



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015140122, 21.02.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.02.2013 US 61/768,368

(43) Дата публикации заявки: 28.03.2017 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.09.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/017810 (21.02.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/130879 (28.08.2014)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

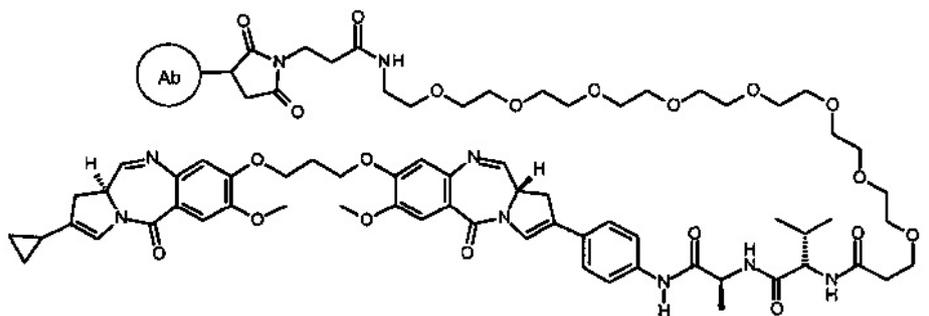
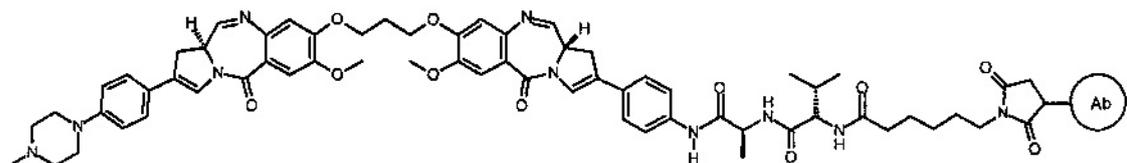
**СТЕМСЕНТРКС, ИНК. (US),
МЕДИММЬОН ЛИМИТЕД (GB)**

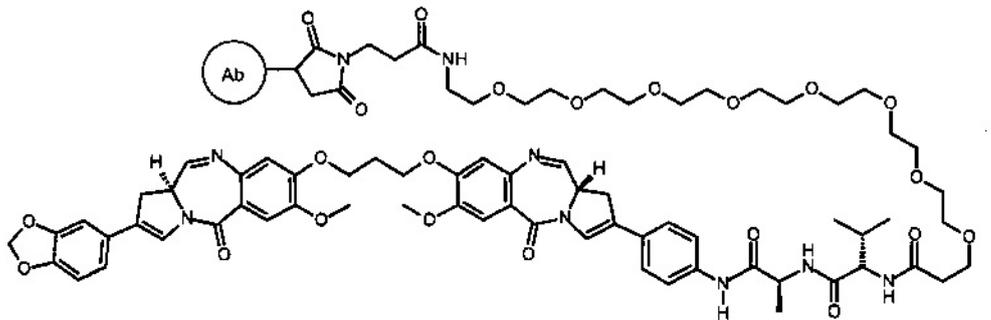
(72) Автор(ы):

