



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(51) МПК  
**A61K 39/00** (2006.01)

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2008141912/13, 22.03.2007**

(30) Конвенционный приоритет:  
**23.03.2006 US 60/785,704**

(43) Дата публикации заявки: **27.04.2010** Бюл. № 12

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **23.10.2008**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/007382 (22.03.2007)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2007/109376 (27.09.2007)**

Адрес для переписки:  
**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):  
**НОВАРТИС АГ (CH)**

(72) Автор(ы):  
**ДЖАНАТПУР Мэри Дж. (US),  
ЮЙ Гоин К. (US)**

**(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К КЛЕТОЧНЫМ АНТИГЕНАМ**

**(57) Формула изобретения**

1. Способ диагностики, обнаружения или лечения рака у млекопитающего, где рак экспрессирует опухолевый клеточный антиген, количество которого возрастает, по меньшей мере, в 3 раза по сравнению с количеством в образце прилежащей нормальной ткани или в смешанном образце нормальной ткани, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества антитела или его фрагмента, который связывается с опухолевым клеточным антигеном, и где антиген опухолевой клетки выбран из группы KIAA1815, LOC157378, FLJ20421, DSCD75, GPR160, GPCR41 и SLC1A5.

2. Способ по п.1, где указанное антитело является человеческим, гуманизированным, гибридным антителом или его фрагментом.

3. Способ по п.1, где указанный фрагмент выбран из группы, состоящей из Fv, F(ab')<sub>2</sub>, Fab' и Fab.

4. Способ по любому из пп.1-3, где указанное антитело или его фрагмент специфически связывается с внеклеточным доменом указанного антигена опухолевой клетки, где антиген опухолевой клетки выбран из группы KIAA1815, LOC157378, FLJ20421, DSCD75, GPR160, GPCR41 и SLC1A5.

5. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом KIAA1815, и

где внеклеточный домен выбран из группы аминокислот из положений примерно 1-408, из положений примерно 474-489, из положений примерно 545-581, из положений примерно 603-621, из положений примерно 642-653, и из положений примерно 674-904.

6. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом BC017881, и где внеклеточный домен выбран из группы аминокислот из положений примерно 1-117, положений примерно 140-148, положений примерно 165-211 и положений примерно 230-240.

7. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом FLJ20421, и где внеклеточный домен состоит из аминокислот в положениях 30-359.

8. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом DSCD75, и где внеклеточный домен состоит из аминокислот в положениях 20-208.

9. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом GPR160, и где внеклеточный домен выбран из группы аминокислот из положений примерно 1-15, положений примерно 80-93, из положений примерно 157-182 и из положений примерно 263-276.

10. Способ по п.4, где антитело связывается с внеклеточным доменом GPCR41, и где внеклеточный домен выбран из группы аминокислот из положений примерно 31-49, из положений примерно 104-112, из положений примерно 134-145, из положений примерно 170-195, из положений примерно 212-270, из положений примерно 299-307, из положений примерно 360-368, из положений примерно 390-403 и из положений примерно 427-445.

11. Способ диагностики, обнаружения или лечения рака у млекопитающего по п.4, в котором антитело или его фрагмент представляет собой иммуноконъюгат.

12. Способ по п.11, где диагностический, обнаруживающий или терапевтический иммуноконъюгат включает антитело против опухолевого клеточного антигена или его фрагмент или гибридный белок антитела против опухолевого клеточного антигена или его фрагмент, в котором компонент указанного антитела связан, по меньшей мере, с одним диагностическим/обнаруживающим агентом или, по меньшей мере, с одним терапевтическим агентом.

13. Способ по п.12, где указанный диагностический/обнаруживающий агент включает, по меньшей мере, один фотоактивный диагностический/обнаруживающий агент, где указанный фотоактивный диагностический агент содержит хромоген или краситель.

14. Способ по п.12, где указанный иммуноконъюгат применяют в интраоперационном, эндоскопическом или интраваскулярном обнаружении/диагностировании опухоли.

15. Способ по п.12, в котором указанный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из атомов радионуклида, бора, гадолиния или урана, иммуномодулятора, цитокина, гормона, антогониста гормона, фермента, ингибитора фермента, фотоактивного терапевтического агента, цитотоксического препарата, токсина, ингибитора ангиогенеза, другого антитела и их комбинации.

16. Способ по п.15, в котором указанный цитотоксический препарат представляет собой лекарство, пролекарство, фермент или токсин.

17. Способ по п.15, в котором указанный цитотоксический препарат представляет собой калихеамицин или аналог калихеамицина, майтанзин или производное майтанзина или ауристин Е или производное ауристинина Е.

18. Способ по п.15, в котором указанный цитотоксический препарат представляет собой токсин или его фрагмент, где указанный токсин выбран из группы, состоящей из растительных, микробных и животных токсинов и их синтетических разновидностей.

19. Способ по п.15, в котором указанный иммуномодулятор выбран из группы, состоящей из цитокина, фактора роста стволовых клеток, лимфотоксина, гематопоетического фактора, колониестимулирующего фактора (CSF), интерферона (IFN), эритропоэтина, тромбopoэтина, антитела и их комбинации.

20. Способ по п.15, в котором фермент представляет собой фермент, активирующий пролекарство.

21. Способ по п.20, в котором фермент, активирующий пролекарство, выбран из группы, состоящей из щелочной фосфатазы, арилсульфатазы, цитозиндеаминазы, протеаз, D-аланилкарбокисептидаз, карбогидрат-расщепляющих ферментов, таких как бета-галактозидаза и нейраминидаза, бета-лактамазы, пенициллинамидазы; и антитела с ферментативной активностью.

22. Поливалентное, полиспецифическое антитело или его фрагмент, содержащее один или более антиген-связывающих сайтов, имеющих аффинность к антигену опухолевой клетки, и один или более эпитоп-связывающих сайтов, имеющих аффинность к эпитопам, где указанный антиген опухолевой клетки выбран из группы KIAA1815, LOC157378, FLJ20421, DSCD75, GPR160, GPCR41 и SLC1A5.

23. Поливалентное, полиспецифическое антитело или его фрагмент по п.22, где указанное поливалентное, полиспецифическое антитело или его фрагмент является человеческим, гуманизированным или гибридным антителом.

24. Поливалентное, полиспецифическое антитело или его фрагмент по п.22, дополнительно включающее диагностический/детектирующий или терапевтический агент.

25. Гибридный белок антитела или его фрагмент, включающий, по меньшей мере, два антитела против антигенов опухолевых клеток или их фрагментов, где указанные антитела или их фрагменты выбраны из антител против антигенов опухолевых клеток или их фрагментов, указанных в п.1.

26. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий лечение терапевтически эффективным количеством антитела или его фрагмента, определенного в любом из пп.1-12, где антитело входит в состав терапевтически приемлемой композиции.

27. Способ диагностики/обнаружения рака у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему диагностически эффективного количества антитела или его фрагмента, определенного в любом из пп.1-14, включенного в фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ лечения или диагностики/обнаружения рака у млекопитающего, включающий (i) введение млекопитающему антитела или его фрагмента, определенного в любом из пп.1-14; (ii) ожидание в течение промежутка времени достаточного для того, чтобы не связавшееся количество белка вышло из кровотока млекопитающего; и (iii) введение указанному млекопитающему молекулы носителя, содержащего диагностический агент, терапевтический агент или их комбинацию, которая связывается с сайтом связывания указанного антитела.

29. Последовательность ДНК, включающая нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело против антигена опухолевой клетки, или его фрагмент, или иммуноконъюгат, определенный в любом из пп.1-14.

30. Вектор экспрессии, включающий последовательность ДНК по п.29.

31. Клетка-хозяин, включающая вектор экспрессии по п.30.

32. Способ доставки диагностического/обнаруживающего или терапевтического агента или их комбинации к мишени, включающий (i) предоставление композиции, включающей иммуноконъюгат, который содержит антитело или его фрагмент, определенный в любом из пп.1-14, и (ii) введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, указанной композиции.

33. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества антитела или его фрагмента, включающего, по меньшей мере, два антитела или их фрагмента, содержащих антитело, определенное в любом из пп.1-12, заключенное в фармацевтически подходящем эксципиенте.

34. Способ по п.33, дополнительно включающий второе антитело или его фрагмент, не являющийся антителом или его фрагментом, определенным в п.1.

35. Способ по п.33, дополнительно включающий второе антитело или его фрагмент, определенный в пункте 1.

36. Способ по п.33, в котором указанное второе антитело конъюгировано с терапевтическим или диагностическим/обнаруживающим агентом.

37. Способ по п.34, в котором указанное антитело против антигена опухолевой клетки или его фрагмент вводят перед, в сочетании с или после введения млекопитающему второго конъюгированного антитела, реагирующего со вторым антигеном опухолевой клетки, экспрессируемым указанной опухолью.

38. Способ по пп.1, 26, 27, 28, 32 или 33, где указанное антитело против антигена опухолевой клетки вводят в дозе от 10 нг/кг вплоть до 100 мг/кг массы тела млекопитающего.

39. Способ по п.38, в котором указанная доза вводится неоднократно.

40. Способ обнаружения и диагностики рака молочной железы, простаты или толстой кишки у млекопитающего, включающий применение антител или иммуноконъюгатов, определенных в любом из пп.1-14.

41. Способ лечения рака молочной железы, простаты или толстой кишки у млекопитающего, включающий применение антител или иммуноконъюгатов, определенных в любом из пп.1-12.

42. Способ лечения рака молочной железы, простаты или толстой кишки у млекопитающего, включающий применение антител или иммуноконъюгатов, определенных в любом из пп.1-12, в котором антиген опухолевой клетки выбран из группы KIAA1815, LOC157378, FLJ20421, DSCD75, GPR160, GPCR41 и SLC1A5.

43. Набор для диагностики или обнаружения рака у млекопитающего, где указанный набор включает:

d) антитело или его фрагмент или иммуноконъюгат или его фрагмент, определенный в любом из пп.1-14, где указанное антитело или фрагмент способно к специфическому связыванию с антигеном опухолевой клетки, где указанный антиген опухолевой клетки выбран из группы KIAA1815, LOC157378, FLJ20421, DSCD75, GPR160, GPCR41, и SLC1A5;

e) способ обнаружения, позволяющий провести указанную диагностику или обнаружение указанного рака у указанного млекопитающего; и инструкции по применению набора.