



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006142857/13**, 03.05.2005(30) Конвенционный приоритет:
05.05.2004 US 60/568,460(43) Дата публикации заявки: **10.06.2008 Бюл. № 16**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.12.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/015337 (03.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/117972 (15.12.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой**

(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
**УАЛИК Патриция А. (US),
БРУНЕТТА Пол Дж. (US),
ГРИВАЛ Икбал С. (US)**(54) **ПРОФИЛАКТИКА АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Способ профилактики аутоиммунного заболевания у пациента, у которого отсутствуют симптомы аутоиммунного заболевания, и который подвержен риску возникновения у него одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания, где указанный способ включает введение указанному пациенту анти-CD20 антитела в количестве, которое является эффективным для предупреждения возникновения у пациента одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания, и где указанное аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома, рассеянного склероза, язвенного колита, болезни Крона, ревматоидного артрита, синдрома Сьегрена, синдрома Гийена-Барре, тяжелой миастении, васкулита крупных кровеносных сосудов, васкулита средних кровеносных сосудов, узелкового полиартрита, пузырчатки, склеродермии, синдрома Гудпасчера, гломерулонефрита, первичного билиарного цирроза, болезни Грейвса, мембранозной нефропатии, аутоиммунного гепатита, кишечной спру, болезни Аддисона, полимиозита/дерматомиозита, моноклональной гаммапатии, дефицита фактора VIII, криоглобулинемии, периферической невропатии, IgM-полиневропатии, хронической невропатии и тиреоидита Хашимото.

2. Способ по п.1, где в организме пациента продуцируется аномальное количество аутоантител.

3. Способ по п.1, где у пациента никогда не наблюдались один или несколько симптомов указанного аутоиммунного заболевания.

4. Способ по п.1, где пациент никогда ранее не подвергался лечению анти-CD20

антителом.

5. Способ по п.1, где вероятность возникновения одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания у пациента в течение 0-10 лет составляет примерно 80-100%.

6. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов системной красной волчанки (СКВ).

7. Способ по п.6, где пациент имеет аномальные уровни антинуклеарных антител, антител против двухцепочечной ДНК (дцДНК), антител против антигена Смита (Sm), антител против ядерного рибонуклеопротеина, антител против фосфолипида, антител против рибосомного Р, антител против Ro/SS-A, антител против Ro или антител против La.

8. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов антифосфолипидного синдрома.

9. Способ по п.8, где пациент имеет аномальные уровни антител против фосфолипида.

10. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов язвенного колита или болезни Крона.

11. Способ по п.10, где пациент имеет аномальные уровни аутоантител, окрашивающих нуклеарную или перинуклеарную зону нейтрофилов (pANCA), и/или антител против *Saccharomyces cerevisiae*.

12. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов синдрома Гийена-Барре.

13. Способ по п.12, где пациент имеет аномальные уровни антител, перекрестно-реагирующих с ганглиозидом GM1 или с ганглиозидом GQ1b.

14. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов тяжелой миастении.

15. Способ по п.14, где пациент имеет аномальные уровни антител против ацетилхолинового рецептора (AChR), подтипа анти-AChR антител, или антител против мышцеспецифической тирозинкиназы (MuSK).

16. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов васкулита крупных кровеносных сосудов.

17. Способ по п.16, где пациент имеет аномальные уровни антител против эндотелиальных клеток в сыворотке.

18. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов васкулита средних кровеносных сосудов.

19. Способ по п.18, где пациент имеет аномальные уровни антител против эндотелиальных клеток или цитоплазматических антител против нейтрофилов (ANCA).

20. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов узелкового полиартериита.

21. Способ по п.20, где пациент имеет аномальные уровни аутоантител, окрашивающих нуклеарную или перинуклеарную зону нейтрофилов (pANCA).

22. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов пузырчатки.

23. Способ по п.22, где пациент имеет аномальные уровни IgG или антител против десмоглеина (Dsg).

24. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов склеродермии.

25. Способ по п.24, где пациент имеет аномальные уровни антител против центромеры, антител против топоизомеразы-1 (Scl-70), антител против РНК-полимеразы или антител против U3-ибонуклеопротеина (U3-RNP).

26. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов синдрома Гудпасчера.

27. Способ по п.26, где пациент имеет аномальные уровни антител против гломерулярной базальной мембраны (GBM).

28. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов гломерулонефрита.

29. Способ по п.28, где пациент имеет аномальные уровни антител против гломерулярной базальной мембраны (GBM).

30. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов первичного билиарного цирроза.
31. Способ по п.30, где пациент имеет аномальные уровни антител против митохондрий (AMA) или антител против митохондриального M2.
32. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов болезни Грейвса.
33. Способ по п.32, где пациент имеет аномальные уровни антител против пероксидазы щитовидной железы (ТРО), антител против тироглобина (TG) или антител против рецептора тиреостимулирующего гормона (TSHR).
34. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов мембранозной нефропатии.
35. Способ по п.34, где пациент имеет аномальные уровни антител против двухцепочечной ДНК (дцДНК).
36. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов аутоиммунного гепатита.
37. Способ по п.36, где пациент имеет аномальные уровни антинуклеарных антител (AN), антител против актина (AA) или антител против антигена гладкой мышцы (ASM).
38. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов кишечной спру.
39. Способ по п.38, где пациент имеет аномальные уровни анти-эндомизиальных IgA, IgA против трансклутаминазы ткани, IgA против глиадина или IgG против глиадина.
40. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов болезни Аддисона.
41. Способ по п.40, где пациент имеет аномальные уровни анти-CYP21A2 антител, анти-CYP11A1 антител или анти-CYP17 антител.
42. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов полимиозита/дерматомиозита.
43. Способ по п.42, где пациент имеет аномальные уровни антинуклеарных антител (ANA), антител против рибонуклеопротеина (RNP) или миозит-специфических антител.
44. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов моноклональной гаммапатии.
45. Способ по п.44, где пациент имеет аномальные уровни антител против ассоциированного с миелином гликопротеина (MAG).
46. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов криоглобулинемии.
47. Способ по п.46, где пациент имеет аномальные уровни антител против вируса гепатита С (HCV).
48. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов периферической невропатии.
49. Способ по п.48, где пациент имеет аномальные уровни антител против ганглиозида GM1, антител против ассоциированного с миелином гликопротеина (MAG), антител против сульфат-3-глюкуронил-параглобозида (SGPG) или IgM против гликоконъюгата.
50. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов IgM-полиневропатии.
51. Способ по п.50, где пациент имеет аномальные уровни антител против ассоциированного с миелином гликопротеина (MAG).
52. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов хронической невропатии.
53. Способ по п.52, где пациент имеет аномальные уровни IgM против ганглиозида.
54. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов тиреоидита Хашимото.
55. Способ по п.54, где пациент имеет аномальные уровни антител против пероксидазы щитовидной железы (ТРО), антител против тироглобина (TG) или антител против рецептора тиреостимулирующего гормона (TSHR).
56. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких

симптомов рассеянного склероза.

57. Способ по п.56, где пациент имеет аномальные уровни антител против основного белка миелина или антител против олигодендроцитарного гликопротеина миелина.

58. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов ревматоидного артрита.

59. Способ по п.58, где пациент имеет аномальные уровни ревматоидного фактора IgM против Fc-части IgG.

60. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов синдрома Сьегрена.

61. Способ по п.60, где пациент имеет аномальные уровни антител против La/SSB или против Ro/SSB.

62. Способ по п.1, где пациент подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов дефицита фактора III.

63. Способ по п.60, где пациент имеет аномальные уровни антител против фактора VIII.

64. Способ по п.1, где указанным антителом является "оголенное" антитело.

65. Способ по п.1, который, по существу, включает введение указанного антитела пациенту

66. Способ по п.1, где указанным антителом является ритуксимаб.

67. Способ по п.1, где указанным антителом является гуманизованное антитело 2H7, содержащее последовательности переменного домена в SEQ ID NO:2 и 8.

68. Способ по п.1, где указанным антителом является гуманизованное антитело 2H7, содержащее последовательности переменного домена в SEQ ID NO:23 и 24.

69. Способ профилактики аутоиммунного заболевания у пациента, у которого отсутствуют симптомы аутоиммунного заболевания, и который подвержен риску возникновения одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания, где указанный способ включает введение пациенту анти-CD20 антитела в количестве, которое является эффективным для предупреждения возникновения у пациента одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания.

70. Способ профилактики аутоиммунного заболевания у пациента, у которого отсутствуют симптомы заболевания и присутствуют аномальные уровни аутоантител, где указанный способ включает введение пациенту анти-CD20 антитела в количестве, которое является эффективным для предупреждения возникновения у пациента одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания.

71. Промышленное изделие, включающее:

(а) контейнер, содержащий композицию, включающую анти-CD20 антитело и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и

(b) инструкции по введению указанной композиции пациенту у которого отсутствуют симптомы аутоиммунного заболевания, и который подвержен риску возникновения у него одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания, в целях предупреждения возникновения у пациента одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания.