



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012129353/15, 11.07.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.02.2007 US 60/899,070;

25.10.2007 US 61/000,540

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена: 2009132663  
31.08.2009

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**АКСЕЛЕРОН ФАРМА ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**НОПФ Джон (US),****СИХРА Джасбир (US),****КУМАР Равиндра (US)****(54) АНТАГОНИСТЫ АКТИВИНА-ActRIIa И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения или профилактики рака молочной железы у пациента-человека, причем данный способ включает введение пациенту эффективного количества слитого белка ActRIIa-Fc.

2. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc выбран из группы, состоящей из:

a. полипептида, содержащего аминокислотную последовательность по меньшей мере, на 90% идентичную SEQ ID NO:2;

b. полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную SEQ ID NO:3; и

c. полипептида, содержащего, по меньшей мере, 50 последовательных аминокислот SEQ ID NO:2.

3. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc имеет одну или более из следующих характеристик:

i. связывается с лигандом ActRIIa с  $K_D$ , составляющей, по меньшей мере,  $10^{-7}$  M; и

ii. ингибирует сигнальный путь ActRIIa в клетке.

4. Способ по п.1, где указанный слитый белок ActRIIa-Fc содержит один или более модифицированных аминокислотных остатков, выбранных из: гликозилированной аминокислоты, пэгилированной аминокислоты, фарнезилированной аминокислоты, ацетилированной аминокислоты, биотинилированной аминокислоты, аминокислоты, конъюгированной с липидным фрагментом, и аминокислоты, конъюгированной с органическим дериватирующим средством.

5. Способ по п.2, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную

последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2.

6. Способ по п.2, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3.

7. Способ по п.6, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

8. Способ по п.5, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

9. Способ по п.2, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7.

10. Способ по п.9, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

11. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc представляет собой димер, образованный из двух полипептидов, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, и где слитый белок ActRIIa-Fc содержит три или более фрагмента, состоящих из сиаловых кислот.

12. Способ по п.11, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

13. Способ по п.11 или 12, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит от трех до пяти фрагментов, состоящих из сиаловых кислот.

14. Способ по п.1, где способ вызывает у пациента увеличение массы скелетных мышц менее чем на 10%.

15. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc вводят пациенту так, чтобы достичь концентрации в сыворотке пациента, составляющей, по меньшей мере, 0,2 мг/кг.

16. Способ по п.11, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

17. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc имеет период полужизни в сыворотке нормальных здоровых людей от 15 до 40 дней.

18. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc вводят пациенту не чаще, чем раз в неделю.

19. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc вводят пациенту не чаще, чем раз в месяц.

20. Способ по п.1, где слитый белок ActRIIa-Fc вводят пациенту не чаще, чем раз в три месяца.

21. Способ по п.1, где пациент получает или получил в пределах одного года до введения слитого белка ActRIIa-Fc антирезорбтивную терапию кости.

22. Способ по п.21, где антирезорбтивное средство выбрано из группы, состоящей из: бифосфонатного средства, антагониста лиганда RANK и антагониста остеопротегрина.

23. Способ по п.1, дополнительно включающий подвергание пациента-человека лучевой терапии, эндокринной терапии или введение ему цитотоксического средства.

24. Способ по п.1, где пациент-человек представляет собой женщину, имеющую один или более факторов риска рака молочной железы.

25. Способ по п.1, где введение слитого белка ActRIIa-Fc отсрочивает появление рака молочной железы, ингибирует развитие рака молочной железы, отсрочивает появление метастазов, понижает размер опухоли, понижает или ингибирует рост или выживание клеток рака молочной железы или предотвращает или понижает образование у пациента

метастатических повреждений, связанных с раком молочной железы.

26. Способ по п.1, дополнительно включающий подвергание субъекта лучевой терапии, эндокринной терапии или введение ему цитотоксического средства.

27. Способ по п.1, где у пациента есть риск развития рака молочной железы.

28. Способ по п.1, где рак представляет собой метастатический рак.

29. Способ по п.1, где пациент страдает раком молочной железы, отрицательным по рецептору эстрогенов.

30. Способ по п.1, где пациент имеет первичную опухоль или пролиферативное повреждение молочной железы, связанные с раком молочной железы, и где пациенту вводят слитый белок ActRIIa-Fc до развития метастатических повреждений.

31. Способ по п.1, где пациент имеет первичную опухоль или пролиферативное повреждение молочной железы, связанные с раком молочной железы, и где пациенту вводят слитый белок ActRIIa-Fc до метастатического распространения клеток рака молочной железы в кость.

32. Применение слитого белка ActRIIa-Fc для производства лекарственного средства для лечения рака молочной железы у пациента-человека.

33. Слитый белок ActRIIa-Fc для применения в лечении рака молочной железы у пациента-человека.

34. Способ идентификации средства, пригодного для лечения или профилактики рака молочной железы, причем данный способ включает:

а. идентификацию тестируемого средства, которое конкурирует с лигандом ActRIIa за связывание с лиганд-связывающим доменом полипептида ActRIIa; и

б. анализ влияния указанного средства на пролиферацию или выживание клеток рака молочной железы.

35. Способ ингибирования активин-опосредованного сигнального пути у пациента-человека с раком молочной железы, причем данный способ включает введение пациенту-человеку эффективного количества слитого белка ActRIIa-Fc.

36. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc выбран из группы, состоящей из:

а. полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную SEQ ID NO:2;

б. полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную SEQ ID NO:3; и

с. полипептида, содержащего, по меньшей мере, 50 последовательных аминокислот, выбранных из SEQ ID NO:2.

37. Способ по п.36, где слитый белок ActRIIa-Fc имеет одну или более из следующих характеристик:

i. связывается с лигандом ActRIIa с  $K_D$ , составляющей, по меньшей мере,  $10^{-7}$  М; и

ii. ингибирует сигнальный путь ActRIIa в клетке.

38. Способ по п.35, где указанный слитый белок ActRIIa-Fc содержит один или более модифицированных аминокислотных остатков, выбранных из: гликозилированной аминокислоты, пэгилированной аминокислоты, фарнезилированной аминокислоты, ацетилированной аминокислоты, биотинилированной аминокислоты, аминокислоты, конъюгированной с липидным фрагментом, и аминокислоты, конъюгированной с органическим дериватирующим средством.

39. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2.

40. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3.

41. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

42. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2.

43. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7.

44. Способ по п.35, где слитый белок ActRIIa-Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

R U 2 0 1 2 1 2 1 0 2 6 2 1 2 9 3 3 5 3 A

R U 2 0 1 2 1 2 9 3 5 3 A