348:552-554; Clackson et al., 1991, Nature, 352:624-628; і Marks et al., 1991, J. Mol. Biol., 222:581-597).

[00114] Полінуклеотид(и), що кодує(ють) моноклональне антитіло, може бути додатково модифікований численними різноманітними способами із застосуванням технології рекомбінантної ДНК, щоб генерувати альтернативні антитіла. У деяких варіантах реалізації винаходу константні домени легких і важких ланцюгів, наприклад, мишачого моноклонального антитіла, можуть бути замінені 1) для таких ділянок, наприклад, людського антитіла, щоб генерувати химерне антитіло або 2) для неімуноглобулінового поліпептиду, щоб генерувати химерне антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу константні ділянки вкорочують або видаляють, щоб генерувати бажаний фрагмент моноклонального антитіла. Може застосовуватися сайт-спрямований мутагенез або мутагенез з високою щільністю варіабельної ділянки, щоб оптимізувати специфічність, афінність і т.п. моноклонального антитіла.

[00115] У деяких варіантах реалізації винаходу моноклональне антитіло людського анти-FOLR1 являє собою гуманізоване антитіло. У деяких варіантах реалізації винаходу гуманізоване антитіло являє собою антитіло з модифікованою поверхнею. У деяких варіантах реалізації винаходу такі антитіла застосовуються терапевтично, з метою зниження антигенності і відповідей у формі НАМА (людське антитіло проти миші) при введенні суб'єкту-людині. Гуманізовані антитіла можуть бути одержані із застосуванням різноманітних методів, відомих у цій галузі техніки. У деяких альтернативних варіантах реалізації винаходу антитіло анти-FOLR1 являє собою людське антитіло.

[00116] Людські антитіла можуть бути безпосередньо одержані із застосуванням різноманітних методів, відомих у цій галузі техніки. Можуть бути одержані іморталізовані В-лімфоцити людини, імунізовані *in vitro* або виділені від імунізованого індивідуума, які продукують

антитіло, спрямоване проти антигену-мішені (див., наприклад, Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer et al., 1991, *J. Immunol.*, 147 (1):86-95; і патент США 5750373). Крім того, людське антитіло може бути вибрано з бібліотеки фагу, де така бібліотека фагу експресує людські антитіла, як описано, наприклад, у Vaughan et al., 1996, *Nat. Biotech.*, 14:309-314, Sheets et al., 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 95:6157-6162, Hoogenboom and Winter, 1991, *J. Mol. Biol.*, 227:381, і Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.*, 222:581). Додатково, способи генерації і застосування фагових бібліотек антитіл описані у патентах США № 5969108, 6172197, 5885793, 6521404; 6544731; 6555313; 6582915; 6593081; 6300064; 6653068; 6706484; і 7264963; і Rothe et al., 2007, *J. Mol. Bio.*, doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018 (кожен з яких включений шляхом посилання в повному обсязі). Стратегії дозрівання афінності і стратегії перетасовування ланцюгів (Marks et al., 1992, *Bio/Technology* 10:779-783, включена шляхом посилання в повному обсязі) відомі у цій галузі техніки і можуть застосовуватися для генерації людських антитіл з високою афінністю.

[00117] Гуманізовані антитіла можуть бути одержані у трансгенних мишей, що несуть локус імуноглобуліну людини, які здатні після імунізації продукувати повний спектр людських антитіл за відсутності продукування ендogenous імуноглобуліну. Цей підхід описаний у патентах США 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; і 5661016.

[00118] Цей винахід також включає антитіла з подвійною специфічністю, що специфічно розпізнають FOLR1. Антитіла з подвійною специфічністю являють собою антитіла, що здатні специфічно розпізнавати і зв'язуватися щонайменше з двома різними епітопами. Різні епітопи можуть знаходитися в межах однієї і тієї ж молекули (наприклад, одного і того ж FOLR1) або на різних молекулах, таким чином, що обидва з них, наприклад, антитіла можуть специфічно розпізнавати і зв'язуватися з FOLR1, а також, наприклад, з 1) ефекторною молекулою на лейкоциті, такою як рецептор Т-клітин (наприклад CD3) або рецептор Fc (наприклад CD64, CD32 або CD16) або 2) цитотоксичним агентом, як детально описано нижче.

[00119] Поліпептиди за цим винаходом можуть бути рекомбінантними поліпептидами, природними поліпептидами або синтетичними поліпептидами, що містять антитіло анти-FOLR1 людини або його фрагмент.

[00120] Поліпептиди і аналоги можуть бути додатково модифіковані таким чином, щоб містити додаткові хімічні фрагменти, які в нормі не є частиною білка. Такі дериватизовані фрагменти можуть покращити розчинність, біологічний період напіввиведення або абсорбцію білка. Крім того, фрагменти можуть зменшити або виключити будь-які бажані побічні ефекти білків і т.п. Огляд таких фрагментів можна знайти у REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000).

[00121] Способи, відомі в цій галузі техніки для очищення антитіл та інших білків, додатково включають, наприклад, описані в Публікаціях патентів США № 2008/0312425, 2008/0177048 і 2009/0187005, кожна з яких, таким чином, включена в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

III. Імунокон'югати

[00122] Способи введення кон'югатів, що містять антитіла анти-FOLR1, фрагменти антитіл та їх функціональні еквіваленти, як розкрито в цьому документі, зв'язані або кон'юговані з лікарським засобом або проліками (також позначені в цьому документі як імунокон'югати) також описані у цьому документі. Придатні лікарські засоби або проліки відомі в цій галузі техніки. Лікарські засоби або проліки можуть бути цитотоксичними агентами. Цитотоксичний агент, використовуваний у цитотоксичному кон'югаті за цим винаходом, може бути будь-якою сполукою, що приводить до загибелі клітини або індукує загибель клітини або будь-яким чином зменшує життєздатність клітини, і включає, наприклад, майтанзиноїди і аналоги майтанзиноїдів. Інші придатні цитотоксичні агенти являють собою, наприклад, бензодіазепіни, таксоли, аналоги CC-1065 і CC-1065, дуокарміцини і аналоги дуокарміцину, енедіїни, такі як каліхеаміцини, доластатин і аналоги доластатину, включаючи ауристатини, похідні томаїміцину, похідні лептоміцину, метотрексат, цисплатин, карбоплатин, даунорубіцин, доксорубіцин, вінкрисдин, вінбластин, мелфалан, мітоміцин С, хлорамбуцил і морфолінодоксорубіцин.

[00123] Такі кон'югати можна одержати із застосуванням лінкерної групи для з'єднання лікарського засобу або проліків з антитілом або функціональним еквівалентом. Придатні лінкерні групи добре відомі в цій галузі техніки та включають, наприклад, дисульфідні групи, тіоетерні групи, кислото-лабільні групи, фотоллабільні групи, пептидазо-лабільні групи і естеразо-лабільні групи.

[00124] Лікарський засіб або проліки можуть, наприклад, бути з'єднаним з антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом за допомогою дисульфідного зв'язку. Лінкерна молекула або поперечно-зшиваючий агент містить реакційноздатну хімічну групу, яка може реагувати з

антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом. Реакційноздатні хімічні групи для реакції з агентом зв'язування з клітиною можуть бути N-сукцинімідильними естерами та N-сульфосукцинімідильними естерами. Додатково лінкерна молекула містить реакційноздатну хімічну групу, яка може бути дитіопіридилльною групою і може реагувати з лікарським засобом з утворенням дисульфідного зв'язку. Лінкерні молекули включають, наприклад, N-сукцинімідил-3-(2-піридилдитіо)пропіонат (SPDP) (див., наприклад, Carlsson et al., Biochem. J., 173: 723-737 (1978)), N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)бутаноат (SPDB) (див., наприклад, патент США № 4563304), N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)-2-сульфобутаноат (сульфо-SPDB) (див. Публікацію США № 20090274713), N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)пентаноат (SPP) (див., наприклад, реєстраційний номер CAS 341498-08-6), 2-імінотіолан або ацетилбурштиновий ангідрид. Наприклад, антитіло або агент зв'язування з клітиною може бути модифіковане за допомогою поперечно-зшиваючих реагентів, і одержане в такий спосіб антитіло або агент зв'язування з клітиною, що містять вільні або захищені тіольні групи, далі вводять в реакцію з дисульфід- або тіол-вмісним майданзином для одержання кон'югату. Кон'югат може бути очищений хроматографією, включаючи, але не обмежуючись цим, ВЕРХ, ексклюзійну, адсорбційну, іонообмінну і афінним захопленням, діалізом або фільтрацією з тангенціальним потоком.

[00125] В іншому аспекті цього винаходу антитіло анти-FOLR1 зв'язане із цитотоксичним лікарським засобом за допомогою дисульфідного зв'язку і поліетиленгліколевого спейсера для збільшення активності, розчинності або ефективності імунокон'югату. Такі розщеплювані гідрофільні лінкери описані у WO2009/0134976. Додаткова перевага такого дизайну лінкера полягає у бажаному високому співвідношенні мономера і мінімальної агрегації кон'югату антитіла-лікарського засобу. У цьому аспекті конкретно включені кон'югати агентів зв'язування з клітиною і лікарських засобів, сполучених за допомогою дисульфідної групи (-S-S-), що несе поліетиленгліколевий спейсер $((\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n=1-14})$ з вузьким інтервалом навантаження лікарським засобом 2-8, що описані як демонструючи високу біологічну активність відносно ракових клітин і мають бажані біохімічні властивості високого виходу кон'югату та високого співвідношення мономера з мінімальною агрегацією білка.

[00126] Додатково можна одержати кон'югат антитіла-майданзиноїду з нерозщеплюваними лінкерами. Такі зшиваючі агенти описані в цій галузі техніки (див. Публікацію США № 20050169933) і включають, але не обмежуючись цим, N-сукцинімідил-4-(малеїнімідометил)циклогексанкарбоксилат (SMCC). У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло модифікують за допомогою поперечно-зшиваючих реагентів, таких як сукцинімідил-4-(N-малеїнімідометил)-циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), сульфо-SMCC, maleimidebenzoil-N-гідроксисукцинімідний естер (MBS), сульфо-MBS або сукцинімідил-йодацетат, як описано в літературі, щоб ввести 1-10 реакційноздатних груп (Yoshitake et al, Eur. J. Biochem., 101:395-399 (1979); Hashida et al, J. Applied Biochem., 56-63 (1984); і Liu et al, Biochem., 18:690-697 (1979)). Далі модифіковане антитіло вводять в реакцію з тіол-вмісним похідним майданзиноїду, щоб одержати кон'югат. Кон'югат може бути очищений гелем-фільтрацією крізь колонку Sephadex G25 або діалізом або фільтрацією з тангенціальним потоком. Модифіковані антитіла обробляють тіол-вмісним майданзином (1-2 молярних еквіваленти/малеїнімідогрупу) і кон'югат антитіла-майданзиноїду очищують гелем-фільтрацією крізь колонку Sephadex G-25, хроматографією на керамічній гідроксипатитній колонці, діалізом або фільтрацією з тангенціальним потоком або комбінацією таких способів. Звичайно, в середньому з антитілом зв'язано 1-10 майданзиноїдів. Один із способів полягає у модифікації антитіл сукцинімідил-4-(N-малеїнімідометил)-циклогексан-1-карбоксилатом (SMCC), щоб ввести maleimideгрупи, з подальшим введенням модифікованого антитіла в реакцію з тіол-вмісним майданзином, щоб одержати тіоестер-зв'язаний кон'югат. Знову утворюються кон'югати, що містять 1-10 молекул лікарського засобу на антитіло. Кон'югати майданзиноїдів і антитіл, фрагментів антитіл та інших білків одержують таким же чином.

[00127] В іншому аспекті винаходу, антитіло анти-FOLR1 зв'язане з лікарським засобом за допомогою нерозщеплюваного зв'язку через проміжний ПЕГ спейсер. Придатні поперечно-зшиваючі реагенти, що містять гідрофільні ланцюги ПЕГ, які утворюють лінкери між лікарським засобом і антитілом анти-FOLR1 або фрагментом, також добре відомі в цій галузі техніки або є комерційно доступними (наприклад від Quanta Biodesign, Пауелл, Огайо). Крім того, придатні ПЕГ-вмісні зшиваючі лінкери можуть бути синтезовані власне з комерційно доступних ПЕГ із застосуванням стандартних методів хімічного синтезу відомих фахівцю в цій галузі техніки. Лікарські засоби можуть бути введені в реакцію з ПЕГ-вмісними біфункціональними зшиваючими лінкерами, з одержанням сполук наступної формули, $Z-X_1-(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-Y_p-D$, способами, детально описаними в Публікації патенту США 20090274713 і WO2009/0134976, які далі можуть бути введені в реакцію з агентом зв'язування з клітиною, щоб одержати кон'югат.

Як альтернатива, зв'язування з клітиною може бути модифіковане за допомогою біфункціонального ПЕГ-зшиваючого лінкера, щоб ввести групу, здатну реагувати з тіолом (таку як малеїнімід або галогенацетамід), яку далі можна обробити тіол-вмісним майтанзиноїдом, щоб одержати кон'югат. У іншому способі зв'язування з клітиною може бути модифіковане за допомогою біфункціонального ПЕГ-зшиваючого лінкера, щоб ввести тіольний фрагмент, який далі можна обробити майтанзиноїдом, здатним реагувати з тіолом (таким як майтанзиноїд, що несе малеїнімід або галогенацетамід), щоб одержати кон'югат.

[00128] Приклади підходящих ПЕГ-вмісних лінкерів включають лінкери, що містять фрагмент N-сукцинімідильного естеру або N-сульфосукцинімідильного естеру для реакції з антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом, а також фрагмент на базі малеїнімідо або галогенацетила для реакції із сполукою. ПЕГ спейсер може бути введений до будь-якого зшиваючого лінкера, відомого в цій галузі техніки, способами, описаними в цьому документі.

[00129] У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер являє собою лінкер, який містить щонайменше одну заряджену групу, як описано, наприклад, в Публікації патенту США № 2012/0282282, вміст якої включено в цей документ шляхом посилання в повному обсязі. У деяких варіантах реалізації винаходу заряджені або про-заряджені зшиваючі лінкери являють собою лінкери, що містять сульфонатні, фосфатні, карбоксильні або четвертинні амінні замісники, які істотною мірою збільшують розчинність модифікованого агента зв'язування з клітиною і кон'югатів агента зв'язування з клітиною-лікарського засобу, особливо для кон'югатів моноклонального антитіла-лікарського засобу із 2-20 зв'язаними молекулами лікарського засобу/антитіла. Кон'югати одержують на базі лінкерів, що містять про-заряджений фрагмент, який дає один або декілька заряджених фрагментів після метаболізації кон'югата у клітині. У деяких варіантах реалізації винаходу лінкер вибраний з групи, що складається з: N-сукцинімідил 4-(2-піридилдитіо)-2-сульфопентаноату (сульфо-SPP) і N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)-2-сульфобутаноату (сульфо-SPDB).

[00130] Багато з лінкерів, розкритих у цьому документі, детально описано в Публікаціях патентів США № 2005/0169933, 2009/0274713 і 2012/0282282, і в WO2009/0134976; вміст яких включений в цей документ в повному обсязі шляхом посилання.

