



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

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2008123794/14**, 14.11.2006(30) Конвенционный приоритет:
15.11.2005 US 60/737,291
06.11.2006 US 60/864,463(43) Дата публикации заявки: **27.12.2009** Бюл. № 36(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **16.06.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2006/044290 (14.11.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/059188 (24.05.2007)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):

**Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH),
БАЙОДЖЕН АЙДЕК ИНК. (US),
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ТОТОРАЙТИС Марк (US),
ШОУ Тимоти Марк (GB),
АГАРВАЛ Сунил (US),
ЙОКУМ Дэвид (US),
КЕЛМАН Эриэлла (US)****(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ СУСТАВОВ****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения повреждения сустава у индивида, включающий введение индивиду антитела против CD20 и рентгенографическую проверку индивида, спустя по крайней мере приблизительно один месяц от момента введения, с помощью которой определяют уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем количество вводимого антитела против CD20 является эффективным для получения уменьшения повреждения сустава.

2. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно два месяца от момента введения антитела.

3. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно 10 недель от момента введения антитела.

4. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно три месяца от момента введения антитела.

5. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно четыре

месяца от момента введения антитела.

6. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно пять месяцев от момента введения антитела.

7. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно 24 недели от момента введения антитела.

8. Способ по п.1, в котором рентгенографическая проверка после введения антитела против CD20 имеет место спустя по крайней мере приблизительно 52 недели от момента введения антитела.

9. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий дополнительное введение индивиду антитела против CD20 в количестве, эффективном для получения непрерывного или сохраняемого уменьшения повреждения сустава по сравнению с эффектом предшествующего введения антитела против CD20.

10. Способ по п.9, в котором антитело против CD20 дополнительно вводят индивиду, даже если у индивида нет клинического улучшения во время рентгенографической проверки после предшествующего введения.

11. Способ по п.10, в котором клиническое улучшение определяют с помощью оценки числа болезненных или опухших суставов, показателя тяжести оценки псориаза, общей клинической оценки индивида, оценки скорости оседания эритроцитов или оценки количества уровня С-реактивных белков.

12. Способ по п.1, в котором с помощью проверки определяют общий модифицированный показатель Sharp.

13. Способ по п.1, в котором антителом является ритуксимаб.

14. Способ по п.1, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 2 и 8.

15. Способ по п.1, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 39 и 40.

16. Способ по п.1, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 32 и 33.

17. Способ по п.1, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее переменный домен тяжелой цепи с заменами N100A, или D56A и N100A, или D56A, N100Y и S100aR в SEQ ID NO: 8 и переменный домен легкой цепи с заменами M32L, или S92A, или M32L и S92A в SEQ ID NO: 2.

18. Способ по п.1, в котором повреждение сустава вызвано артритом, асептическим разрыхлением ортопедических имплантатов сустава, не соединением перелома, спондилоартропатиями, псориазом или болезнью Крона.

19. Способ по п.18, в котором повреждение сустава вызвано артритом.

20. Способ по п.19, в котором повреждение сустава вызвано ревматоидным артритом, остеоартритом, алкилозирующим спондилоартритом или псориазическим артритом.

21. Способ по п.1, в котором антитело вводят внутривенно.

22. Способ по п.1, в котором антитело вводят подкожно.

23. Способ по п.1, в котором индивид никогда ранее не подвергался лечению антителом против CD20.

24. Способ по п.1, в котором индивид никогда ранее не подвергался лечению метотрексатом.

25. Способ по п.24, в котором индивид, никогда ранее не подвергавшийся лечению метотрексатом, имеет активный ревматоидный артрит.

26. Способ по п.1, в котором антитело является не конъюгированным антителом.

27. Способ по п.1, в котором антитело конъюгировано с другой молекулой.
28. Способ по п.1, в котором антитело вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,4-4 г.
29. Способ по п.26, в котором антитело вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,4-1,3 г.
30. Способ по п.29, в котором доза составляет приблизительно 1,5-3,5 г.
31. Способ по п.30, в котором доза составляет приблизительно 1,5-2,5 г.
32. Способ по п.1, в котором антитело вводят с частотой одна-четыре дозы в пределах периода, составляющего приблизительно один месяц.
33. Способ по п.32, в котором доза составляет приблизительно 500 мг-1,2 г.
34. Способ по п.33, в котором доза составляет приблизительно 750 мг-1,1 г.
35. Способ по п.1, в котором антитело вводят в виде двух-трех доз.
36. Способ по п.1, в котором антитело вводят в пределах периода, составляющего приблизительно 2-3 недели.
37. Способ по п.1, в котором для лечения повреждения сустава индивиду не вводят никакого другого лекарственного средства, отличного от антитела против CD20.
38. Способ по п.1, в котором второе лекарственное средство вводят в эффективном количестве, причем антитело против CD20 является первым лекарственным средством.
39. Способ по п.38, в котором второе лекарственное средство представляет собой более одного лекарственного средства.
40. Способ по п.38 или 39, в котором вторым лекарственным средством является антибиотик, иммунодепрессант, модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство (DMARD), контролирующий боль агент, антагонист интегрина, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), антагонист цитокина, бисфосфонат или гормон, или их комбинация.
41. Способ по п.40, в котором второе лекарственное средство представляет собой DMARD.
42. Способ по п.41, в котором DMARD выбирают из группы, состоящей из ауранофина, хлорохина, D-пеницилламина, инъекционного золота, перорального золота, гидроксихлорохина, сульфасалазина, миокризина и метотрексата.
43. Способ по п.40, в котором второе лекарственное средство представляет собой NSAID.
44. Способ по п.43, в котором NSAID выбирают из группы, состоящей из пентазы, месалазина, асакола, кодеина фосфата, бенорилата, фенбуфена, напросина, диклофенака, этодолака, индометацина, аспирина и ибупрофена.
45. Способ по п.40, в котором второе лекарственное средство представляет собой контролирующий боль агент.
46. Способ по п.45, в котором контролирующий боль агент выбирают из группы, состоящей из парацетамола и декстропропиксифена.
47. Способ по п.40, в котором иммунодепрессант выбирают из группы, состоящей из этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, лефлуномида, анакинры, азатиоприна и циклофосфамида.
48. Способ по п.40, в котором второе лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из OPG, этанерцепта, инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, кинарета, раптивы, остеопротегерина (OPG), RANKFc, анти-RANKL, памидроната, алендроната, актонеля, золендроната, клодроната, метотрексата, азулфидина, гидроксихлорохина, доксициклина, лефлуномида, сульфасалазина (SSZ), преднизолона, антагониста рецептора интерлейкина-1, преднизона и метилпреднизолона.
49. Способ по п.40, в котором второе лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из инфликсимаба, комбинации инфликсимаб/метотрексат (MTX), MTX,

этанерцепта, кортикостероида, циклоспорина А, азатиоприна, ауранофина, гидроксихлорохина (HCQ), комбинации преднизолона, MTX и SSZ, комбинаций MTX, SSL и HCQ, комбинации циклофосамида, азатиоприна и HCQ и комбинации адалимумаба с MTX.

50. Способ по п.49, в котором кортикостероид является преднизоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, гидрокортизоном или дексаметазоном.

51. Способ по п.49, в котором вторым лекарственным средством является MTX.

52. Способ по п.1, в котором индивид является отрицательным в отношении ревматоидного фактора.

53. Способ по п.1, в котором индивид является положительным в отношении ревматоидного фактора.

54. Способ по п.1, в котором индивиду вводили метотрексат до базовой линии.

55. Способ по п.54, в котором метотрексат вводили в дозе, составляющей приблизительно 10-25 мг/неделю.

56. Способ по п.54 или 55, в котором метотрексат вводили в течение по крайней мере приблизительно 12 недель до базовой линии.

57. Способ по п.56, в котором метотрексат вводили в постоянной дозе в течение последних четырех недель до базовой линии.

58. Способ по п.54, в котором метотрексат вводили перорально или парентерально.

59. Способ по п.1, в котором повреждение сустава вызвано ревматоидным артритом, и индивид неадекватно реагировал на один или несколько ингибиторов в виде антител против фактора некроза опухолей (TNF).