**ТОРГОВ Майкл (US),
ГОВАРД Филип Уилсон (GB)**(54) **НОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

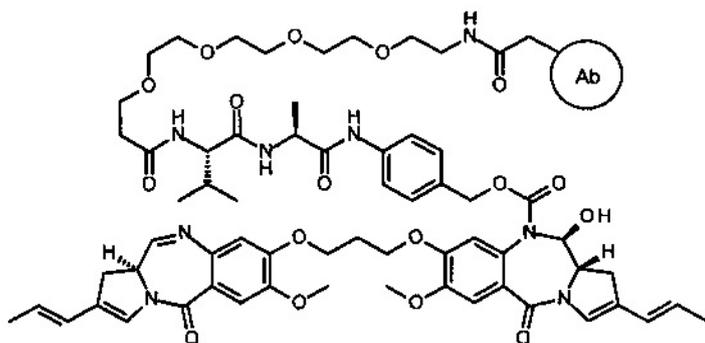
(57) Формула изобретения

1. Конъюгат, выбранный из группы, состоящей из

**ADC 1****ADC 2**

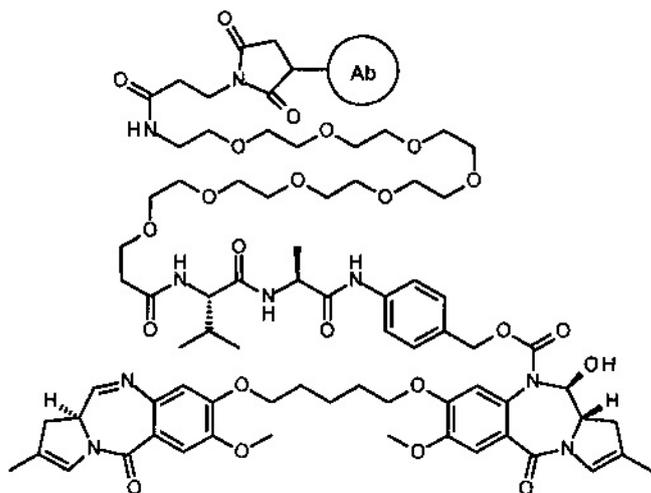


ADC 3



ADC 4

и



ADC 5

где Ab содержит анти-DLL3 антитело или его иммунореактивный фрагмент.

2. Конъюгат по п. 1, где анти-DLL3 антитело содержит моноклональное антитело.
3. Конъюгат по п. 2, где моноклональное антитело выбирают из группы, состоящей из химерных антител, гуманизированных антител и человеческих антител.
4. Конъюгат по п. 2, где указанное моноклональное антитело содержит истощающее антитело.
5. Конъюгат по п. 2, где указанное моноклональное антитело содержит интернализированное антитело.
6. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело или его иммунореактивный фрагмент содержит переменную

область легкой цепи, имеющую три области, определяющие комплементарность, и переменную область тяжелой цепи, имеющую три области, определяющие комплементарность, где по меньшей мере одна область легкой цепи, определяющая комплементарность, приведена на ФИГ. 3А, и по меньшей мере одна область тяжелой цепи, определяющая комплементарность, приведена на ФИГ. 3В.

7. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело или его иммунореактивный фрагмент содержит переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где указанная переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381 и SEQ ID NO: 385, и, где указанная переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% является гомологичной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383 и SEQ ID NO: 387.

8. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело является производным из антитела, выбранного из группы, состоящей из SC16.3, SC16.4, SC16.5,

RU 2015140122 A

RU 2015140122 A

SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105,

SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150.

9. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело или его иммунореактивный фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, являющуюся производной из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381 и SEQ ID NO: 385, и, где

указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, являющуюся производной из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 307, SEQ ID

NO: 311, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383 и SEQ ID NO: 387.

10. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело или его иммунореактивный фрагмент конкурирует за связывание с Белк DLL3ом с референтным антителом, выбранным из группы, состоящей из SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81,

SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150, где связывание DLL3 антитела или его иммунореактивного фрагмента с Белк DLL3ом ингибируется на по меньшей мере 30% референтным антителом.

11. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело находится в бине, выбранном из группы, состоящей из бина А, бина В, бина С, бина D, бина Е, бина F, бина G, бина H и бина I.

12. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с N-терминальным доменом Белк DLL3а.

13. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с Домен DSLом Белк DLL3а.

14. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с EGF1 доменом Белк DLL3а.

15. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с EGF2 доменом Белк DLL3а.

16. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с EGF3 доменом Белк DLL3а.

17. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с EGF4 доменом Белк DLL3а.

18. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, ассоциированным с EGF5 доменом Белк DLL3а.

19. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело содержит CDR из любой из SEQ ID NO: 21-387, с нечетными номерами.

20. Конъюгат по п. 19, где указанное анти-DLL3 антитело содержит множество CDR из любой из SEQ ID NO: 21-387, с нечетными номерами.

21. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты Q93, P94, G95, A96 и P97 (SEQ ID NO: 3) из Белк DLL3а.

22. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело конкурирует с антителом, которое связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты Q93, P94, G95, A96 и P97 (SEQ ID NO: 3) Белк DLL3а.

23. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты G203, R205 и P206 (SEQ ID NO: 4) Белк DLL3а.

24. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело конкурирует с антителом, которое связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты G203, R205

А
2
2
1
0
4
1
5
1
0
2
R
U

RU
2
0
1
5
1
4
0
1
2
2
A

и P206 (SEQ ID NO: 4) Белк DLL3а.

25. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело содержит антитело, выбранное из группы, состоящей hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 и hSC16,56.

26. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, приведенных в SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 401 и SEQ ID NO: 405, и, где указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, приведенных в SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 403 и SEQ ID NO: 407.

27. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанное анти-DLL3 антитело находится в бине, определяемом референтным антителом,

выбранным из группы, состоящей из SC16.3, SC16.4, SC16,5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16,50, SC16,52, SC16,55, SC16,56, SC16,57, SC16,58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 и SC16.150.

28. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанный конъюгат содержит ADC 1.

29. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанный конъюгат содержит ADC 2.

30. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанный конъюгат содержит ADC 3.

31. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанный конъюгат содержит ADC 4.

32. Конъюгат по любому из пп. 1-5, где указанный конъюгат содержит ADC 5.

33. Конъюгат, приведенный на ФИГ. 6

34. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат по любому из пп. 1-5.

35. Композиция по п. 34, где отношение лекарственного средства к антителу (DAR) равно 2 +/- 0,4, 4 +/- 0,4, 6 +/- 0,4, или 8 +/- 0,4.

36. Композиция по п. 35, где DAR равно 2 +/- 0,4.

37. Способ лечения DLL3-ассоциированного расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 34 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

38. Способ по п. 37, где указанное DLL3-ассоциированное расстройство включает пролиферативное расстройство.

39. Способ по п. 38, где указанное пролиферативное расстройство включает неопластическое расстройство.

40. Способ по п. 39, где указанное неопластическое расстройство включает опухоль, проявляющую нейроэндокринные признаки.

41. Способ по п. 39, где указанное неопластическое расстройство включает расстройство, выбранное из группы, состоящей из рака надпочечников, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, рака печени, мелкоклеточного рака легких, крупноклеточного рака легких, рака яичника, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака молочной железы.

RU 2015140122 A

RU 2015140122 A

42. Способ по любому из пп. 37-41, дополнительно включающий стадию введения противоопухолевого средства.

43. Способ снижения частоты клеток, инициирующих опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

44. Способ по п. 43, где снижение частоты определяют с использованием проточного цитометрического анализа известных маркеров поверхности опухолевых клеток, обогащающих клетки, инициирующие опухоли, или иммуногистохимическое обнаружение известных маркеров поверхности опухолевых клеток, обогащающих клетки, инициирующие опухоли.

45. Способ по п. 43, где снижение частоты определяют с использованием анализа *in vitro* или *in vivo* методом серийных разведений.

46. Способ по п. 45, где снижение частоты определяют с использованием анализа *in vivo* методом серийных разведений, включающий пересадку живых человеческих опухолевых клеток иммунодефицитным мышам.

47. Способ по п. 45, где снижение частоты определяют с использованием анализа *in vitro* методом серийных разведений, включающий ограниченное разведением осаждение живых человеческих опухолевых клеток в колонию *in vitro* при поддержании условий.

48. Способ сенсбилизации опухоли у субъекта для лечения с использованием противоопухолевого средства, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

49. Способ ингибирования или предотвращения метастазирования у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

50. Способ по п. 49, где субъект проходит через циторедуктивную операцию перед введением или после введения конъюгата.

51. Способ проведения поддерживающей терапии субъекта, нуждающегося в ней, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

52. Способ истощения клеток, инициирующих опухоли у субъекта, страдающего от пролиферативного расстройства, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

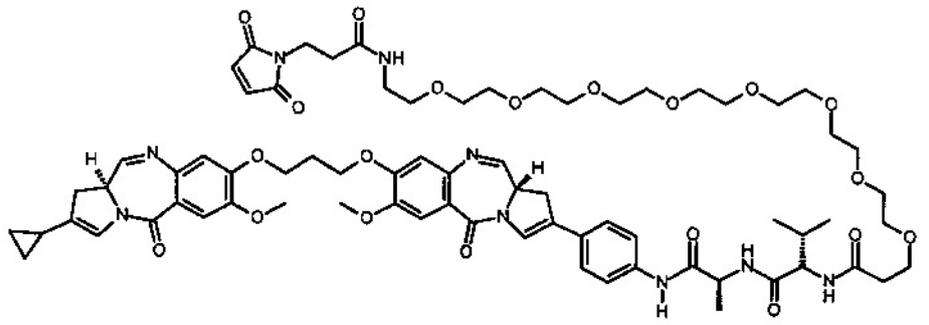
53. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по п. 34.

54. Способ лечения субъекта, страдающего от мелкоклеточного рака легких, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 34 указанному субъекту.

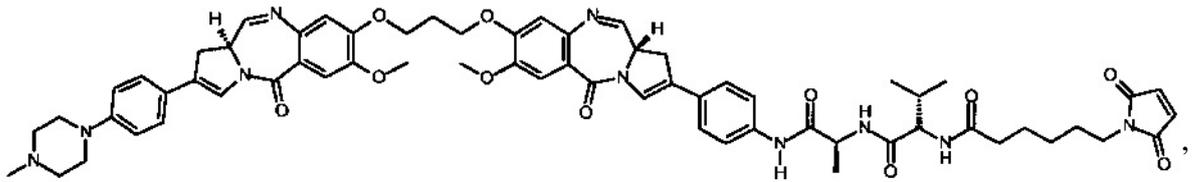
55. Способ по п. 43, дополнительно включающий стадию введения противоопухолевого средства.

56. Применение фармацевтической композиции по п. 34 при получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 43-55.

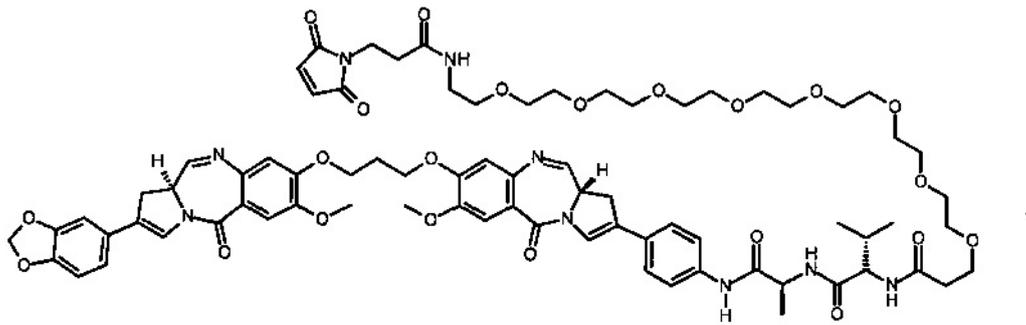
57. Способ получения конъюгата по пп. 1-5, включающий стадию конъюгирования анти-DLL3 антитела или его иммунореактивного фрагмента с соединением, выбранным из группы, состоящей из



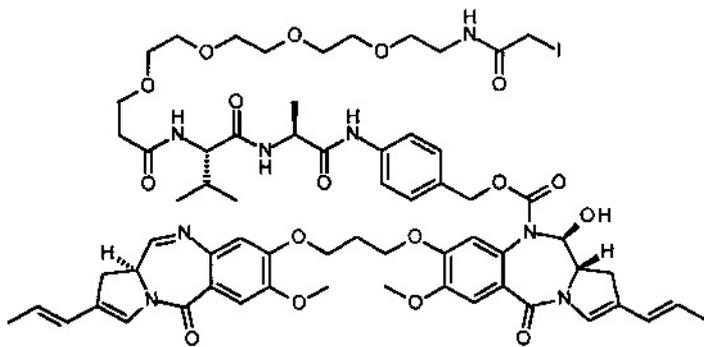
DL1



DL2



DL3

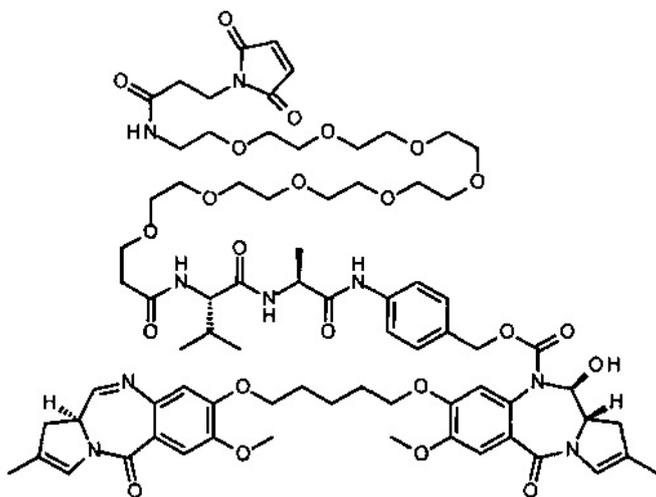


DL4

И

A 2210415102 RU

RU 2015140122 A



DL5

с анти-DLL3 антителом или его иммунореактивным фрагментом.

RU 2015140122 A

RU 2015140122 A