[00131] Цей винахід включає аспекти, в яких від близько 2 до близько 8 молекул лікарського засобу («навантаження лікарським засобом»), наприклад, майтанзиноїду, зв'язані з антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом. «Навантаження лікарським засобом», як використовується в цьому документі, означає кількість молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїду), які можуть бути приєднані до агента зв'язування з клітиною (наприклад, антитіла анти-FOLR1 або його фрагменту). В одному аспекті кількість молекул лікарського засобу, які можуть бути приєднані до агента зв'язування з клітиною, може в середньому становити від близько 2 до близько 8 (наприклад, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1). Можна застосовувати N2'-дезацетил-N2'-(3-меркапто-1-оксопропіл)-майтанзин (DM1) і N2'-дезацетил-N2'-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтанзин (DM4).

[00132] Таким чином, в одному аспекті імунокон'югат містить 1 мایتанзиноїд на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 2 мایتанзиноїди на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 3 мایتанзиноїди на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 4 мایتанзиноїди на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 5 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 6 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 7 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить 8 мایتанзиноїдів на антитіло.

[00133] В одному аспекті імунокон'югат містить від близько 1 до близько 8 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить від близько 2 до близько 7 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить від близько 2 до близько 6 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить від близько 2 до близько 5 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить від близько 3 до близько 5 мایتанзиноїдів на антитіло. В іншому аспекті імунокон'югат містить від близько 3 до близько 4 мایتанзиноїдів на антитіло.

[00134] В одному аспекті композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 2 до близько 8 (наприклад, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1) приєднаних молекул лікарського засобу (наприклад, мایتанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 1 до

близько 8 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 2 до близько 7 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті, композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 2 до близько 6 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті, композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 2 до близько 5 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті, композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 3 до близько 5 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті, композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому від близько 3 до близько 4 молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло.

[00135] В одному аспекті композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому близько $2 \pm 0,5$, близько $3 \pm 0,5$, близько $4 \pm 0,5$, близько $5 \pm 0,5$, близько $6 \pm 0,5$, близько $7 \pm 0,5$ або близько $8 \pm 0,5$ приєднаних молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло. В одному аспекті композиція, що містить імунокон'югати, містить в середньому близько $3,5 \pm 0,5$ молекул лікарського засобу (наприклад, майтанзиноїдів) на антитіло.

[00136] Антитіло анти-FOLR1 або його фрагмент можуть бути модифіковані введенням в реакцію біфункціонального поперечно-зшиваючого реагенту з антитілом анти-FOLR1 або його фрагментом, забезпечуючи таким чином ковалентне приєднання молекули лінкера до антитіла анти-FOLR1 або його фрагменту. Як використано в цьому документі, «біфункціональний поперечно-зшиваючий реагент» являє собою будь-який хімічний фрагмент, який ковалентно зв'язує агент зв'язування з клітиною та лікарський засіб, такий як лікарські засоби, описані у цьому документі. В іншому способі частина лінкерного фрагмента надається лікарським засобом. У такому випадку, лікарський засіб містить лінкерний фрагмент, що є частиною більшої молекули лінкера, використовуваної для з'єднання агента зв'язування з клітиною з лікарським засобом. Наприклад, для одержання майтанзиноїду DM1, бічний ланцюг в гідроксильній групі C-3 майтанзину модифікують таким чином, щоб він містив вільну сульфгідрильну групу (SH). Ця тіольована форма майтанзину може бути введена в реакцію з модифікованим агентом зв'язування з клітиною, з одержанням кон'югату. Таким чином, відбувається збирання кінцевого лінкера із двох компонентів, один з яких надає поперечно-зшиваючий реагент, тоді як інший надається бічним ланцюгом DM1.

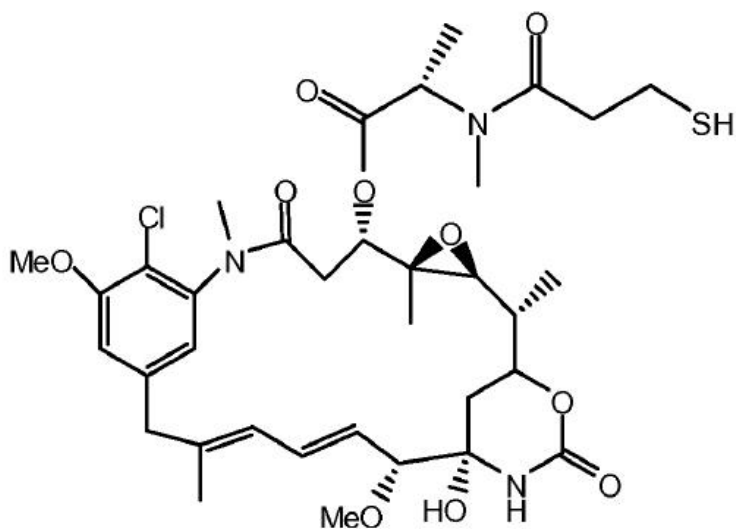
[00137] Крім того, молекули лікарського засобу можуть бути зв'язані з молекулами антитіла за допомогою проміжної молекули носія, такого як альбумін сироватки.

[00138] Як використано в цьому документі, вираз «зв'язаний з агентом зв'язування з клітиною» або «зв'язаний з антитілом анти-FOLR1 або фрагментом» означає молекулу кон'югату, яка містить щонайменше одне похідне лікарського засобу, зв'язане з агентом зв'язування з клітиною антитілом анти-FOLR1 або фрагментом через придатну лінкерну групу, або його прекурсор. Наведені як приклад лінкерні групи являють собою SPDB або сульфоспдб.

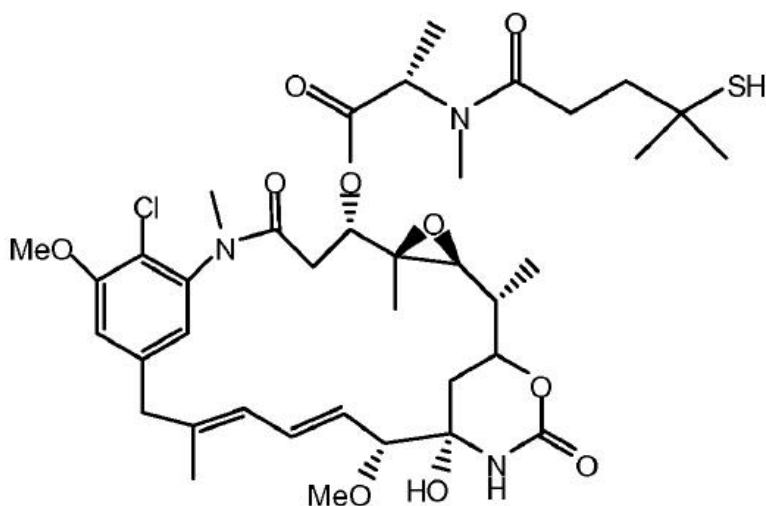
[00139] У деяких варіантах реалізації винаходу цитотоксичні агенти, придатні у відповідності до цього винаходу, являють собою майтанзиноїди і аналоги майтанзиноїдів. Приклади придатних майтанзиноїдів включають естери майтанзинолу і аналогів майтанзинолу. Включені будь-які лікарські засоби, що пригнічують утворення мікротрубочок і які є високою мірою токсичними для клітин ссавців, як майтанзинол і аналоги майтанзинолу.

[00140] Приклади придатних естерів майтанзинолу включають такі, що містять модифіковане ароматичне кільце і такі, що містять модифікації в інших положеннях. Такі придатні майтанзиноїди розкриті у патентах США № 4424219; 4256746; 4294757; 4307016; 4313946; 4315929; 4331598; 4361650; 4362663; 4364866; 4450254; 4322348; 4371533; 5208020; 5416064; 5475092; 5585499; 5846545; 6333410; 7276497 і 7473796.

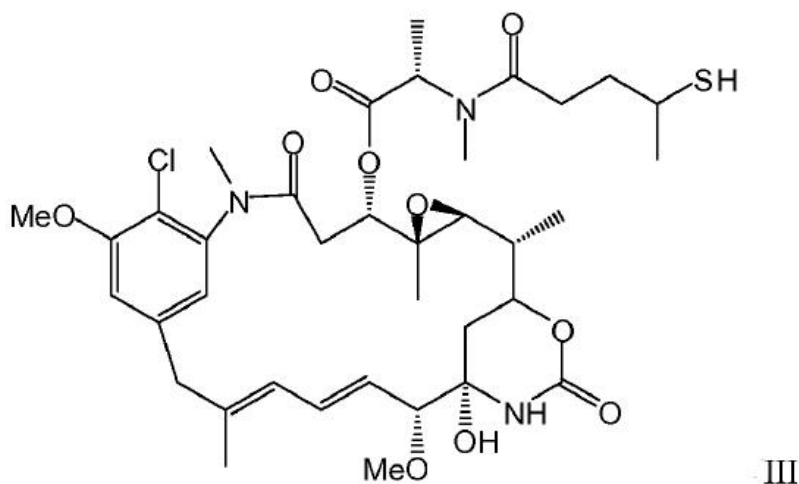
[00141] У певному варіанті реалізації винаходу в імунокон'югатах за винаходом застосовують тіол-вмісний майтанзиноїд (DM1), формально названий N^{2'}-дезацетил-N^{2'}-(3-меркапто-1-оксопропіл)-майтанином, як цитотоксичний агент. DM1 представлений наступною структурною формулою (I):



5 [00142] В іншому варіанті реалізації винаходу у кон'югатах за цим винаходом застосовують тіол-вмісний майтанзиноїд, N^2 -деацетил- $N^{2'}$ (4-метил-4-меркапто-1-оксопентил)-майтанзин (наприклад, DM4), як цитотоксичний агент. DM4 представлений наступною структурною формулою (II):



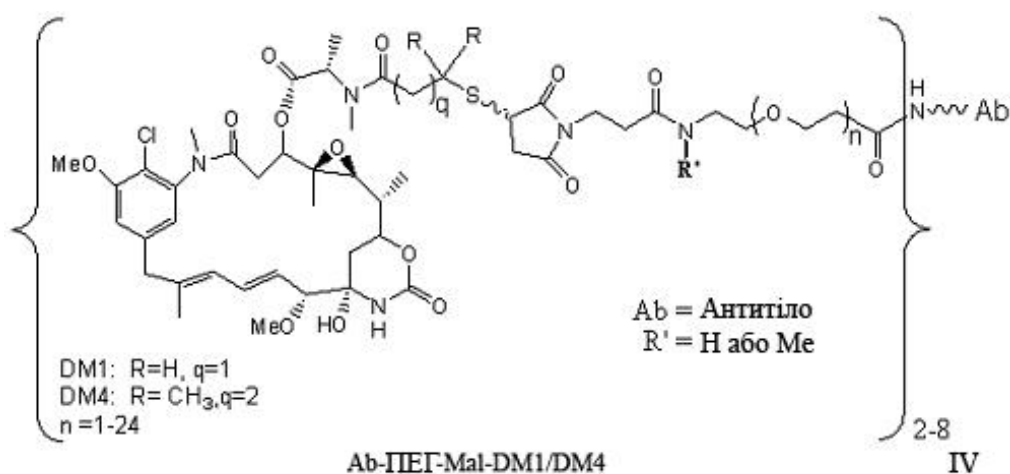
10 [00143] Інший майтанзиноїд, що містить бічний ланцюг, який містить стерично утриманий тіольний зв'язок, являє собою N^2 -деацетил- $N^{2'}$ (4-меркапто-1-оксопентил)-майтанзин (названий DM3), представлений наступною структурною формулою (III):



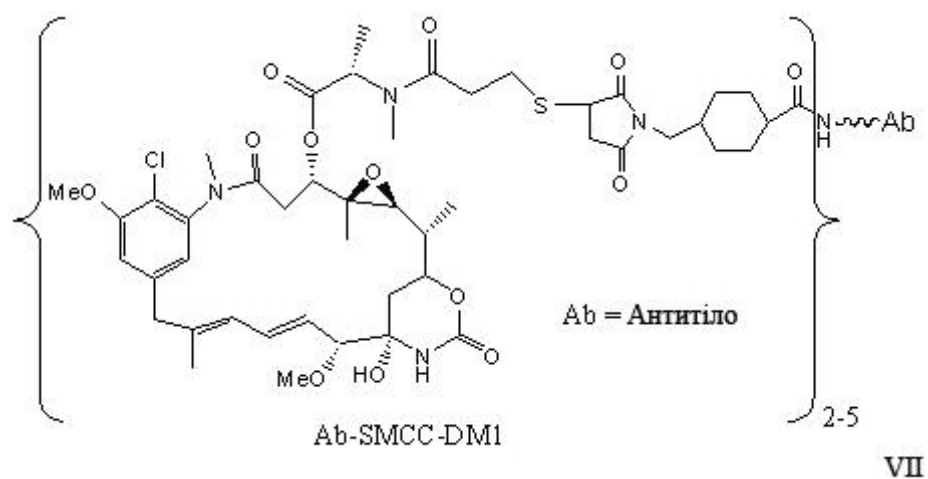
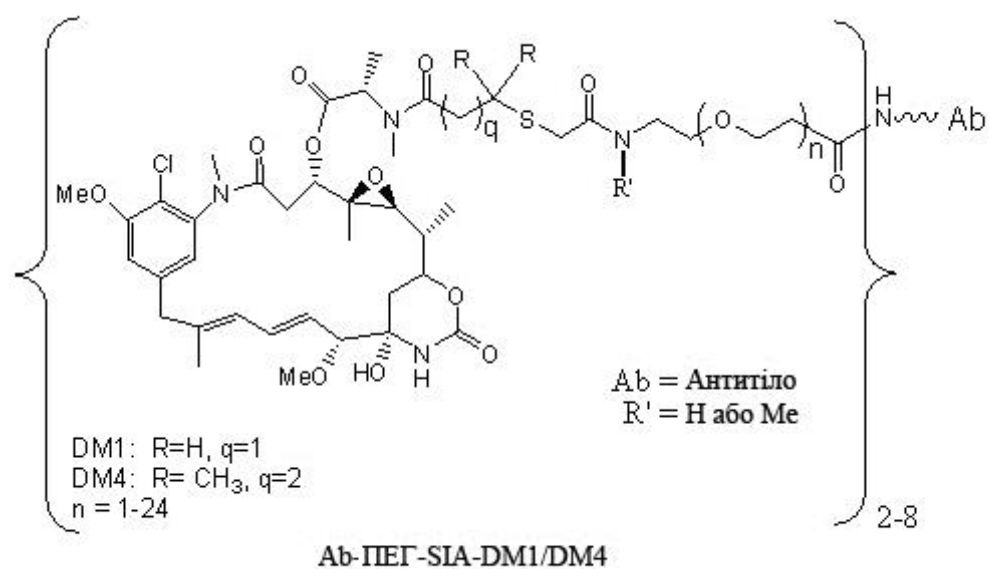
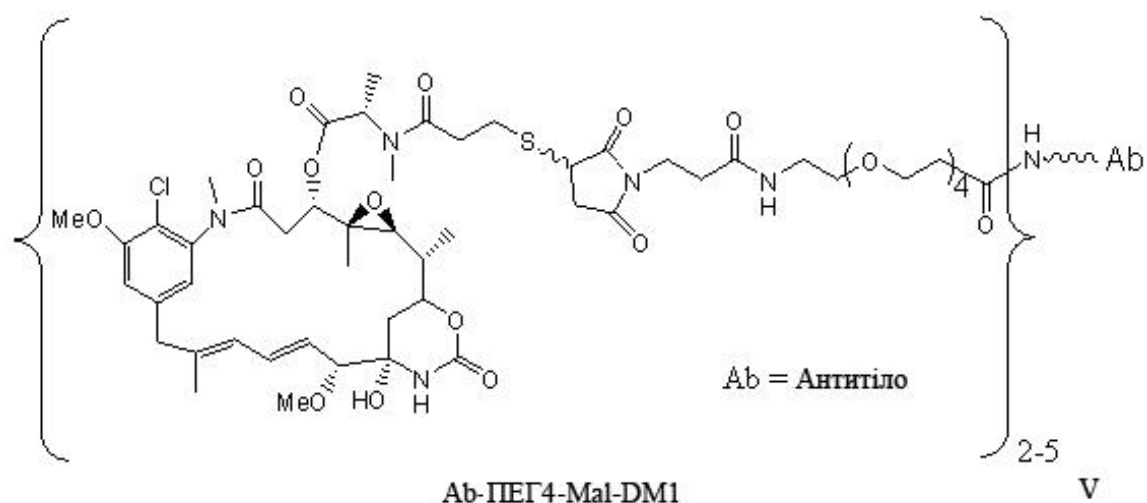
[00144] Кожен з майтанзиноїдів, розкритих у патентах США № 5208020 і 7276497, додатково може застосовуватися в кон'югаті за цим винаходом. З урахуванням цього, повне розкриття 5 5208020 і 7276697 включене в цей документ шляхом посилання.

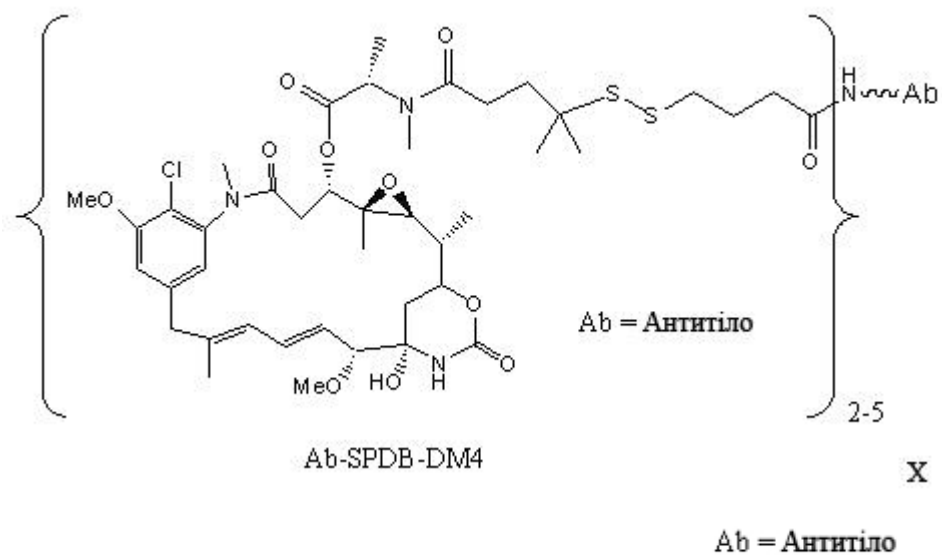
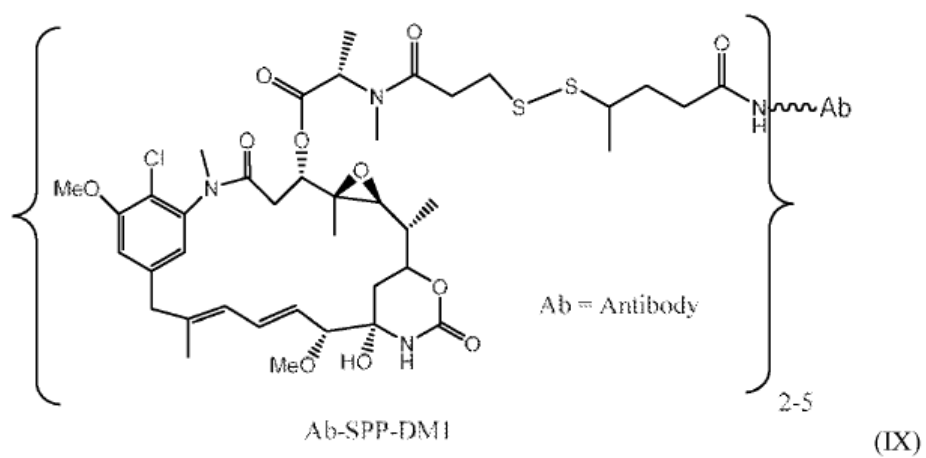
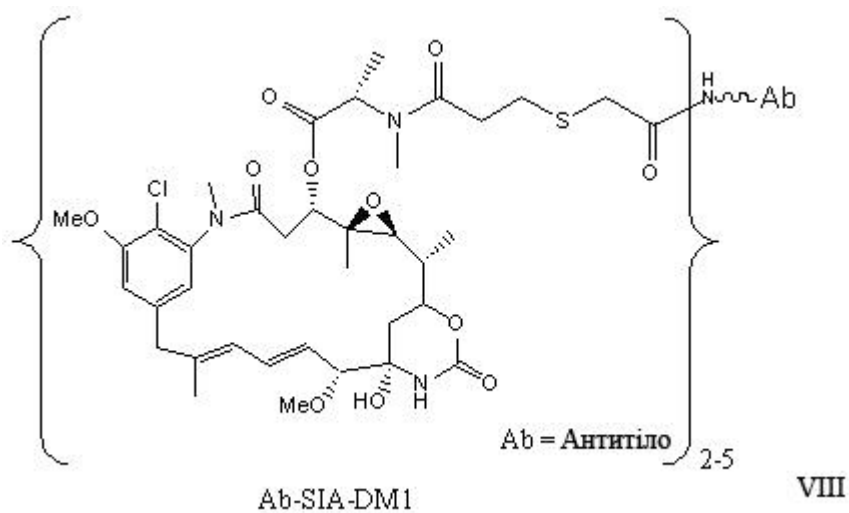
[00145] Численні положення на майтанзиноїдах можуть служити положенням хімічного зв'язку з лінкерним фрагментом. Наприклад, положення С-3, що містить гідроксильну групу, положення С-14, модифіковане гідроксиметилом, положення С-15, модифіковане гідрокси, та положення С-20, що містить гідроксигрупу, можуть бути корисні. У деяких варіантах реалізації 10 винаходу положення С-3 служить положенням хімічного зв'язку з лінкерним фрагментом, та у деяких конкретних варіантах реалізації винаходу положення С-3 майтанзиноїду служить положенням хімічного зв'язку з лінкерним фрагментом.

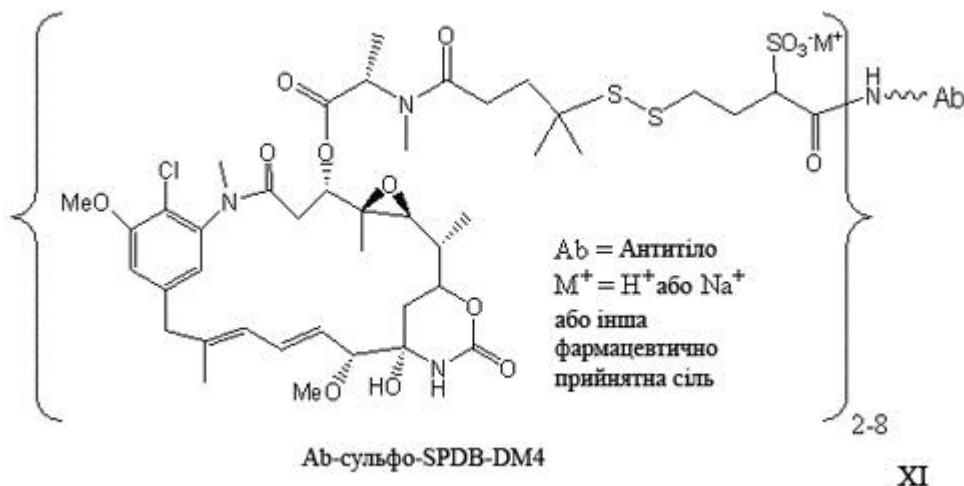
[00146] Структурне представлення деяких кон'югатів наведено нижче:



15







[00147] Крім того, до цього винаходу включені будь-які стереоізмери та їх суміші для будь-яких сполук або кон'югатів, представлених будь-якою із структур вище.

[00148] Декілька описів одержання таких кон'югатів антитіла-майтанзиноїду наведені у патентах США № 6333410, 6441163, 6716821 і 7368565, кожен з яких включений до цього документу в повному обсязі.

[00149] Загалом, розчин антитіла у водному буфері може бути інкубований з молярним надлишком мایتанзиноїдів, що містять дисульфідний фрагмент, який несе реакційноздатну групу. Реакційну суміш можна погасити додаванням надлишку аміну (такого як етаноламін, таурин і т.п.). Далі кон'югат мایتанзиноїду-антитіла може бути очищений гель-фільтрацією.

[00150] Кількість молекул мایتанзиноїду, зв'язаних із молекулою антитіла, може бути визначена спектрофотометричним визначенням співвідношення оптичної густини на довжині хвилі 252 нм і 280 нм. Середня кількість молекул мایتанзиноїду/антитіло може становити, наприклад, 1-10 або 2-5. Середня кількість молекул мایتанзиноїду/антитіло може становити, наприклад, від близько 3 до близько 4. Середня кількість молекул мایتанзиноїду/антитіло може становити близько 3,5.

[00151] Кон'югати антитіл з мایتанзиноїдом або іншими лікарськими засобами можуть бути оцінені щодо їх здатності пригнічувати проліферацію різноманітних небажаних клітинних ліній *in vitro*. Наприклад, клітинні лінії, такі як лінія клітин лімфоми людини Дауді і клітинна лінія лімфоми людини Ramos можуть з легкістю бути застосовані для оцінки цитотоксичності таких сполук. Клітини, що підлягають оцінці, можуть бути піддані дії сполук протягом 4-5 днів, та фракції клітин, що вижили, виміряні в ході прямих аналізів відомими способами. Далі значення IC_{50} можуть бути обчислені на базі результатів аналізу.

[00152] Імунокон'югати можуть, у відповідності до деяких варіантів реалізації винаходу, описаних у цьому документі, інтерналізуватися клітинами. Таким чином, імунокон'югат може здійснювати терапевтичну дію, якщо він захоплений, або інтерналізований, FOLR1-експресуючою клітиною. У деяких конкретних варіантах реалізації винаходу імунокон'югат містить антитіло, фрагмент антитіла або поліпептид, сполучений з цитотоксичним агентом за допомогою розщеплюваного лінкера, при цьому цитотоксичний агент відщеплюється від антитіла, фрагмента антитіла або поліпептиду після інтерналізації FOLR1-експресуючою клітиною.

[00153] У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югати здатні зменшувати об'єм пухлини. Наприклад, у деяких варіантах реалізації винаходу лікування імунокон'югатом приводить до значення %T/C, яке становить менш ніж близько 50 %, менш ніж близько 45 %, менш ніж близько 40 %, менш ніж близько 35 %, менш ніж близько 30 %, менш ніж близько 25 %, менш ніж близько 20 %, менш ніж близько 15 %, менш ніж близько 10 % або менш ніж близько 5 %. У деяких конкретних варіантах реалізації винаходу імунокон'югати можуть зменшувати розмір пухлини на моделі ксенотрансплантату KB, OVCAR-3, IGROV-1 та/або OV-90. У деяких варіантах реалізації винаходу імунокон'югати здатні пригнічувати метастази.

III. Способи введення FOLR1-зв'язуючих агентів

[00154] FOLR1-зв'язуючі агенти (зокрема антитіла, імунокон'югати і поліпептиди) за винаходом придатні для різних сфер застосування, зокрема, але не обмежуючись цим, терапевтичних способів лікування, таких як лікування раку. У деяких варіантах реалізації

винаходу агенти придатні для пригнічення росту пухлини, індукції диференціації, пригнічення метастазів, зменшення об'єму пухлини та/або зменшення туморигенності пухлини. Способи застосування можуть бути способами *in vivo*.

[illegible]

реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMGN853) вводять близько 6,6 мг/кг, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMGN853) вводять близько 6,7 мг/кг, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMGN853) вводять близько 6,8 мг/кг, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMGN853) вводять близько 6,9 мг/кг, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMGN853) вводять близько 7,0 мг/кг, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу кілограми маси тіла приводять до AIBW (ADJ).

[00156] Крім того, FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в конкретному діапазоні доз. Наприклад, FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити від близько чотирьох разів на тиждень до близько 1 разу на чотири тижні. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти вводять 1 раз на три тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти вводять близько 1 разу на два з половиною тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти вводять близько 1 разу на два тижні. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти вводять близько 1 разу на десять днів. У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти вводять близько 1 разу на тиждень.

[00157] FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в циклі тривалістю близько 3 тижнів (тобто близько 21 дня). Наприклад, FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити двічі протягом близько 3 тижнів. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в дні близько 1 і 8 21-денного циклу. В інших варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити три рази протягом близько 3 тижнів. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в дні близько 1, 8 і 15 21-денного циклу.

[00158] FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в циклі тривалістю близько 4 тижнів (тобто близько 28 днів). Наприклад, FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити три рази на протязі близько 4 тижнів. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти можна вводити в дні близько 1, 8 та 15 28-денного циклу.

[illegible]

[illegible]

[00160] У відповідності до способів, описаних у цьому документі, FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) можна вводити в дозі від близько 0,15 мг/кг до близько 7 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кг маси тіла приводять до ідеальної маси тіла (IBW), сухої маси тіла (LBW), або скоригованої ідеальної маси тіла (ADJ або AIBW). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) вводять у дозі від близько 3,0 мг/кг до близько 6,0 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) вводять у дозі від близько 3,3 мг/кг до близько 6,0 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) вводять у дозі близько 0,15 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) вводять близько 0,5 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кілограми маси тіла приводять до IBW, LBW або AIBW (ADJ). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючі агенти (наприклад, IMG853) вводять близько 1,0 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму, при цьому кілограми

[illegible]

[00163] У деяких варіантах реалізації винаходу захворювання, яке лікують FOLR1-зв'язуючим агентом або антагоністом (наприклад, антитілом анти-FOLR1), являє собою рак. У деяких варіантах реалізації винаходу рак характеризується експресуючими FOLR1 клітинами, з якими зв'язується FOLR1-зв'язуючий агент (наприклад, антитіло). У деяких варіантах реалізації

5 винаходу пухлина надмірно експресує людський FOLR1.

[00164] У цьому винаході пропонуються способи лікування раку, що включають введення терапевтично ефективної кількості FOLR1-зв'язуючого агента суб'єкту (наприклад, суб'єкту, який потребує лікування). Види раку, які можна лікувати способами, включеними до винаходу, включають, але не обмежуючись цим, новоутворення, пухлини, метастази або будь-яке

10 захворювання або розлад, що характеризується неконтрольованим ростом клітин. Рак може бути первинним або метастатичним раком. Конкретні приклади видів раку, які можна лікувати способами, включеними до винаходу, включають, але не обмежуючись цим, рак яєчника, рак легені, рак ободової і прямої кишки, рак підшлункової залози, рак печінки, рак молочної залози, рак мозку, рак нирки, рак передміхурової залози, рак шлунково-кишкового тракту, меланому, рак шийки матки, рак сечового міхура, гліобластому та рак голови та шиї. У деяких варіантах

15 реалізації винаходу рак являє собою рак яєчника. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак легені. У деяких випадках реалізації винаходу рак являє собою мілкоклітинний рак легені. У деяких випадках реалізації винаходу немілкоклітинний рак легені являє собою аденокарциному легкого.

[00165] У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, який експресує FOLR1 (поліпептид або нуклеїнові кислоти). У деяких варіантах реалізації винаходу FOLR1-зв'язуючий агент вводять пацієнту з підвищеним рівнем експресії FOLR1, наприклад, як описано в опублікованій заявці США № 2012/0282175 або Міжнародної опублікованій заявці WO 2012/135675, обидві з яких включені в цей документ шляхом посилання в повному обсязі. Таким

20 чином, у деяких варіантах реалізації винаходу експресію FOLR1 вимірюють імуногістохімічно (IHC) з отриманням балів інтенсивності забарвлення та/або балів однорідності забарвлення в порівнянні з контролем (наприклад, відкаліброваним контролем), що демонструє певну кількість балів (наприклад, бал інтенсивності 3 привласнюють досліджуваному зразку, якщо інтенсивність порівняна з рівнем 3 відкаліброваного контролю, або інтенсивність 2

30 привласнюють досліджуваному зразку, якщо інтенсивність порівняна з рівнем 2 відкаліброваного контролю). Однорідність забарвлення, яка є неоднорідним або однорідним, також вказує на підвищену експресію FOLR1. Бали інтенсивності забарвлення і однорідності забарвлення можуть застосовуватися окремо або в комбінації (наприклад, 2 гомо, 2 гетеро, 3 гомо, 3 гетеро і т.п.). В іншому прикладі, підвищення експресії FOLR1 може бути визначено виявленням збільшення щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази або щонайменше в 5 разів) відносно контрольних значень (наприклад, рівня експресії в тканини або клітині суб'єкта, у якого рак відсутній або присутній рак, при якому значення FOLR1 не підвищуються).

[00166] У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, який експресує FOLR1 на рівні 1 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, який експресує FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак, який експресує FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак легені, який експресує FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак легені, який експресує FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак яєчника, який експресує FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак яєчника, який експресує FOLR1 на рівні 3 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак ендометрію, який експресує FOLR1 на рівні 1 гетеро або вище за даними IHC. У деяких варіантах реалізації винаходу рак являє собою рак ендометрію, який експресує FOLR1 на рівні 2 гетеро або вище за даними IHC.

[00167] У деяких варіантах реалізації винаходу спосіб пригнічення росту пухлини включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості FOLR1-зв'язуючого агента. У деяких варіантах реалізації винаходу суб'єкт являє собою людину. У деяких варіантах реалізації винаходу у суб'єкта присутня пухлина або пухлина видалена.

[00168] Крім того, в цьому винаході пропонується спосіб зменшення туморогенності пухлини у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості FOLR1-зв'язуючого агента. У деяких варіантах реалізації винаходу пухлина містить ракові стовбурові клітини. У деяких варіантах реалізації винаходу зустрічальність ракових стовбурових клітин у пухлині зменшують шляхом введення агента.

[00169] У цьому винаході додатково пропонуються фармацевтичні композиції, що містять

один або кілька FOLR1-зв'язуючих агентів, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичні композиції додатково містять фармацевтично прийнятний носій. Такі фармацевтичні композиції знаходять застосування для пригнічення росту пухлини та лікування раку у пацієнтів - людей.

5 [00170] У деяких варіантах реалізації винаходу препарати готують для зберігання та застосування, об'єднуючи очищене антитіло або агент за цим винаходом з фармацевтично прийнятним носієм (наприклад, носій, допоміжна речовина) (Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition Mack Publishing, 2000). Відповідні фармацевтично прийнятні носії включають, але не обмежуючись цим, нетоксичні буферні речовини, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; солі, такі як натрію хлорид; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (наприклад, октадецилдиметилбензил амонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид; бензетонію хлорид; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен; катехол; резорцінол; циклогексанол; 3-пентанол; і м-крезол); низькомолекулярні поліпептиди (наприклад, менш ніж 15 близько 10 залишків амінокислот); білки, такі як альбумін сироватки, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; вуглеводи, такі як моносахариди, дисахариди, глюкоза, маноза або декстрини; хелатні агенти, такі як ЕДТА; цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, комплекси Zn-білка); та неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN або поліетиленгліколь (ПЕГ).

[00171] Фармацевтичні композиції, описані у цьому документі, можна вводити будь-якою кількістю способів, для місцевого або системного лікування. Застосування може бути місцевим (наприклад, на слизові оболонки, включаючи вагінальне та ректальне введення), наприклад, 25 трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини та порошки; легенеvim (наприклад, інгаляцією або інсуфляцією порошоків або аерозолів, зокрема, за допомогою небулайзера; інтратрахеально, інтраназально, епідермально та трансдермально); пероральним; або парентеральним, включаючи внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньоочеревинну або внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; або інтракраніальним (наприклад, інтратекальним або внутрішньошлуночковим) введенням. У деяких конкретних варіантах реалізації винаходу введення здійснюють внутрішньовенно.

[00172] Антитіло або імунокон'югат може бути об'єднане у фармацевтичному комбінованому препараті або схемі введення, у формі комбінованої терапії, з другою сполукою. У деяких 35 варіантах реалізації винаходу друга сполука являє собою стероїд. У деяких варіантах реалізації винаходу способи включають введення стероїду та імунокон'югату, що приводить до зменшення головного болю, в порівнянні з введенням тільки імунокон'югату.

[00173] Стероїд можна вводити одночасно з імунокон'югатом, до введення імунокон'югату та/або після введення імунокон'югату. У деяких варіантах реалізації винаходу стероїд вводять в 40 межах близько тижня, близько п'яти днів, близько трьох днів, близько двох днів або близько одного дня або за 24 години до введення імунокон'югату. У деяких варіантах реалізації винаходу стероїд вводять в межах одного дня від введення імунокон'югату. У деяких варіантах реалізації винаходу стероїд вводять декілька разів. У деяких варіантах реалізації винаходу стероїд вводять від близько одного дня до введення імунокон'югату і того ж дня, що і імунокон'югат. Стероїд можна вводити будь-якою кількістю способів, включаючи, наприклад, 45 місцеве застосування, легенеve, пероральне, парентеральне або інтракраніальне введення. У деяких варіантах реалізації винаходу введення здійснюють перорально. У деяких варіантах реалізації винаходу введення здійснюють внутрішньовенно. У деяких варіантах реалізації винаходу введення здійснюють як перорально, так і внутрішньовенно.

50 [00174] Додатково, антитіло або імунокон'югат може бути об'єднане у фармацевтичному комбінованому препараті або схемі введення, у формі комбінованої терапії, з анальгетиком або іншими терапевтичними засобами, які попереджають або лікують головний біль. Наприклад, ацетамінофін та/або дефенгідраміні можна вводити на додаток до введення антитіла або імунокон'югату. Анальгетик можна вводити перед, одночасно або після введення 55 імунокон'югату, і це може бути здійснено будь-яким придатним способом введення. У деяких варіантах реалізації винаходу болезаспокійливий засіб вводять перорально.

[00175] У деяких варіантах реалізації винаходу способи включають введення першої сполуки, що являє собою антитіло або імунокон'югат, другої сполуки, що являє собою стероїд, і 60 третьої сполуки, що являє собою анальгетик. У деяких варіантах реалізації винаходу способи включають введення першої сполуки, що являє собою IMG388, другої сполуки, що являє

собою дексаметазон, і третьої сполуки, що являє собою ацетамінофін та/або дифенгідрамін.

[00176] Антитіло або імунокон'югат може бути об'єднане у фармацевтичному комбінованому препараті або схемі введення, у формі комбінованої терапії, з другою сполукою, що володіє протираковими властивостями. Друга сполука у фармацевтичному комбінованому препараті або схемі введення може володіти доповнюючою активністю до ADC комбінації таким чином, що вони не здійснюють несприятливої дії одна на одну. Додатково запропоновані фармацевтичні композиції, що містять FOLR1-зв'язуючий агент та другий протираковий агент.

[00177] ***

[00178] Варіанти реалізації винаходу у відповідності до цього документу можуть бути додатково визначені з посиланням на наступні необмежуючі приклади, в яких детально описане одержання деяких антитіл за цим винаходом і способів застосування антитіл за цим винаходом. Для фахівців в цій галузі техніки буде очевидним, що численні модифікацій матеріалів і способів можуть бути здійснені без виходу за рамки об'єму цього винаходу.

Приклади

[00179] Необхідно розуміти, що приклади та варіанти реалізації винаходу, описані у цьому документі, призначені тільки для ілюстративних цілей, і що різноманітні модифікації або зміни у світлі цього будуть запропоновані фахівцями в цій галузі техніки, і їх слід розглядати як такі, що знаходяться в межах об'єму цього винаходу.

Приклад 1

Випробування дози IMG853 у пацієнтів-людей з раком

[00180] IMG853 являє собою кон'югат антитіла-лікарського засобу (ADC), що містить антитіло, що зв'язується з рецептором фолієвої кислоти 1 (FOLR1), і високоактивний майтанзиноїд, DM4. IMG853 раніше був описаний у Міжнародних опублікованих заявках WO 2011/106528, WO 2012/135675 і WO 2012/138749, і опублікованих заявках США № 2012/0009181, 2012/0282175 і 2012/0282282, кожна з яких включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. IMG853 являє собою huMov19-sSPDB-DM4, причому антитіло huMov19 містить варіабельний важкий ланцюг з послідовністю амінокислот SEQ ID NO: 3 і варіабельний легкий ланцюг з послідовністю амінокислот SEQ ID NO: 5. Білок FOLR1 експресується з підвищеними рівнями на багатьох солідних пухлинах, особливо епітеліальному раку яєчника (EOC), раку ендометрію, немілоклітинному раку легені (NSCLC) і світлоклітинному раку нирки.

[00181] Було розпочато дослідження з метою визначення максимальної переносимої дози (MTD) та рекомендованої дози фази 2 (RP2D), для оцінки безпеки, фармакокінетики (PK), фармакодинаміки (PD) та ефективності IMG853. Дослідження включає в себе дві частини: частину прискореного титрування дози, де IMG853 імункон'югат призначали пацієнтам з будь-яким типом FOLR1 експресуючих солідних пухлин, що важко піддаються лікуванню, включаючи епітеліальний рак яєчників (EOC) та інших FOLR1-позитивних солідних пухлин, а також частину збільшення дози.

[00182] У частині дослідження, що стосується прискореного титрування, IMG853 вводили внутрішньовенно (IV) в 1-й день кожного 21-денного циклу (3 тижні). Двадцять дев'ять пацієнтів були включені в дослідження для отримання семи рівнів доз, що варіюють від 0,15 до 7,0 мг/кг IMG853 в прискореній частині клінічного дослідження лікарських препаратів та надійних даних, доступних в цей час для 23 пацієнтів. Відсутні дослідження небажаних ефектів, пов'язаних з лікарськими засобами будь-якого ступеня у перших 4 груп пацієнтів. Небажані явища, пов'язані з IMG853 в дозі 5,0 мг/кг, були від легких до помірних. У дозах по 5,0 та 7,0 мг/кг у 4 з 10 і у 5 з 5 пацієнтів, відповідно, відзначена офтальмологічна токсичність.

Таблиця 1

Включення в дослідження за типом пухлини

Включення в дослідження та експресія FOLR1 за типом пухлини N=29						
Діагноз	Рівень експресії FOLR1					
	2 Гетеро	2 Гомо	3 Гетеро	3 Гомо	Інше	Всього
Рак яєчника	2	2	7	4	1	16
Серозний	1 ¹		6 ¹	3		10
Перехідно-клітинний			1 ²			1
Світлоклітинний	1	1		1		3
Карциносаркома		1			1 ⁴	1
Ендометріальний	2	0	5	1	0	8
Серозний			3 ³	1		4
Ендометріоїдний	2					2
Аденосквамозний			1			1
Змішана			1			1
Аденокарцинома НМРЛ	1					1
Нирково-клітинний	0	2			2 ⁵	4
Світлоклітинний		2			2 ⁵	4

¹ Відповідь СА125 у 1 пацієнта на кожні 3,3 мг/кг, 5,0 мг/кг и 7,0 мг/кг

² Підтверджена часткова відповідь

³ Непідтверджена часткова відповідь та підтверджена СА 125 відповідь на 1 пацієнта на дозу в 5,0 мг/кг

⁴ Осередковий

⁵ Негативний

[00183] Площа під фармакокінетичною кривою лікарського засобу був виміряна у 23 пацієнтів, та знайдено, що, загалом, вона збільшується лінійно, з періодом напіввиведення при дозах $\geq 2,0$ мг/кг близько 5 днів. Один пацієнт з серозним раком ендометрію також мав СА125 відповідь та непідтверджену часткову відповідь на 5 мг/кг. У трьох пацієнтів з раком яєчника зареєстрована підтверджена відповідь СА125 (по одному при дозах в 7 мг/кг, 5 мг/кг та один на 3,3 мг/кг). Пацієнти, які отримували IMG853 в дозах, які перевищують або рівних 5,0 мг/кг, отримували дексаметазон, 10 мг в/в (або еквівалент подібного стероїду), за 30-60 хвилин до введення імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853).

[00184] Фармакокінетичні (PK) параметри наведені для Циклу 1 (тільки перший цикл введення для кожного пацієнта) випробування IMG853 Фази 1 (Фігури 1A і Б). Показано, що кліренс IMG853 швидкий при низьких дозах ($CL = 1,1$ мл/год/кг) з періодом напіввиведення близько 35,4 годин або 1,5 дня. Кліренс знижується ($CL = 0,4$ мл/год/кг) при більш високих дозах, та при дозах $\geq 2,0$ мг/кг період напіввиведення зростає до близько 4 днів або близько 5 днів. Показано, що площа під фармакокінетичною кривою (AUC) та C_{max} при більш високих дозах, в загальному, також зростають.

[00185] Для дози 7,0 мг/кг, у всіх 5 пацієнтів виникла офтальмологічна токсичність. У одного пацієнта зареєстрований дозозлімітуючий точковий кератит 3 ступеня та помутніння зору 2 ступеня, які розглядаються як безумовно пов'язані з досліджуванним лікуванням. Додатково, зареєстровано помутніння зору 3 ступеня, 2 ступеня та 1 ступеня, по 1 пацієнту для кожного; всі випадки розглядаються як можливо або безумовно пов'язані з лікуванням IMG853. В результаті, вважалось, що максимальна переносима доза при такій схемі введення (тобто, 1 раз на три тижні) перевищена на рівні дози 7,0 мг/кг, та для всіх пацієнтів, які отримували дозу в 7,0 мг/кг, доза була знижена до попереднього рівня (5,0 мг/кг) та 7 інших пацієнтів оцінювали при дозі в 5 мг/кг. Разом з 3-ма пацієнтами, яких лікували раніше, 10 пацієнтів отримували лікування в дозі 5 мг/кг. В цілому з 10 пацієнтів з рівнем дози в 5 мг/кг, 3 мали нечіткий зір, включаючи 1 пацієнта з 3 ступенем помутніння зору, і у 2 хворих відзначали зміни рогівки. Інші супутні небажані явища 3 ступеня включали підвищену лужну фосфатазу та 3 ступінь гіпофосфатемія. Інші пацієнти включені в дослідження дози на рівні в 3,3 мг/кг, щоб додатково підтвердити профіль безпеки, що спостерігається у 3 пацієнтів, яким спочатку призначили цю дозу. Аналіз безпеки інших 6 пацієнтів, у яких в цей час продовжується лікування в дозах 3,3

мг/кг, а IMG853 добре переноситься. На сьогоднішній день у трьох з дев'яти пацієнтів, які пройшли лікування в дозах в 3,3 мг/кг були відзначені небажані явища, пов'язані з IMG853, включаючи 2 ступінь периферичної невропатії (1 пацієнт), 2 ступінь нудоти, втоми та підвищення АСТ (1 пацієнт), та 1 пацієнт з 2 ступенем блювоти.