60. Способ по п.59, в котором индивиду вводят сопутствующий метотрексат вместе с антителом против CD20.

61. Способ по п.60, в котором антитело против CD20 вводят внутривенно в дозе приблизительно 1000 мг × 2 в дни 1 и 15 от начала лечения.

62. Способ контроля лечения повреждения сустава у индивида, включающий введение индивиду эффективного количества антитела против CD20 и определение с помощью рентгенографии спустя по крайней мере приблизительно один месяц от момента введения, произошло ли уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем уменьшение в сравнении с базовой линией у индивида после лечения указывает на то, что антитело против CD20 оказывает эффект на повреждение сустава.

63. Способ по п.62, в котором степень уменьшения в сравнении с базовой линией определяют второй раз после введения антитела против CD20.

64. Способ по п.62 или 63, в котором определение проводят спустя по крайней мере приблизительно 24 недели.

65. Изделие производства, включающее

(a) контейнер, содержащий антитело против CD20; и

(b) листовку-вкладыш с инструкциями в отношении лечения повреждения сустава у индивида, причем в инструкциях указывается на то, что индивиду вводится антитело против CD20, и затем он проходит рентгенографическую проверку, спустя по крайней мере приблизительно один месяц от момента введения, с помощью которой определяют уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем количество вводимого антитела против CD20 является эффективным для получения уменьшения повреждения сустава.

66. Изделие по п.65, дополнительно включающее контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем антитело против CD20 представляет собой первое лекарственное средство, дополнительно включающий инструкции в листовке-вкладыше в отношении лечения индивида эффективным количеством

второго лекарственного средства.

67. Способ лечения повреждения сустава у индивида, включающий введение индивиду антитела против CD20 и рентгенографическую проверку индивида, спустя по крайней мере приблизительно 52 недели от момента введения, с помощью которой определяют уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем количество вводимого антитела против CD20 является эффективным для получения уменьшения повреждения сустава.

68. Способ по п.67, в котором с помощью проверки определяют общий модифицированный показатель Sharp.

69. Способ по п.67, в котором антителом является ритуксимаб.

70. Способ по п.67, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 2 и 8.

71. Способ по п.67, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 39 и 40.

72. Способ по п.67, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 32 и 33.

73. Способ по п.67, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее переменный домен тяжелой цепи с заменами N100A, или D56A и N100A, или D56A, N100Y и S100aR в SEQ ID NO: 8 и переменный домен легкой цепи с заменами M32L, или S92A, или M32L и S92A в SEQ ID NO: 2.

74. Способ по п.67, в котором повреждение сустава вызвано артритом.

75. Способ по п.74, в котором артрит представляет собой ревматоидный артрит.

76. Способ по п.75, в котором артрит представляет собой активный ревматоидный артрит на ранней стадии.

77. Способ по п.67, в котором индивид никогда ранее не подвергался лечению иммунодепрессантом до введения первой дозы антитела против CD20 в способе лечения.

78. Способ по п.67, в котором антитело вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,4-4 г.

79. Способ по п.67, в котором антитело вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,4-1,3 г с частотой одна-четыре дозы в пределах периода, составляющего приблизительно один месяц.

80. Способ по п.79, в котором доза составляет приблизительно 500 мг-1,2 г.

81. Способ по п.80, в котором доза составляет приблизительно 750 мг-1,1 г.

82. Способ по п.67, в котором антитело вводят в виде двух-трех доз.

83. Способ по п.67, в котором антитело вводят в пределах периода, составляющего приблизительно 2-3 недели.

84. Способ по п.67, дополнительно включающий повторное лечение индивида путем введения индивиду эффективного количества антитела против CD20.

85. Способ по п.84, в котором повторное лечение начинают через по крайней мере приблизительно 24 недели от первого введения антитела против CD20.

86. Способ по п.85, в котором начинают дополнительное повторное лечение.

87. Способ по п.86, в котором дополнительное повторное лечение начинают через по крайней мере приблизительно 24 недели от второго введения антитела против CD20.

