



(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2012135395, 24.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.02.2011Дата регистрации:
14.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 24.02.2010 US 61/307,797;
 20.05.2010 US 61/346,595;
 12.11.2010 US 61/413,172

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2014 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 14.02.2017 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.09.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/026079 (24.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/106528 (01.09.2011)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

ЭБ Ольга (US),
ТАВАРЕС Дэниел (US),
РУИ Линюнь (US),
ПЭЙН Джиллиан (US),
ГОЛДМАХЕР Виктор С. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИММЮНОДЖЕН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: FIGINI M. et al., "Canevari S.
Panning phage antibody libraries on cells:
isolation of human Fab fragments against
ovarian carcinoma using guided selection."
Cancer Res., 1998; 58(5):991-6. LAZAR GREG
A. et al. "A molecular immunology approach
to antibody humanization and functional
optimization." Molecular immunology, 2007,
44: 1986-1998. WO (см. прод.)

C2

C3

C0

66

06

11

26

U

R

R
U
2
6
1
0
6
6
3C
2**(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ 1, ИХ ИММУНОКОНЪЮГАТЫ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент, специфически связывающиеся с рецептором фолиевой кислоты 1 человека, содержащие:

(а) CDR1 тяжелой цепи, содержащую GYFMN (SEQ ID NO: 1); CDR2 тяжелой цепи, содержащую RIHPYDGDTFYNQKFQG (SEQ ID NO: 2); и CDR3 тяжелой цепи, содержащую YDGSRAMDY (SEQ ID NO: 3); и

(б) CDR1 легкой цепи, содержащую KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO: 7); CDR2 легкой цепи, содержащую RASNLEA (SEQ ID NO: 8); и CDR3 легкой цепи, содержащую QQSREYPYT (SEQ ID NO: 9).

2. Гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент по п.1, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи, по меньшей мере приблизительно на 90%, приблизительно на 95% или приблизительно на 99% идентичный SEQ ID NO: 4, и

variabelnyy domen lezhkoy zheni, po menyayshay mere priblizitelno na 90%, priblizitelno na 95% ili priblizitelno na 99% identichnyy SEQ ID NO: 10 ili SEQ ID NO: 11.

3. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po p.1, soderzhashie variabelnyy domen tyzheloy zheni s posledovatelnoстyu SEQ ID NO: 4 ili variabelnyy domen lezhkoy zheni s posledovatelnoстyu SEQ ID NO: 10 ili SEQ ID NO: 11.

4. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po p.3, soderzhashie tyzheluyu zheni s posledovatelnoстyu SEQ ID NO: 6 ili lezhkuyu zheni s posledovatelnoстyu SEQ ID NO: 12 ili SEQ ID NO: 13.

5. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po lobyomu iz pp.1-4, kotoroe predstavlyayet soboy polnorazmernoe antitelo.

6. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po lobyomu iz pp.1-3, kotoroe predstavlyayet soboy antigen-svazyvayushii fragment.

7. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po p.6, otlichayushchiye tem, chto ukazannyi antigen-svazyvayushii fragment soderzhit Fab, Fab', F(ab')2, odnocepochchnyy Fv ili scFv, disul'fidno-svazyannyy Fv, intratelo, IgG-CH2, minitelo, F(ab')3, tetratelo, triatelo, diatelo, DVD-Ig, mAb2, (scFv)2 ili scFv-Fc.

8. Gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment po lobyomu iz pp.1-4, otlichayushchiye tem, chto ukazannoe gumanizirovannoe antitelo ili ego antigen-svazyvayushii fragment svazyvayutsya s reseptorom foliievoi kisloty 1 cheloveka s Kd priblizitelno 1,0 nM ili luchshe, ili s Kd ot priblizitelno 1,0 do priblizitelno 10 nM.

9. Spособ polucheniya gumanizirovannogo antitela po lobyomu iz pp.1-5 ili 8, vkljuчаayi (a) kultivirovaniye kletki, ekspresiiruyushay ukazannoe gumanizirovannoe antitelo; i (b) vydeleniye ukazannogo gumanizirovannogo antitela iz ukazannoy kultivirovannoy kletki.

10. Immunokon'yuogat, podhodящiy dlya terapii raka, pri etom ukazannyi immunokon'yuogat imyeet formulu (A)-[(L)-(C)]_n, pri etom:

(A)является gumanizirovannym antitelom ili ego antigen-svazyvayushim fragmentom po lobyomu iz pp.1-8; i

(L)является linkerom; i

(C)является цитотокsическим agentom;

prichem ukazannyi linker (L) soediniyayet (A) s (C),

gde n predstavlyayet soboy celoe chislo ot 1 do 10; i

ukazannyi rak xarakterizuyetsya povyshennoy ekspressiyey reseptora foliievoi kisloty 1 cheloveka.

11. Immunokon'yuogat po p.10, otlichayushchiye tem, chto ukazannyi linker vybran iz gruppy, sostenayshay iz raspshchelyemogo linkera, neraspshchelyemogo linkera, hidrofильnogo linkera i linkera na osnovye dvoixosnovnoi karbonovoy kisloty.

12. Immunokon'yuogat po p.11, otlichayushchiye tem, chto ukazannyi linker vybran iz gruppy, sostenayshay iz: N-sukcinnimidil-4-(2-piridil'ditio)pentanoata (SPP); N-sukcinnimidil 4-(2-piridil'ditio)-2-sul'fopentanoata (sulfo-SPP); N-sukcinnimidil 4-(2-piridil'ditio)butoanoata (SPDB); N-sukcinnimidil 4-(2-piridil'ditio)-2-sul'fobutoanoata (sulfo-SPDB); N-sukcinnimidil 4-(maleimidometil)циклогексанкарбоксилата (SMCC); N-sul'fосukcinnimidil 4-(maleimidometil)циклогексанкарбоксилата (sulfoSMCC); N-sukcinnimidil 4-(iodacetyl)-aminobenzoata (SLAB) i N-sukcinnimidil-[(N-maleimidopropionamido)-tetraetilenglykolevogo] effira (NHS-PEG4-maleimida).

13. Immunokon'yuogat po p.12, otlichayushchiye tem, chto ukazannyi linkerявляется

C 2
3
6
9
0
1
6
1
U
R

R
U
2
6
1
0
6
6
3
C
2

R U 2 6 1 0 6 6 3 C 2 6 1 0 6 6 3 C 2

N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)бутаноатом (SPDB) или N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-2-сульфобутаноатом (sulfo-SPDB).

14. Иммуноконъюгат по п.10, содержащий от 2 до 10 (С) на каждый (А).

15. Иммуноконъюгат по п.14, содержащий от 2 до 6 (С) на каждый (А).

16. Иммуноконъюгат по любому из пп.10-15, отличающийся тем, что указанный цитотоксический агент выбран из группы, состоящей из: майтансиноида, аналога майтансиноида, бензодиазепина, таксоида, СС-1065, аналога СС-1065, дуокармицина, аналога дуокармицина, калихеамицина, доластатина, аналога доластатина, ауристатина, производного томаимицина и производного лептомицина либо пролекарственной формы указанного цитотоксического агента.

17. Иммуноконъюгат по п.16, отличающийся тем, что указанный цитотоксический агент является майтансиноидом.

18. Иммуноконъюгат по п.17, отличающийся тем, что указанный цитотоксический агент является N(2')-деацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксопропил)-майтансином или N(2')-деацетил-N(2')-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтансином.

19. Иммуноконъюгат, подходящий для терапии рака, при этом указанный иммуноконъюгат имеет формулу (А)-[(L)-(С)]_n,

где

(А) представляет собой гуманизированное антитело или антиген-связывающий фрагмент указанного антитела, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 4 и вариабельный домен легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11;

(L) представляет собой N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-2-сульфобутаноат (sulfo-SPDB); и

(С) представляет собой N(2')-деацетил-N(2')-(4-меркапто-4-метил-1-оксопентил)-майтансин;

причем (L) соединяет (А) с (С),

где n представляет собой целое число от 1 до 10; и

указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

20. Иммуноконъюгат по п.19, отличающийся тем, что указанное гуманизированное антитело или антиген-связывающий фрагмент указанного антитела содержит вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 4 и вариабельный домен легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 11.