[00186] Як тільки буде визначена MTD, дослідження перейде у фазу терапії препаратом у дозі, досягнутої під час фази підвищення дози препарату до максимально переносимої. У трьох групах терапії препаратом у дозі, досягнутої під час фази підвищення дози препарату до максимально переносимої, будуть оцінені пацієнти з FOLR1-білок позитивним (1) резистентним до платини епітеліальним раком яєчника; (2) рецидивуючим або рефрактерним епітеліальним раком яєчника, і (3) рецидивуючим або рефрактерним немілкоклітинним раком легені (НМРЛ). Когорти 2 і 3 включатимуть оцінку IMG853 PD шляхом біопсії пухлини перед і після введення дози і/або візуалізації FLT-PET, відповідно. IMG853 будуть вводити в дозі щонайменше 3,3 мг/кг та, можливо, будуть включені дози 5,0 мг/кг, або навіть така висока доза, як 6,0 мг/кг або навіть 7,0 мг/кг. Спочатку IMG853 слід вводити зі швидкістю 1 мг/хв; через 30 хвилин швидкість може бути збільшена до 3 мг/хв, за умови хорошої переносимості. У разі хорошої переносимості, через 30 хвилин введення зі швидкістю 3 мг/хв, швидкість може бути збільшена до 5 мг/хв. Подальші інфузії можна проводити з переносимою швидкістю.

[00187] Для всіх доз IMG853 на рівні 3,3 мг/кг або вище, буде включене профілактичне лікування стероїдом з використанням протоколів, описаних у прикладі 2 (наприклад, необхідно включити лікування стероїдом у дозі 10 мг дексаметазону в/в (або еквівалент подібного стероїду) за 30-60 хвилин до введення IMG853, і рекомендується профілактичне введення дифенгідраміну HCl і ацетамінофену до введення IMG853). Цикли повторюють до тих пір, поки (i) захворювання пацієнта не погіршиться, (ii) у пацієнта не виникне неприйнятна токсичність, (iii) пацієнт не відкличе свою згоду, (iv) у пацієнта не виникне супутнє захворювання, яке перешкодить подальшому проведенню досліджуваного лікування, або (v) участь пацієнта в дослідженні не буде припинено через недотримання приписів лікаря або з адміністративних причин.

[00188] Відповідь оцінюють, використовуючи критерії RECIST і Міжнародної інтергрупи гінекологічного раку (GCIg) (в залежності від конкретного випадку).

Приклад 2

Профілактика інфузійної реакції на IMG853 на базі стероїду

[00189] Для того, щоб зменшити ймовірність інфузійної реакції, може застосовуватися будь-який із наступних протоколів профілактики на базі стероїду.

[00190] (1) Пацієнти одержують дексаметазон, 10 мг в/в (або еквівалент подібного стероїду), за 30-60 хвилин до введення імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853).

[00191] (2) Пацієнти одержують дексаметазон, 10 мг в/в (або еквівалент подібного стероїду) та дифенгідраміну HCl (25-50 мг в/в або п/о), з ацетамінофеном (325-650 мг в/в або п/о) або без нього, за 30-60 хвилин до введення імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853). Цей профілактичний протокол рекомендований та залишається на розсуд кожного дослідника.

[00192] (3) Пацієнти одержують 8 мг (або еквівалент подібного стероїду) дексаметазону перорально 2 рази на добу в день, передуючий введенню імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853). В день введення імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853), за 30-60 хвилин до введення імунокон'югату анти-FOLR1 (наприклад, IMG853) пацієнти одержують дексаметазон, 10 мг в/в (або еквівалент подібного стероїду), дифенгідраміну HCl (25-50 мг в/в або п/о), з ацетамінофеном (325-650 мг в/в або п/о) або без нього.

(4) Стероїди (наприклад, дексаметазон) вводять перорально в межах 24 годин до інфузії.

Приклад 3

Зв'язок між площею під фармакокінетичною кривою (AUC) IMG853 та офтальмологічною токсичністю

[00193] Для кожного пацієнта, якого лікували IMG853 за протоколом, описаним в прикладах 1 та 2, концентрацію IMG853 в плазмі вимірювали в різні моменти часу по кожному циклу, на початку і в кінці інфузії та продовжували вимірювати протягом 21 дня. Аналіз фармакокінетичних параметрів (PK) виявив очевидний зв'язок між C_{max} та виникненням офтальмологічної токсичності, яка характеризується відкладеннями в рогівці та втратою гостроти зору. Статистично значущу кореляцію спостерігали також на початкових рівнях впливу, вимірювані площею під кривою протягом перших 24 годин (AUC_{0-24}). (Див. фігури 2A-2B).

[00194] В групах від 3,3 до 7,0 мг/кг, офтальмологічну токсичність спостерігали у 9 з 10 пацієнтів зі значеннями C_{max} на рівні або вище 147,7 мкг/мл, відмічені пунктирною лінією на фігурі 2A. Пацієнтів зі значеннями C_{max} нижче 147,7 мкг/мл з виявленою офтальмологічною токсичністю не було. У всіх (9/9) пацієнтів з AUC_{0-24} на рівні або вище 2785 год·мкг/мл,

зазначених пунктирною лінією на фігурі 2Б, виявлена офтальмологічна токсичність, в той час, як жоден пацієнт нижче пунктирної лінії не мав офтальмологічної токсичності. Наявність ефекту спостерігали при дозах $\geq 3,3$ мг/кг та який не корелював з повідомленнями про офтальмологічну токсичність. Найменше значення C_{\max} у пацієнтів у яких відзначали ефект був 91,25 мкг/мл.

- 5 [00195] У 24 пацієнтів, яких лікували або 3,3 мг/кг, 5,0 мг/кг, або 7,0 мг/кг IMGN853, C_{\max} показники вище порогового значення корелюють з офтальмологічною токсичністю (оборотня) при застосуванні точного критерію Фішера, $p = 0,00004$. Значення AUC_{0-24} вище порогового рівня 2741 год·мкг/мл також корелює з офтальмологічною токсичністю (оборотня) при застосуванні точного критерію Фішера, $p = 0,00001$. На підставі цих результатів та розрахунків з
- 10 використанням номінального часу та значень концентрацій, було встановлено, що у пацієнтів, які мають C_{\max} більш ніж близько 150 мкг/мл або значення AUC_{0-24} більш ніж 2785 год·мкг/мл, найбільш ймовірно підвищення частоти офтальмологічної токсичності, та пацієнти у яких відзначали ефект мали рівень C_{\max} щонайменше близько 90 мкг/мл. Були розроблені стратегії модифікації схем застосування препарату з метою зменшення видимої мінливості в межах
- 15 кожного рівня дози та досягнення рівня C_{\max} з оптимальною ефективністю та мінімальною токсичністю для будь-якої маси пацієнта.

Приклад 4

Альтернативні способи застосування IMGN853

- 20 [00196] Як описано вище в прикладі 3, кореляцію між значеннями C_{\max} більше 150 мкг/мл або значеннями AUC_{0-24} більш 2785 год·мкг/мл та частотою виникнення офтальмологічної токсичності спостерігали на всіх рівнях доз. Крім того, початковий аналіз фармакокінетичних параметрів показав, що хоча C_{\max} зростає пропорційно дозі IMGN853, існує значна варіація C_{\max} , AUC_{0-24} та об'єму розподілу в межах допустимих доз (фігура 3).

- 25 [00197] Зміни C_{\max} особливо помітні в групі з 5 мг/кг, де РК аналізували у 10 хворих. Не було ніяких явних змін C_{\max} у одного і того ж пацієнта по всіх циклах, та часу інфузії були схожі між пацієнтами та не були пов'язані зі зміною C_{\max} . Аналіз коваріанти показав кореляцію між масою і C_{\max} (фігура 4).

- 30 [00198] Об'єм розподілу (V_{ss}) являє собою показник об'єму плазми крові для біологічних препаратів та який не збільшується лінійно з масою. Коли значення C_{\max} унормовували по V_{ss} , розкид був зменшений. Ці дані дозволяють припустити, що, досліджуючи інші альтернативні способи застосування, за винятком підходів заснованих на загальній масі тіла, можна здійснювати більш рівномірне дозування по всій групі. З цією метою, значення C_{\max} були визначені за допомогою альтернативних розрахунків дозування для всіх пацієнтів, яких лікували в групах у дозах 3,3 ($n = 3$), 5,0 ($n = 10$) і 7 мг/кг ($n = 5$). Розраховані значення C_{\max} приводили до
- 35 дози в 5 мг/кг і порівнювали зі значеннями C_{\max} , отриманими з дозування за загальною масою тіла (TBW). Площа поверхні тіла (BSA) була також розглянута, проте, значення C_{\max} , засновані на дозуванні по BSA, знизилися, а мінливість була порушена в мінімальній мірі та все ще спостерігали позитивну кореляцію між вагою та C_{\max} , хоча і в меншій мірі. Також оцінювали ще три альтернативні формули: (1) ідеальна маса тіла (IBW), суха маса тіла (LBW), і скоригована
- 40 маса тіла (ADJ). Формула для кожного IBW, LBW, ADJ і BSA наводиться нижче:

Ідеальна маса тіла (IBW)

IBW (чол.) = $0,9H - 88$

IBW (жін.) = $0,9H - 92$

(де H = зріст в см)

- 45 Суха маса тіла (LBW)

Чоловіки = $1,10 \times \text{маса в кг} - 128([\text{маса в кг}]^2 / [100 \times \text{зріст в метрах}]^2)$

Жінки = $1,07 \times \text{маса в кг} - 148([\text{маса в кг}]^2 / [100 \times \text{зріст в метрах}]^2)$

Скоригована ідеальна маса тіла (AIBW або ADJ)

- 50 IBW + 0,4 (фактична маса в кг - IBW)

Площа поверхні тіла (BSA) - Формула Мостеллер

$BSA (m^2) = (\text{зріст (см)} \times \text{маса (кг)} / 3600)^{1/2}$

Площа поверхні тіла (BSA) - формула Бойда

$BSA (m^2) = (0,0003207 \times \text{зріст (см)}^{0,3} \times \text{маса(г)}^{(0,7285 - (0,0188 \times \log(r))})$

- 55

[00199] Середні значення C_{\max} склали 93,06, 82,72, 110,77 і 137,46 мкг/мл для IBW, LBW, AIBW (ADJ) та TBW, відповідно. Крім того, всі три альтернативних показника зменшували стандартне відхилення в C_{\max} (21,7, 20,5, 22,9 проти 33,7 мкг/мл для TBW). (Див. фігура 5).

- 60 [00200] Як вже говорилося вище, була виявлена позитивна кореляція TBW і C_{\max} . На графіку показано, що кореляційний аналіз виявив негативну кореляційний зв'язок IBW і LBW з масою.

Дозування за масою тіла AIBW (ADJ) мало меншу залежність від маси тіла (див. фігура 6), схожу на BSA, але з меншою варіабельністю PK.

[00201] Дозування по IBW, LBW або AIBW (ADJ) приводить до найменшої залежності від маси в порівнянні з дозуванням по TBW. Грунтуючись на поточних даних, по масі дозування IBW (ADJ) приводить до меншої дисперсії C_{max} .

[00202] Значення AUC_{0-24} у 24 спостережали пацієнтів, які отримували 3,3, 5 або 7 мг/кг IMG853 на основі загальної маси тіла (див. фігура 7 "TBW фактична"). Крім того, значення AUC_{0-24} спостережали у 7 пацієнтів, які отримували 5 мг/кг IMG853 в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла (див. фігура 7 "5 ADJ фактична"). Ці фактичні значення, отримані від 24 пацієнтів, порівнювали з прогнозованими значеннями, які були отримані від тих же пацієнтів, якби вони отримували лікування в 5 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла (фігура 7 "TBW 5 мг/кг") або якби вони отримували лікування в 5, 5,4 або 6 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла (фігура 7 "ADJ 5 мг/кг", "ADJ 5,4 мг/кг" та "ADJ 6 мг/кг"). Як показано в таблиці на фігурі 7 введення 5 мг/кг IMG853 в перерахунку на AIBW (ADJ) мінімізує кількість пацієнтів, які, за прогнозами, перевищать пороговий рівень AUC_{0-24} 2741 год·мкг/мл, пов'язаний з офтальмологічною токсичністю. Крім того, тільки 14 % з 7 пацієнтів, які отримували 5 мг/кг IMG853 в перерахунку на ADJ, досягли рівня AUC_{0-24} 2741 вище год·мкг/мл, тоді як 38 % пацієнтів, які отримували 3,3, 5 або 7 мг/кг IMG853 в перерахунку на TBW, перевищили цей рівень. Аналіз AUC_{0-24} визначив, що застосування номінального часу та значень концентрації приводить до рівня 2785 год·мкг/мл. Коли проводять перерахунок, використовуючи реальний час, відбувається незначна зміна величини AUC_{0-24} та порогове значення становить 2741 год·мкг/мл.

[00203] Пацієнти потім отримували лікування або 5 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, 6 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, 5 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла або 7 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла. На фігурі 8 ("Фактична") показані спостережувані у цих пацієнтів значення AUC_{0-24} , та ці значення порівнювали з прогнозованими значеннями ("прогнозовані"), які були б отримані, якби всі ці пацієнти пройшли лікування 5 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, 6 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, 5 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла або 7 мг/кг в перерахунку на загальну масу тіла. Дозування в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла зменшила варіабельність на початкових рівнях впливу та знизила офтальмологічні несприятливі явища як показано нижче в таблиці 2. Зокрема, тільки один пацієнт, який отримував 5 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, зіткнувся з порушеннями 1 зору ступеня та три пацієнта, які отримували 6 мг/кг в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла, зіткнулися з офтальмологічною токсичністю 1-2 ступеня. Навпаки, в дозі 5 мг/кг або більше в перерахунку на загальну масу тіла були пов'язані з великою кількістю пацієнтів, що мають офтальмологічні побічні ефекти та офтальмологічні побічні ефекти 3 ступеня.

Таблиця 2

Описані офтальмологічні побічні ефекти (ОПЕ) з дозуванням в перерахунку на скориговану ідеальну масу тіла (всі оборотні)

IMG853 (мг/кг приведені до ідеальної маси тіла)	Чисельність групи	Пацієнти з різними ступенями ОПЕ	ОПЕ		ДОТ
			1-2 ступеня	3 ступеня ¹	
5,0	7	1	1 ²	0	0
6,0	7	3	5 ³	0	0

¹ Побічні явища 4 ступеня.

² Один пацієнт повідомив про порушення зору.

³ 2-а ступінь помутніння зору та точковий кератит у 1 пацієнта; 2-а ступінь ретинопатії у одного пацієнта; і 1-а ступінь помутніння зору і плаваючі "мушки" у 1 пацієнта.

Приклад 5

Альтернативний режим введення IMG853

[00204] Була розроблена популяційна фармакокінетична модель, заснована на максимальних і мінімальних значеннях (похідні максимуму і мінімуму) профілів концентрація-час IMG853 зі схемою дозування кожні 3 тижні (зі зростаючою дозою). Фармакокінетика IMG853,

як зазначено вище, мабуть, лінійна в діапазоні досліджуваних доз.

[00205] Ця модель була застосована для моделювання стаціонарної концентрації IMGN853 в наступних відповідних схем застосування:

- Від 1 до 2,5 мг/кг кожний тиждень (10 рівнів доз з кроком в 0,15 мг/кг)
- Від 2 до 5 мг/кг один раз на два тижні (10 рівнів доз з кроком в 0,3 мг/кг)
- Від 1 до 2,5 мг/кг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів, а потім по одному разу в два тижні протягом чотирьох тижнів (10 рівнів доз з кроком в 0,15 мг/кг)
- Від 1 до 2,5 мг/кг один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму (10 рівнів доз з кроком в 0,15 мг/кг)
- [00206] Схема застосування один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів, а потім по одному разу в два тижні протягом чотирьох тижнів привела з часом до найменшого накопичення (тобто, індекс накопичення склав 1), в той час як схема застосування препарату один раз на тиждень привела до найбільшого накопичення (тобто, індекс накопичення склав 1,97). Один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму в цілому дозволило збільшити площу під фармакокінетичною кривою до ~3 раз, обмежуючи C_{max} нижче рівня при якому спостерігається офтальмологічна токсичність (таблиця 3).

Таблиця 3

Режим застосування	Доза (мг/кг)	C_{max} (мкг/мл)	C_{min} (мкг/мл)	C_{avg} (мкг/мл)	AUC _{12 тижнів} (год·мг/мл)
один раз на три тижні	4,2	112	7,8	30	32
один раз на два тижні	4,1	119	18	44	84
один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму	3,3	119	20	52	105

[00207] Популяційну фармакокінетичну модель також застосовували для моделювання гіпотетичної сукупності з 500 пацієнтів за допомогою методу Монте-Карло. Описові статистичні дані були отримані для того, щоб визначити режими дозування у частини досліджуваних з C_{max} <150 мкг/мл для оптимізації профілю безпеки IMGN853. У схемі застосування препарату один раз на тиждень протягом трьох тижнів відповідно до чотиритижневого режиму дози в 1,5, 2,0 та 2,5 мг/кг привели у 99 %, 95 % та 90 % членів вибірки до C_{max} <150 мкг/мл, відповідно.

Приклад 6

Протипухлинна активність in vivo та прогнозована фармакокінетика багаторазового введення IMGN853

[00208] Концентрацію інтактного кон'югату IMGN853 в плазмі крові, що вводиться внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг самкам CD-1 мишей, визначали методом імуноферментного аналізу у різні контрольні моменти часу після ін'єкції. Фармакокінетичні (PK) аналізи проводили із застосуванням стандартних алгоритмів модельно-незалежним фармакокінетическим методом за допомогою програми (201) WinNonlin, Професійна версія 6.1 (Pharsight, Маунтін-Вью, Каліфорнія). Визначали максимальну концентрацію (C_{max}), загальну площу під кривою концентрація-час ($AUC_{0-\infty}$), кінцевий елімінаційний період напіввиведення ($t_{1/2}$), системний кліренс (CL) та об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss). Значення константи швидкості першого порядку, для визначення періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) кон'югату, оцінювали із застосуванням даних концентрації з 1 по 28 день після введення. Значення константи швидкості першого порядку, для визначення періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) антитіла, оцінювали із застосуванням даних концентрації з 1 по 28 день після введення. На підставі результатів вимірювання, отриманих при дозі в 10 мг/кг, фармакокінетичні моделі створювали в WinNonlin із застосуванням різних доз як в одно- так і багаторазових режимах введення. Отримані параметри були оцінені в порівнянні з протипухлинною активністю IMGN853 при різних дозах та режимах введення в NCI-H2110 (немілоклітинний рак легені, HMPЛ) ксенотрансплантатів у самок мишей з важким комбінованим імунодефіцитом.

[00209] Коли IMGN853 вводили у вигляді одноразової ін'єкції, то спостерігали дозозалежну протипухлинну активність у NCI-H2110 моделі. Всі дози (2,8, 5,6 і 8,5 мг/кг) проявляли високу активність при значеннях T/C <10 %, але зі збільшеною дозою IMGN853 підвищувалося число повних регресій пухлини (CR). Прогнозовані фармакокінетичні параметри плазми крові також показали дозозалежне збільшення C_{max} (максимальна сироваткова концентрація), C_{avg} (середня сироваткова концентрація) та площі під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-540} год). Таким чином,

показано прогнозований, заснований на PK параметрах плазми крові, та дозозалежний характер інтенсивності дії одноразових доз IMGN853, як зображено на фігурі 9.

[00210] На відміну від активності одноразової дози, багатодозовий режим введення IMGN853 показали, що активність не залежить від C_{max} (фігура 10). Введення IMGN853 в 2,8 мг/кг \times 3, щодня або кожні 3 дні за графіком (загальна доза склала 8,4 мг/кг), мало подібну активність з одноразовим введенням препарату IMGN853 в 8,5 мг/кг. Цікаво, що загальна площа під фармакокінетичною кривою (AUC) та середню сироваткову концентрацію (C_{avg}) кон'югату можна було порівняти серед досліджуваних груп, в той час як C_{max} була найвищою в групі, в якій застосовували одноразово 8,5 мг/кг. Активність спостерігається при багаторазових терапевтичних впливах свідчить про те, що цей метод дозування має більшу активність, так як там були тварини, що залишилися до кінця дослідження без пухлин, у порівнянні з відсутністю тварин без пухлин у групі з одноразовим введенням препарату.

[00211] Додатково величини доз IMGN853 та режими застосування оцінювали за активністю проти NCI-H2110 ксенотрансплантатів, за результатами, послідовно демонструючи, що багатодозові режими введення рівноцінні або більш активні за своїм впливом ніж одноразовий прийом IMGN853 препарату. Прогнозована середня сироваткова концентрація препарату IMGN853, що вводиться одноразово в 5,6 мг/кг IMGN853, була порівнянна з щоденним прийомом препарату в 1,4 мг/кг протягом 3 днів. Незважаючи на наявність більш низькою сумарною дози (4,2 мг/кг), C_{max} та площі під фармакокінетичною кривою (AUC₀₋₅₄₀) введення препарату в дозі 1,4 мг/кг протягом 3 днів було порівняно з протипухлинною активністю в природних умовах (фігура 11). Ці результати дозволяють припустити, що підтримання певної мінімальної концентрації в плазмі крові є критичним для активності препарату.

[00212] При щотижневому режимі введення IMGN 853, узгодженому із загальною дозою до однієї високої дози IMGN853, була виявлена порівняна з *in vivo* активність (фігура 12). Знову, підтримання середньої концентрації в плазмі крові вище мінімального порогу, необхідного для активності препарату при одноразовому введенні IMGN853 (8,5 мг/кг) в результаті чого трохи вище C_{avg} та AUC, але які можна порівняти із загальною активністю. Ключова відмінність прогнозованих фармакокінетичних параметрів з одноразовим терапевтичним впливом порівняно з багатодозовим режимом застосування являє собою різке зниження C_{max} . C_{max} при щотижневому режимі застосування препарату, за прогнозами, складе майже на 60 %, нижче, ніж C_{max} при одноразовому терапевтичному впливі IMGN853. Оскільки немає ніякої очевидної користі від досягнення більш високого C_{max} , уникнення більш високих концентрацій в плазмі крові може бути корисно для зниження токсичності.

[00213] Необхідно розуміти, що розділ «Детальний опис суті винаходу» і розділи «Суть винаходу» та «Реферат» призначені для інтерпретації формули винаходу. У розділах «Суть винаходу» і «Реферат» сформульовані один або декілька, але не всі, наведені як приклад варіанти реалізації цього винаходу, передбачені винахідником(ами), і таким чином, вони не призначені для обмеження цього винаходу і доданої формули винаходу будь-яким чином.

[00214] Цей винахід описаний вище за допомогою функціональних конструктивних блоків, що ілюструють виконання вказаних функцій і їх взаємовідношення. Межі цих функціональних конструктивних блоків в цьому документі визначені довільно для зручності опису. Інші межі можуть бути визначені, до тих пір, поки належним чином виконуються вказані функції та витримуються їх взаємовідношення.

[00215] Вищезазначений опис конкретних варіантів буде настільки повно розкривати загальну природу винаходу, що інші зможуть, застосовуючи знання звичайного фахівця в межах цієї галузі техніки, легко модифікувати та/або адаптувати для різних видів застосування такі конкретні варіанти, без непотрібного експериментування, без виходу за рамки об'єму цього винаходу. Таким чином, така адаптація та модифікації знаходяться в межах об'єму винаходу і діапазону еквівалентів розкритих варіантів реалізації винаходу, ґрунтуючись на викладенні і вказівках, представлених в цьому документі. Необхідно розуміти, що фразеологія або термінологія в цьому документі застосовується з метою опису, але не обмеження, таким чином, що термінологію або фразеологію цього документу кваліфікований фахівець повинен інтерпретувати у світлі викладення і вказівок.

[00216] Об'єм та контекст цього винаходу не повинні бути обмежені жодним з вищеописаних наведених як приклад варіантів реалізації винаходу, але повинні бути визначені тільки відповідно до наступної формули винаходу та її еквівалентів.

ПОСЛІДОВНОСТІ

SEQ ID №:1 - людський рецептор фолату 1

5 MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMAKHHEKPGPEDKLHEQCRPWKRNAC
CSTNTSQAHKDVSYLRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLEYCSPNLGPWIQQVDQSWRKERV
NVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSNWHKGNWNTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWT
HSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS
SEQ ID №:2 - послідовність нуклеїнової кислоти людського рецептора фолату 1

10 atggctcagcggatgacaacacagctgctgctccttagtggtgggtgtagtaggggaggctcagacaaggattgcatgggccaggact
gagcttctcaatgtctgcatgaacgccaagcaccacaaggaaaagccaggcccgaggacaagttgcatgagcagtgctgacccctggagg
aagaatgcctgctgttctaccaacaccagccaggaagcccataaggatgttctctacatatagattcaactggaaccactgtggagagatgg
cacctgctgcaaacggcatttcatccaggacacctgcctctacgagtgctccccaacttggggccctggatccagcagggtggatcagagct
ggcgcaaagagcgggtactgaacgtgcccctgtgcaaagaggactgtgagcaatggtgggaagattgtcgacacctctacacctgcaagag
15 caactggcacaagggtggaactggactcaggggttaacaagtgcgcagtgaggagctgcctgccaaccttccatttctacttccccacaccc
actgttctgtgcaatgaaatctggactcactcctacaaggctcagcaactacagccgaggagtgccgctgcatccagatgtggttcgaccca
gccaggggcaaccccaatgaggaggtggcgaggttctatgctgcagccatgagtggggctgggcccctgggcagcctggccttctctgcttagc
ctggccctaagtctgctgtggctgctcagc

20 SEQ ID №:3 - huMov19 vHC
QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQG
KATLTVDKSSNTAHMELLSTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS

25 SEQ ID №:4 - huMov19 vLCv1,00
DIVLTQSPLSLAVSLGQPAISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSG
SGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR

30 SEQ ID №:5 - huMov19 vLCv1.60
DIVLTQSPLSLAVSLGQPAISCKASQSVSFAGTSLMHWHYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSG
SGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR

SEQ ID №:6 - huMov19 vLC CDR1
KASQSVSFAGTSLMH

35 SEQ ID №:7 - huMov19 vLC CDR2
RASNLEA

40 SEQ ID №:8 - huMov19 vLC CDR3
QQSREYPYT

SEQ ID №:9 - huMov19 vHC CDR1
GYFMN

45 SEQ ID №:10 - huMov19 vHC CDR2 – Визначено за Kabat
RIHPYDGDTFYNQKFQG

SEQ ID №:11 – huMov19 vHC CDR2 – Визначено за Abm
RIHPYDGDTF

50 SEQ ID №:12 - huMov19 vHC CDR3
YDGSRAMDY

55 SEQ ID №:13 - послідовність амінокислот huMov19 HC
QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQG
KATLTVDKSSNTAHMELLSTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
60 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID №:14 - huMov19 LCv1,00

5 DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSG
SGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №:15 - huMov19 LCv1.60

10 DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSG
SGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID №:16 – muMov19 vHC CDR2 – Визначено за Kabat
RIHPYDGDTFYNQNFKD

15

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> IMMUNOGEN, INC.
LUTZ, ROBERT J
PONTE, JOSE

<120> СХЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОКОН'ЮГАТУ АНТИ-FOLR1

<130> 2921.055PC04/EKS/CLD

<150> 61/888365
<151> 2013-10-08

<150> 61/888337
<151> 2013-10-08

<150> 61/948363
<151> 2014-03-05

<150> 62/004815
<151> 2014-05-29

<160> 16

<170> PatentIn версії 3.5

<210> 1
<211> 257
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu Val Trp Val
1 5 10 15

Ala Val Val Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu
20 25 30

Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly
35 40 45

Pro Glu Asp Lys Leu His Glu Gln Cys Arg Pro Trp Arg Lys Asn Ala
50 55 60

Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys
85 90 95

Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn
100 105 110

Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
115 120 125

Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu
130 135 140

Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp
145 150 155 160

Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln
165 170 175

Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
180 185 190

Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
195 200 205

Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
210 215 220

Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
225 230 235 240

Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
245 250 255

Ser

<210> 2
<211> 771
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 2
atggctcagc ggatgacaac acagctgctg ctccttctag tgtgggtggc tgtagtaggg 60
gaggctcaga caaggattgc atgggccagg actgagcttc tcaatgtctg catgaacgcc 120
aagcaccasa aggaaaagcc agggcccgag gacaagtgc atgagcagtg tcgaccctgg 180
aggaagaatg cctgctgttc taccaacacc agccaggaag ccataagga tgtttcctac 240
ctatatagat tcaactggaa cactgtgga gagatggcac ctgcctgcaa acggcatttc 300
atccaggaca cctgcctcta cgagtgtccc cccaacttgg ggccctggat ccagcaggtg 360
gatcagagct ggcgcaaaga gcggtactg aacgtgcccc tgtgcaaaga ggactgtgag 420
caatgggtggg aagattgtcg cacctcctac acctgcaaga gcaactggca caagggctgg 480
aactggactt cagggtttaa caagtgcgca gtgggagctg cctgccaacc tttccatttc 540
tacttcccca caccactgt tctgtgcaat gaaatctgga ctactccta caaggtcagc 600
aactacagcc gagggagtgg ccgctgcac cagatgtggg tcgaccagc ccagggcaac 660
cccaatgagg aggtggcgag gttctatgct gcagccatga gtggggctgg gccctgggca 720
gcctggcctt tcctgcttag cctggcccta atgctgctgt ggctgctcag c 771

<210> 3
<211> 118
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 vnc

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala His
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 4
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> huMov19 vLCv1.00

<400> 4

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
 20 25 30
 Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Ser
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95
 Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 5
 <211> 112

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 vLCv1.60

<400> 5

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 6
<211> 15
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 vLC CDR1

<400> 6

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Ser Leu Met His
1 5 10 15

<210> 7
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 vLC CDR2

<400> 7

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 vLC CDR3

<400> 8

Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 9

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 vHC CDR1

<400> 9

Gly Tyr Phe Met Asn
1 5

<210> 10

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 vHC CDR2 - визначено за Kabat

<400> 10

Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 vHC CDR2 - визначено за Abm

<400> 11

Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe
1 5 10

<210> 12

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 vHC CDR3

<400> 12

Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 13

<211> 448

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 HC

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala His
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 14

<211> 218

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> huMov19 LCv1.00

<400> 14

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Ser
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15
<211> 218
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> huMov19 LCV1.60

<400> 15

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 16
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> muMov19 vHC CDR2 - визначено за Kabat

<400> 16

Arg Ile His Pro Tyr Asp Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб лікування пацієнта-людини, який має FOLR1-експресуючий рак, що включає введення пацієнту імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, причому імунокон'югат містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який містить ділянку визначення комплементарності CDR-I варіабельного легкого ланцюга (VL) відповідно до SEQ ID NO: 6, VL CDR-2 відповідно до SEQ ID NO: 7, VL CDR-3 відповідно до SEQ ID NO: 8, CDR-1 варіабельного важкого ланцюга (VH) відповідно до SEQ ID NO: 9, VH CDR-2 відповідно до SEQ ID NO: 11 та VH CDR-3 відповідно до SEQ ID NO: 12, і майтанзиноїд, причому зазначений імунокон'югат вводять в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта.
- 10 2. Спосіб за п. 1, у якому VH-CDR-2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10.
- 15 3. Спосіб за п. 1 або п. 2, у якому імунокон'югат вводять один раз на три тижні.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 4 або SEQ ID NO: 5.
- 20 5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, у якому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 5.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, у якому антитіло містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур (ATCC) як РТА-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в АТСС як РТА-10774.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, у якому імунокон'югат містить 1-10 молекул майтанзиноїду.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, у якому імунокон'югат містить 2-5 молекул майтанзиноїду.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, у якому імунокон'югат містить 3-4 молекули майтанзиноїду.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, у якому майтанзиноїд являє собою DM4.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, у якому імунокон'югат містить лінкер сульфо-SPDB.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, у якому імунокон'югат містить DM4 і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур (ATCC) як РТА-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в АТСС як РТА-10774, а також у якому DM4 з'єднаний з антитілом за допомогою сульфо-SPDB.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, у якому імунокон'югат містить DM4 і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 13, та (ii) легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 15, а також у якому DM4 з'єднаний з антитілом за допомогою сульфо-SPDB.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, у якому імунокон'югат сформульований для внутрішньовенного введення.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, у якому рак являє собою рак яєчника.
16. Спосіб за п. 15, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.
17. Спосіб за п. 16, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, у якому рак являє собою рак очеревини.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, у якому рак являє собою рак ендометрія.
20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, у якому рак являє собою рак матки.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 1-20, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 за даними вимірювання імуногістохімічним методом (IHC).
22. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 1 гетеро.
23. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 1 гомо.
24. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 2 гетеро.
25. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 2 гомо.
26. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 3 гетеро.
27. Спосіб за п. 21, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 3 гомо.
28. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27, який додатково включає введення пацієнту стероїду.
29. Спосіб за п. 28, у якому стероїд являє собою дексаметазон.
30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17 та 21-29, у якому рак являє собою рак яєчника і введення приводить до зниження рівня CA125.
31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-30, у якому введення приводить до зменшення токсичності.
32. Спосіб за п. 31, у якому токсичність являє собою офтальмологічну токсичність.
33. Застосування імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, у виготовленні лікарського засобу для лікування FOLR1-експресуючого раку, причому імунокон'югат містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який містить ділянку визначення комплементарності CDR-I варіабельного легкого ланцюга (VL) відповідно до SEQ ID NO: 6, VL CDR-2 відповідно до SEQ ID NO: 7, VL CDR-3 відповідно до SEQ ID NO: 8, CDR-1 варіабельного важкого ланцюга (VH) відповідно до SEQ ID NO: 9, VH CDR-2 відповідно до SEQ ID NO: 11 та VH CDR-3 відповідно до SEQ ID NO: 12, і майтанзиноїд, причому зазначений лікарський засіб сформульований для введення в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта.
34. Застосування за п. 33, у якому VH CDR-2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10.
35. Застосування за п. 33 або 34, у якому імунокон'югат призначений для введення один раз на три тижні.

36. Застосування за будь-яким із пп. 33-35, у якому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 4 або SEQ ID NO: 5.
- 5 37. Застосування за будь-яким із пп. 33-36, у якому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 5.
38. Застосування за будь-яким з пп. 33-37, у якому антитіло містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур (ATCC) як РТА-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в ATCC як РТА-10774.
- 10 39. Застосування за будь-яким з пп. 33-38, у якому імунокон'югат містить 1-10 молекул майтанзиноїду.
- 15 40. Застосування за будь-яким з пп. 33-39, у якому імунокон'югат містить 2-5 молекул майтанзиноїду.
41. Застосування за будь-яким з пп. 33-40, у якому імунокон'югат містить 3-4 молекули майтанзиноїду.
42. Застосування за будь-яким з пп. 33-41, у якому майтанзиноїд являє собою DM4.
- 20 43. Застосування за будь-яким з пп. 33-42, у якому імунокон'югат містить лінкер сульфо-SPDB.
44. Застосування за будь-яким з пп. 33-43, у якому імунокон'югат містить DM4 і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур (ATCC) як РТА-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в ATCC як РТА-10774, а також у якому DM4 з'єднаний з антитілом за допомогою сульфо-SPDB.
- 25 45. Застосування за будь-яким з пп. 33-37, у якому імунокон'югат містить DM4 і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 13, та (ii) легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність відповідно до SEQ ID NO: 15, а також у якому DM4 з'єднаний з антитілом за допомогою сульфо-SPDB.
46. Застосування за будь-яким з пп. 33-45, у якому імунокон'югат сформульований для внутрішньовенного введення.
- 35 47. Застосування за будь-яким з пп. 33-46, у якому рак являє собою рак яєчника.
48. Застосування за п. 47, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.
49. Застосування за п. 48, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
50. Застосування за будь-яким з пп. 33-46, у якому рак являє собою рак очеревини.
51. Застосування за будь-яким з пп. 33-46, у якому рак являє собою рак ендометрія.
- 40 52. Застосування за будь-яким з пп. 33-46, у якому рак являє собою рак матки.
53. Застосування за будь-яким із пп. 33-52, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 за даними вимірювання імуногістохімічним методом (IHC).
54. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 1 гетеро.
55. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 1 гомо.
- 45 56. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 2 гетеро.
57. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 2 гомо.
58. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 3 гетеро.
59. Застосування за п. 53, у якому зразок має інтенсивність забарвлення принаймні 3 гомо.
60. Застосування за будь-яким із пп. 33-59, яке додатково включає введення пацієнту стероїду.
- 50 61. Застосування за п. 60, у якому стероїд являє собою дексаметазон.
62. Застосування за будь-яким із пп. 33-49 та 53-61, у якому рак являє собою рак яєчника і введення приводить до зниження рівня СА125.
63. Застосування за будь-яким із пп. 33-62, у якому введення приводить до зменшення токсичності.
- 55 64. Застосування за п. 63, у якому токсичність являє собою офтальмологічну токсичність.
65. Спосіб лікування пацієнта-людини, який має FOLR1-експресуючий рак, що включає введення пацієнту імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, причому імунокон'югат містить 3-4 DM4-майтанзиноїди і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур
- 60

- (ATCC) як PTA-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в ATCC як PTA-10774, у якому DM4-майтанзиноїди з'єднані з антитілом за допомогою сульфоспдб, причому імунокон'югат вводять в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта один раз на три тижні.
66. Спосіб за п. 65, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 принаймні 2 гетеро за даними вимірювання імуногістохімічним методом (ІНС).
67. Спосіб за п. 65 або 66, у якому рак являє собою рак яєчника.
68. Спосіб за п. 67, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.
69. Спосіб за п. 68, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
70. Спосіб за п. 65 або 66, у якому рак являє собою рак очеревини.
71. Спосіб за п. 65 або 66, у якому рак являє собою рак ендометрія.
72. Спосіб за п. 65 або 66, у якому рак являє собою рак матки.
73. Застосування імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, у виготовленні лікарського засобу для лікування FOLR1-експресуючого раку, причому імунокон'югат містить 3-4 DM4-майтанзиноїди і антитіло, яке містить (i) важкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність важкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в Американській колекції типових культур (ATCC) як PTA-10772, та (ii) легкий ланцюг, що містить таку саму амінокислотну послідовність, як і амінокислотна послідовність легкого ланцюга, що кодована плазмідною, депонованою в ATCC як PTA-10774, у якому DM4-майтанзиноїди з'єднані з антитілом за допомогою сульфоспдб, причому зазначений лікарський засіб сформульований для введення в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта один раз на три тижні.
74. Застосування за п. 73, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 принаймні 2 гетеро за даними вимірювання імуногістохімічним методом (ІНС).
75. Застосування за п. 73 або 74, у якому рак являє собою рак яєчника.
76. Застосування за п. 75, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.
77. Застосування за п. 76, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
78. Застосування за п. 73 або 74, у якому рак являє собою рак очеревини.
79. Застосування за п. 73 або 74, у якому рак являє собою рак ендометрія.
80. Застосування за п. 73 або 74, у якому рак являє собою рак матки.
81. Спосіб лікування пацієнта-людини, який має FOLR1-експресуючий рак, що включає введення пацієнту імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, причому імунокон'югат містить 3-4 DM4-майтанзиноїди і антитіло, яке містить (i) варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і (ii) варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 5, у якому DM4-майтанзиноїди з'єднані з антитілом за допомогою сульфоспдб, причому імунокон'югат вводять в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта один раз на три тижні.
82. Спосіб за п. 81, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 принаймні 2 гетеро за даними вимірювання імуногістохімічним методом (ІНС).
83. Спосіб за п. 81 або 82, у якому рак являє собою рак яєчника.
84. Спосіб за п. 83, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.
85. Спосіб за п. 84, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
86. Спосіб за п. 81 або 82, у якому рак являє собою рак очеревини.
87. Спосіб за п. 81 або 82, у якому рак являє собою рак ендометрія.
88. Спосіб за п. 81 або 82, у якому рак являє собою рак матки.
89. Застосування імунокон'югата, який зв'язується з поліпептидом FOLR1, у виготовленні лікарського засобу для лікування FOLR1-експресуючого раку, причому імунокон'югат містить 3-4 DM4-майтанзиноїди і антитіло, яке містить (i) варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 3, і (ii) варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 5, у якому DM4-майтанзиноїди з'єднані з антитілом за допомогою сульфоспдб, причому зазначений лікарський засіб сформульований для введення в дозі 6 міліграмів (мг) на кілограм (кг) скоригованої ідеальної маси тіла (AIBW) пацієнта один раз на три тижні.
90. Застосування за п. 89, у якому зразок, отриманий з організму пацієнта, проявляє експресію FOLR1 принаймні 2 гетеро за даними вимірювання імуногістохімічним методом (ІНС).
91. Застосування за п. 89 або 90, у якому рак являє собою рак яєчника.
92. Застосування за п. 91, у якому рак яєчника являє собою епітеліальний рак яєчника.

93. Застосування за п. 92, у якому рак яєчника є резистентним до платини, рецидивуючим або рефрактерним.
94. Застосування за п. 89 або 90, у якому рак являє собою рак очеревини.
95. Застосування за п. 89 або 90, у якому рак являє собою рак ендометрія.
5 96. Застосування за п. 89 або 90, у якому рак являє собою рак матки.

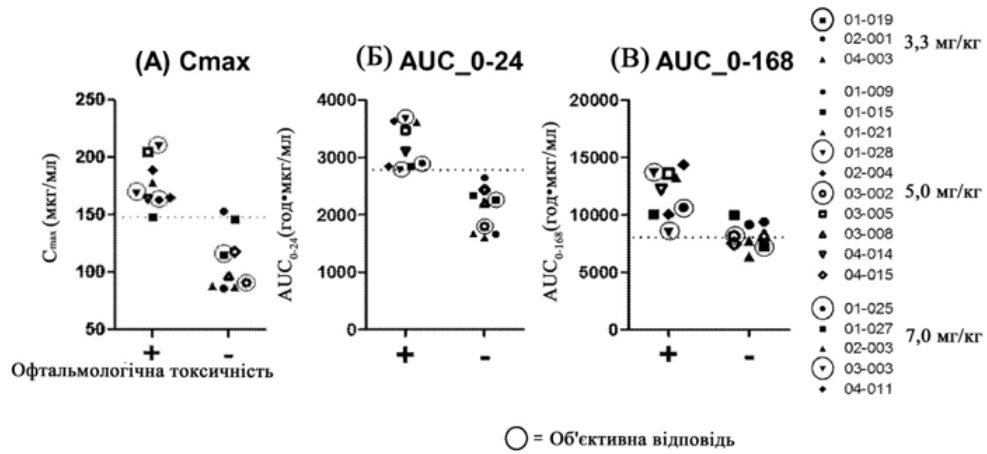
Фармакокінетичні дані IMGN853

Доза (мг/кг)	0,15 (n=2)	0,5 (n=1)	1,0 (n=1)	2,0 (n=1)	3,3 (n=3)	5,0 (n=3)	7,0 (n=4)
C _{max} (мкг/мл)	2,9	10,5	22,1	65,7	96,6 (16,4)	108 (32,7)	179 (21,8)
Період напіввиведення (год)	35,4	41,2	70,1	69,9	99,5 (15,7)	105 (4,4)	87,6 (11,5)
Період напіввиведення (д.)	1,5	1,7	2,9	2,9	4,1 (0,65)	4,4 (1,0)	3,6 (0,5)
AUC _{0-inf} (год•мкг/мл)	150,9	596,6	1779	6505	12188 (2581)	12708(2112)	17559(2850)
AUC ₀₋₁₆₈ (год•мкг/мл)	104,6	496,6	1678	5330	8178 (1129)	8254 (1771)	12177(1621)
CL (мл/год/кг)	1,1	0,8	0,6	0,3	0,3 (0,06)	0,4 (0,07)	0,4 (0,06)
V _{ss} (мл/кг)	51,8	46,7	54,9	28,2	38,6 (5,2)	61,2 (16,1)	52,8 (8,3)