88. Способ по п.84, в котором повреждение сустава уменьшается после повторного лечения.

89. Способ по п.84, в котором у индивида не наблюдают клинического улучшения во время рентгенографической проверки после повторного лечения.

90. Способ по п.89, в котором клиническое улучшение определяют с помощью оценки числа болезненных или опухших суставов, показателя тяжести оценки

псориаза, общей клинической оценки индивида, оценки скорости оседания эритроцитов или оценки количества уровня С-реактивных белков.

91. Способ по п.67, в котором второе лекарственное средство вводят в эффективном количестве, причем антитело против CD20 является первым лекарственным средством.

92. Способ по п.91, в котором второе лекарственное средство представляет собой более одного лекарственного средства.

93. Способ по п.91, в котором вторым лекарственным средством является антибиотик, иммунодепрессант, модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство (DMARD), контролирующий боль агент, антагонист интегрина, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), антагонист цитокина, бисфосфонат или гормон, или их комбинация.

94. Способ по п.93, в котором вторым лекарственным средством является метотрексат.

95. Способ по п.67, в котором индивид является отрицательным в отношении ревматоидного фактора.

96. Способ по п.67, в котором индивид является положительным в отношении ревматоидного фактора.

97. Способ по п.67, в котором антитело против CD20 вводят внутривенно.

98. Способ по п.67, в котором антитело против CD20 вводят подкожно.

99. Способ контроля лечения повреждения сустава у индивида, включающий введение индивиду эффективного количества антитела против CD20 и определение с помощью рентгенографии спустя по крайней мере приблизительно 52 недели от момента введения, произошло ли уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем уменьшение в сравнении с базовой линией у индивида после лечения указывает на то, что антитело против CD20 оказывает эффект на повреждение сустава.

100. Способ по п.99, в котором степень уменьшения в сравнении с базовой линией определяют второй раз после введения антитела против CD20.

101. Изделие производства, включающее

(а) контейнер, содержащий антитело против CD20; и

(б) листовку-вкладыш с инструкциями в отношении лечения повреждения сустава у индивида, причем в инструкциях указывается на то, что индивиду вводится эффективное количество антитела против CD20, и затем он проходит рентгенографическую проверку, спустя по крайней мере приблизительно 52 недели от момента введения, с помощью которой определяют уменьшение повреждения сустава по сравнению с базовой линией до введения, причем количество вводимого антитела против CD20 является эффективным для получения уменьшения повреждения сустава.

102. Изделие по п.101, дополнительно включающее контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем антитело против CD20 представляет собой первое лекарственное средство, дополнительно включающий инструкции в листовке-вкладыше в отношении лечения индивида эффективным количеством второго лекарственного средства.

103. Изделие по п.102, в котором вторым лекарственным средством является метотрексат.

104. Способ лечения повреждения сустава у индивида, причем (а) индивид неадекватно реагировал на один или несколько ингибиторов в виде антител против фактора некроза опухолей (TNF); (б) индивид получил по крайней мере один предшествующий курс лечения антителом против CD20, и (с) лечение включает назначение по крайней мере одного дополнительного курса лечения антителом

против CD20.

105. Способ по п.104, в котором индивид реагировал на по крайней мере один предшествующий курс лечения антителом против CD20.

106. Способ по п.104, в котором повреждение сустава вызвано артритом.

107. Способ по п.106, в котором артрит представляет собой ревматоидный артрит.

108. Способ по п.104, в котором антителом является ритуксимаб.

109. Способ по п.104, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 2 и 8.

110. Способ по п.104, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 39 и 40.

111. Способ по п.104, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее последовательности переменных доменов SEQ ID NO: 32 и 33.

112. Способ по п.104, в котором антителом является гуманизированное антитело 2H7, включающее переменный домен тяжелой цепи с заменами N100A, или D56A и N100A, или D56A, N100Y и S100aR в SEQ ID NO: 8 и переменный домен легкой цепи с заменами M32L, или S92A, или M32L и S92A в SEQ ID NO: 2.

RU 2008123794 A

RU 2008123794 A