



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

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2007135878/13**, **28.02.2006**

(30) Конвенционный приоритет:
28.02.2005 US 60/656,943

(43) Дата публикации заявки: **10.04.2009** Бюл. № 10

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **28.09.2007**

(86) Заявка РСТ:
US 2006/006998 (28.02.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/093923 (08.09.2006)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу**

(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
**СЬЮЭЛЛ Леа К. (US),
КВАН Джоанн (US)**

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения заболевания костей у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества антитела против CD20, причем указанное заболевание кости не связано с аутоиммунным заболеванием или не характеризуется повышенным риском возникновения аутоиммунного заболевания.

2. Способ по п.1, в котором антитело является химерным, человеческим или гуманизированным антителом.

3. Способ по п.1, в котором антитело включает ритуксимаб.

4. Способ по п.1, в котором антитело является гуманизированным антителом 2H7, содержащим последовательности вариабельной области, представленные в SEQ ID NO: 2 и 8.

5. Способ по п.1, в котором антитело является гуманизированным антителом 2H7, содержащим вариабельную область тяжелой цепи с заменой N100A или D56A, N100A в SEQ ID NO:8 и вариабельную область легкой цепи с заменой M32L, S92A или M32L, S92A в SEQ ID NO:2.

6. Способ по п.1, в котором антитело является гуманизированным антителом 2H7, содержащим последовательность вариабельной области легкой цепи (V_L) SEQ ID NO:30 и последовательность вариабельной области тяжелой цепи (V_H) SEQ ID NO:8, причем в указанном антителе аминокислоты D56A в VH-CDR2 и N100 в VH-CDR3

далее заменены остатками Y или W.

7. Способ по п.6, в котором антитело содержит последовательность легкой цепи v511 SEQ ID NO:31 и последовательность тяжелой цепи v511 SEQ ID NO:32.

8. Способ по п.1, в котором антитело является «голым» антителом.

9. Способ по п.1, в котором антитело конъюгировано с другой молекулой.

10. Способ по п.9, в котором антитело ковалентно связано с агентом, направленно воздействующим на кость.

11. Способ по п.1, в котором антитело вызывает длительную клиническую реакцию при введении млекопитающему.

12. Способ по п.1, в котором антитело вводят в дозе от около 400 мг до 1,3 г при частоте введения от около одной до четырех доз в течение примерно одного месяца.

13. Способ по п.12, в котором каждая доза составляет от около 500 мг до 1,2 г.

14. Способ по п.12, в котором каждая доза составляет от около 750 мг до 1,1 г.

15. Способ по п.12, в котором антитело вводят в виде двух-четырёх доз.

16. Способ по п.12, в котором антитело вводят в виде двух-трех доз.

17. Способ по п.12, в котором антитело вводят в течение примерно 2-3 недель.

18. Способ по п.17, в котором период введения равен примерно двум неделям.

19. Способ по п.1, в котором млекопитающее является человеком.

20. Способ по п.1, в котором антитело вводят локально в сустав.

21. Способ по п.1, в котором антитело вводят локально в место дефекта кости.

22. Способ по п.21, в котором дефект кости представляет собой перелом, костный трансплантат, имплантат или зубодесневой карман.

23. Способ по п.1, в котором антитело вводят системно.

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

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

26. Способ по п.1, в котором второе лекарственное средство вводят в эффективном количестве, при этом антитело против CD20 является первым лекарственным средством.

27. Способ по п.26, в котором второе лекарственное средство включает несколько лекарственных средств.

28. Способ по п.26, в котором второе лекарственное средство представляет собой средство, предназначенное для лечения заболеваний, обусловленных остеокластами, иммунодепрессивное средство, противоревматическое средство, изменяющее течение болезни (DMARD), цитотоксический агент, антагонист интегрина, нестероидное противовоспалительное средство (NSAID), гормон или их комбинацию.