Фіг.1А
Фармакокінетичні дані IMGN853

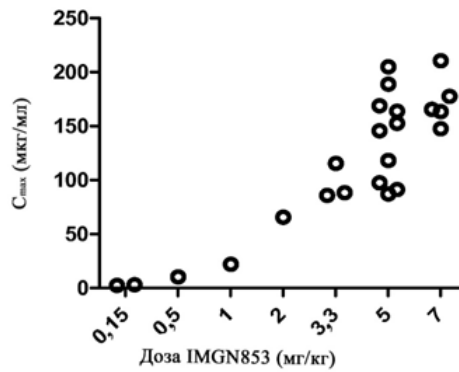
Доза когорти (мг/кг)	N	C _{max} (мкг/мл)	T _{1/2} (днів)	CL (мл/год/кг)	V _{ss} (мл/кг)	AUC _{0-∞} (год•мкг/мл)
0,15	2	2,90 (± 0,47)	1,5 (± 0,2)	1,08 (± 0,38)	53,2 (± 11,2)	149 (± 52)
0,5	1	10,55	3,2	0,58	59,2	865
1	1	22,09	3,4	0,56	57,0	1,777
2	1	65,73	5,0	0,30	32,4	6,757
3,3	3	96,64 (± 16,39)	4,7 (± 0,3)	0,26 (± 0,05)	36,82 (± 5,7)	12,915 (± 2,056)
5	10	141,90 (± 41,63)	4,9 (± 1,2)	0,35 (± 0,08)	51,9 (± 17,0)	15,079 (± 3,740)
7	5	172,98 (± 23,58)	6,2 (± 1,3)	0,36 (± 0,08)	65,7 (± 8,9)	20,146 (± 4,099)

Фіг.1Б



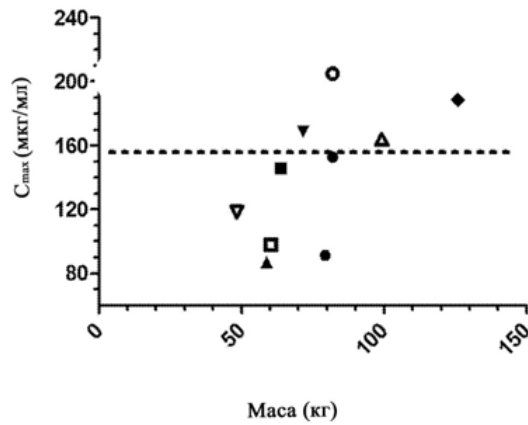
Фіг.2А-В

Залежність C_{max} від дози

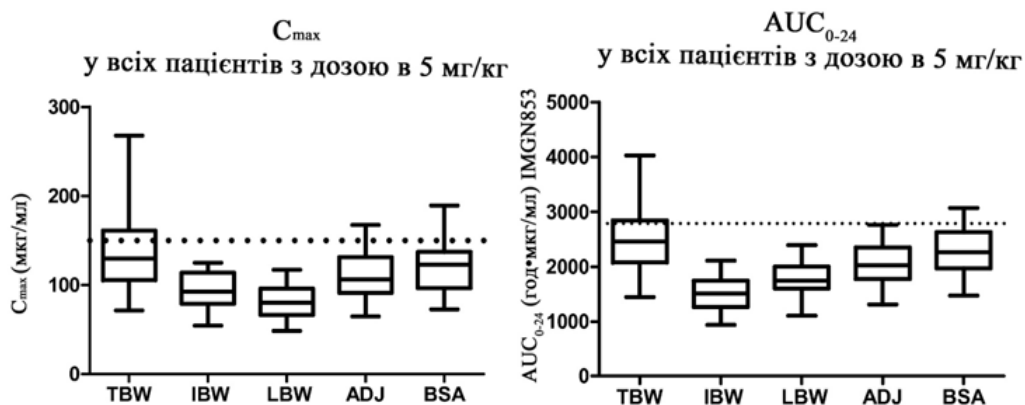


Фіг.3

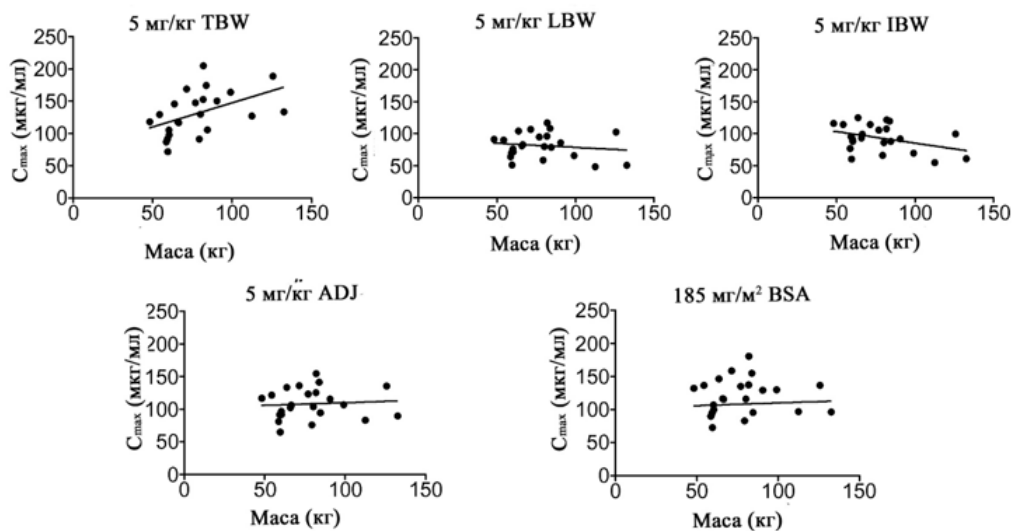
Залежність C_{max} від маси



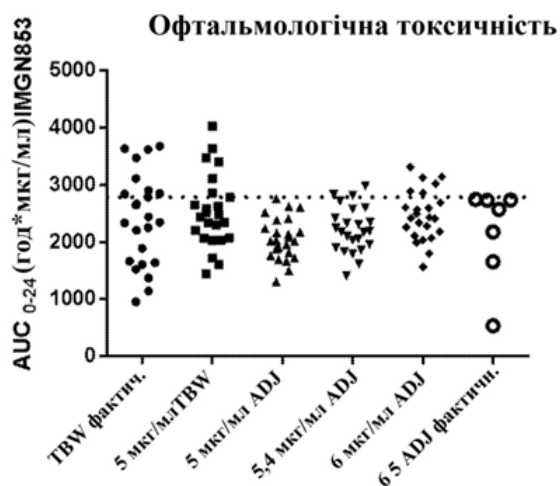
Фіг.4



Фіг.5



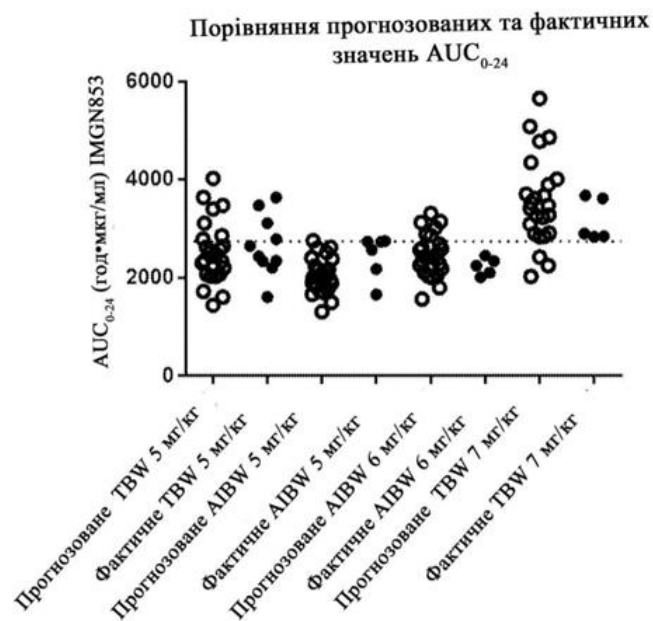
Фіг.6



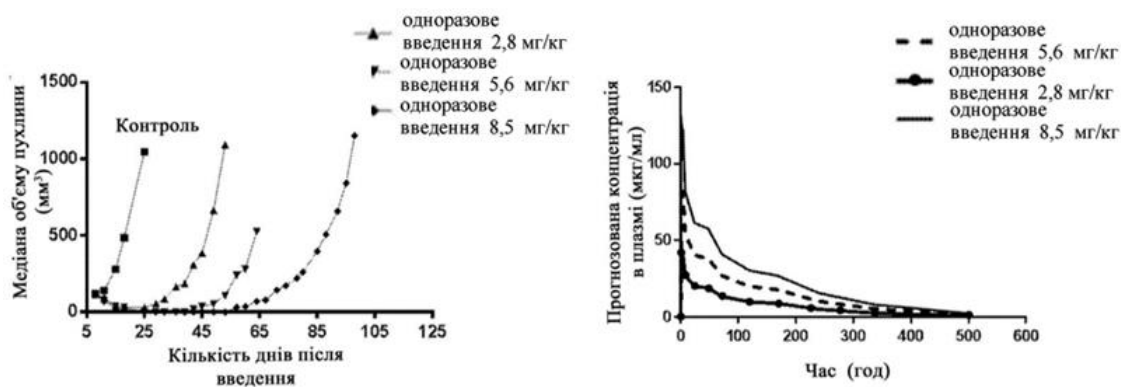
Досліджувана величина	Фармакокінетичний параметр	Порогова величина (год*мкг/мл)	Відсоток пацієнтів, які перевищили порогову величину					
			Фактичний TBW	5 мг/мл TBW	5 мг/мл ADJ	5,4 мг/мл ADJ	6 мг/мл ADJ	5 ADJ Фактичний
Офтальмологічна токсичність	AUC_{0-24}	>2741	38%	29%	0%	13%	25%	14%*

*Пацієнт @ 2749 год*мкг/мл

Фіг.7

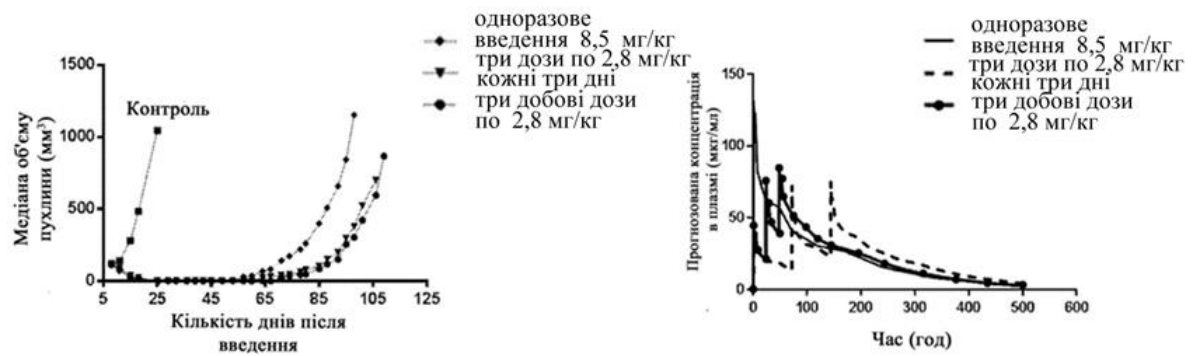


Фіг.8



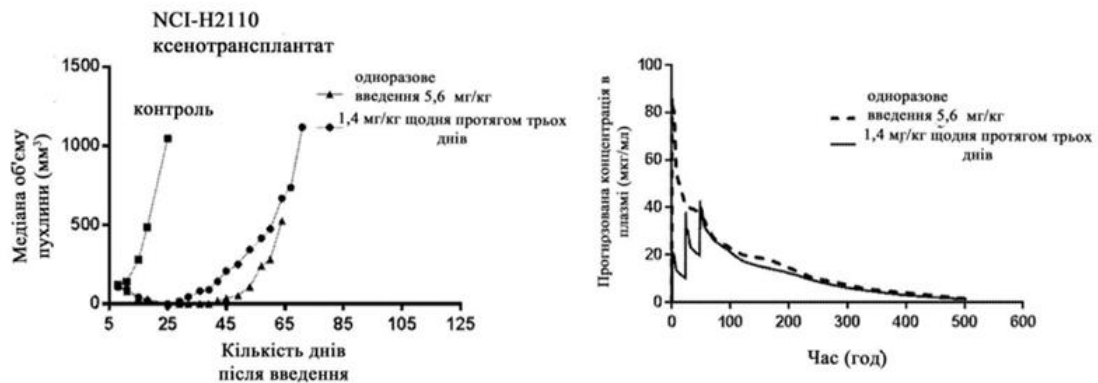
Доза (мг/кг)	Режим застосування	T/C (%)	log вбитих клітин	Повна відповідь	Сmax (мкг/мл)	Cavg (мкг/мл)	AUC_{0-540} (год*мкг/мл)
2,8	один раз	3	1,5	2/6	43	7	3740
5,6	один раз	0	2,7	4/6	86	15	7481
8,5	один раз	0	3,9	6/6	131	23	11354

Фіг.9



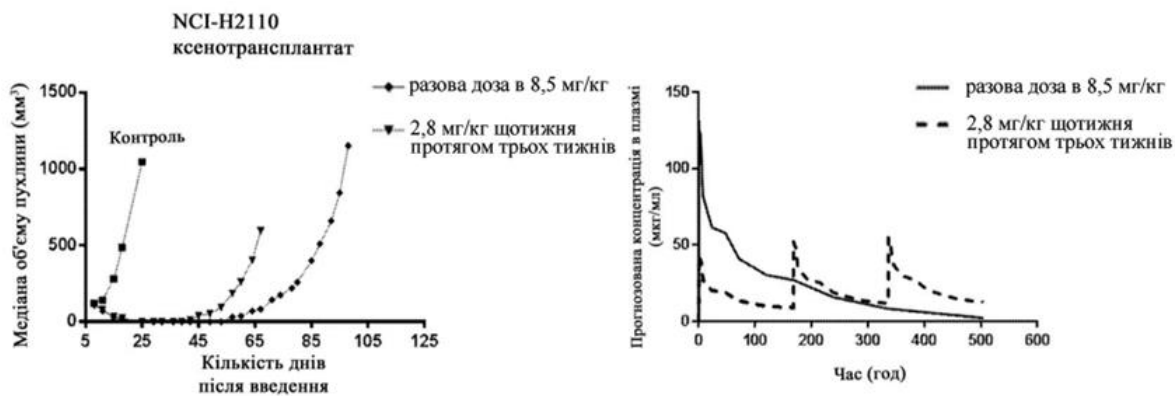
Доза (мг/кг)	Режим застосування	Загальна доза (мг/кг)	T/C (%)	log вбитих клітин	Повна відповідь	Відсутність пухлини (120 день)	C _{max} (мкг/мл)	C _{avg} (мкг/мл)	AUC ₀₋₅₄₀ (год•мкг/мл)
8,5	один раз	8,5	0	3,9	6/6	0/6	131	23	11354
2,8	три добові дози	8,4	0	4,6	6/6	1/6	85	28	10961
2,8	три добові дози кожні три дні	8,4	0	4,1	6/6	2/6	75	21	10762

Fig. 10



Доза (мг/кг)	Режим застосування	Загальна доза (мг/кг)	T/C (%)	log вбитих клітин	Повна відповідь	C _{max} (мкг/мл)	C _{avg} (мкг/мл)	AUC ₀₋₅₄₀ (год•мкг/мл)
5,6	одноразове введення	5,6	0	2,7	4/6	86	15	7481
1,4	щодня протягом трьох днів	4,2	0	2,5	4/6	43	14	5480

Fig. 11



Доза (мг/кг)	Режим застосування	Загальна доза (мг/кг)	T/C (%)	log вбитих клітин	Повна відповідь	C _{max} (мкг/мл)	C _{avg} (мкг/мл)	AUC ₀₋₅₄₀ (год·мкг/мл)
8.5	одноразове введення	8,5	0	3,9	6/6	131	23	11354
2.8	протягом трьох тижнів	8,4	0	3,0	6/6	55	15	9614

Фіг. 12

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601