29. Способ по п.28, в котором второе лекарственное средство представляет собой средство, предназначенное для лечения заболеваний, обусловленных остеокластами, иммунодепрессивное средство или оба средства вместе.

30. Способ по п.29, в котором второе лекарственное средство является иммунодепрессивным средством.

31. Способ по п.30, в котором иммунодепрессивное средство является циклофосфамидом, хлорамбуцилом, лефлуномидом, азатиоприном или метотрексатом.

32. Способ по п.31, в котором иммунодепрессивное средство является циклофосфамидом или метотрексатом.

33. Способ по п.29, в котором второе лекарственное средство является средством, предназначенным для лечения заболеваний, обусловленным остеокластами.

34. Способ по п.33, в котором указанное средство представляет собой остеопротегерин, интерлейкин, ингибитор ММР, бета-глюкан, антагонист интегрина, кальцитонин, ингибитор протонного насоса, ингибитор протеазы, бисфосфонат, инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный

фактор роста, ингибитор трансформирующего альфа-фактора роста, трансформирующий бета-фактор роста, костный морфогенетический белок, парашитовидный гормон, фактор роста фибробластов, витамин D, кальций, фтор, магний, бор, витронектин, ингибитор активатора плазминогена или ингибитор протеазы.

35. Способ по п.34, в котором указанное средство является цитокином или бисфосфонатом.

36. Способ по п.33, в котором указанное средство вводят в более низких количествах, чем в тех случаях, когда млекопитающему, подвергаемому лечению указанным средством, не вводят антитело против CD20.

37. Способ по п.1, в котором млекопитающее никогда ранее не подвергали лечению антителом против CD20.

38. Способ по п.1, в котором заболевание костей представляет собой остеопороз, перелом, вызванный остеопорозом, фокальное разрежение кости, дефект кости, идиопатическое разрежение кости у детей, разрежение альвеолярного отростка, разрежение нижнечелюстной кости, разрежение кости, обусловленное периодонтитом, или заболевание кости в случае множественной миеломы, макроглобулинемию или моноклональную гаммапатию.

39. Способ по п.38, в котором заболевание костей представляет собой фокальное разрежение кости, заболевание кости в случае множественной миеломы, макроглобулинемию, моноклональную гаммапатию или остеопороз.

40. Способ по п.39, в котором заболевание костей представляет собой разрежение кости, обусловленное вторичным остеопорозом.

41. Способ по п.39, в котором заболевание костей представляет собой фокальное разрежение кости.

42. Способ по п.1, в котором количество антитела против CD20 является эффективным для предотвращения эрозивного заболевания костей в случае воспалительного поражения кожи ревматического происхождения.

43. Способ по п.1, в котором заболевание кости не обусловлено ревматоидным артритом или повышенным риском возникновения ревматоидного артрита.

44. Способ по п.1, в котором антитело вводят в носители.

45. Способ по п.44, в котором носитель представляет собой порошкообразную кость, трикальцийфосфат, гидроксипатит, полиметакрилат, поддающийся биологическому разложению сложный полиэфир, водный полимерный гель или пломбирующий материал на основе фибрина.

46. Способ лечения заболевания костей у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества антитела, связывающегося с В-клеточным поверхностным маркером.

47. Способ лечения заболевания костей у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему эффективного количества антагониста, связывающегося с В-клеточным поверхностным маркером.

48. Изделие, содержащее

i) контейнер, содержащий антитело против CD20;

ii) вкладыш с инструкциями по лечению заболевания костей у млекопитающего, содержащими информацию о том, что млекопитающему вводят эффективное количество антитела против CD20 и что заболевание кости не ассоциировано с аутоиммунным заболеванием или не характеризуется повышенным риском возникновения аутоиммунного заболевания.

49. Изделие по п.48, в комплект которого далее входит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, при этом антитело против CD20 является первым

лекарственным средством.

RU 2007135878 A

RU 2007135878 A