21. Иммуноконъюгат по п.20, отличающийся тем, что указанное гуманизированное антитело содержит тяжелую цепь с последовательностью SEQ ID NO: 6 и легкую цепь с последовательностью SEQ ID NO: 13.

22. Иммуноконъюгат по п.20, отличающийся тем, что указанное гуманизированное антитело содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность:

QVQLVQSGAEVVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDG
DTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:132);

и легкую цепь, включающую последовательность:

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNL
EAGVPDRFSGSGSKTDFLTISPVREAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPS

VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

23. Иммуноконъюгат по любому из пп.19-22, содержащий 2-10 (С) на каждый (А).

24. Иммуноконъюгат по п.23, содержащий 2-6 (С) на каждый (А).

25. Фармацевтическая композиция, подходящая для терапии рака, содержащая терапевтически эффективное количество иммуноконъюгата по любому из пп.10-24 и фармацевтически приемлемый носитель, причем указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что указанный иммуноконъюгат содержит в среднем от примерно 3 до примерно 4 (С) на каждый (А).

27. Фармацевтическая композиция для применения в терапии рака, которая содержит терапевтически эффективное количество гуманизированного антитела или его антиген-связывающего фрагмента по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель, при этом указанное гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент содержат Fc-область, выбранную из группы, состоящей из: Fc-области IgG, Fc-области IgE, и Fc-области IgA, и где указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

28. Диагностическая композиция, подходящая для обнаружения присутствия рецептора фолиевой кислоты 1 человека, содержащая указанное гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент по любому из пп.1-8 и дополнительно содержащая метку.

29. Диагностическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что указанная метка выбрана из группы, состоящей из радиометки, флуорофора, хромофора, визуализирующего средства и иона металла.

30. Набор, подходящий для обнаружения присутствия рецептора фолиевой кислоты 1 человека, содержащий по меньшей мере один контейнер, содержащий гуманизированное антитело, его антиген-связывающий фрагмент по любому из пп.1-8 или иммуноконъюгат по любому из пп.10-24.

31. Набор, подходящий для лечения рака у субъекта, содержащий по меньшей мере один контейнер, содержащий иммуноконьюгат по любому из пп.10-24, причем указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

32. Набор, подходящий для лечения рака у субъекта, включающий один или более контейнеров, содержащих гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент по любому из пп.1-8, при этом указанное гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент содержат Fc-область, выбранную из группы, состоящей из: Fc-области IgG, Fc-области IgE, и Fc-области IgA, и где указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

33. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества иммуноконъюгата или фармацевтической композиции по любому из пп.10-24, причем указанная опухоль характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что указанная опухоль выбрана из группы, состоящей из опухоли яичника, опухоли головного мозга, опухоли молочной железы, опухоли матки, опухоли эндометрия, опухоли поджелудочной железы, опухоли почки, опухоли брюшины и опухоли легкого.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная опухоль представляет собой опухоль яичника.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная опухоль представляет собой опухоль легкого.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная опухоль представляет собой опухоль эндометрия.

38. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная опухоль представляет собой опухоль матки.

39. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная опухоль представляет собой опухоль брюшины.

40. Способ по п.33, отличающийся тем, что рост опухоли ингибируют для лечения рака.

41. Способ ингибиования роста опухоли у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества гуманизированного антитела или его антиген-связывающего фрагмента по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по п.27, при этом указанное гуманизированное антитело или его антиген-связывающий фрагмент содержат Fc-область, выбранную из группы, состоящей из: Fc-области IgG, Fc-области IgE, и Fc-области IgA, и где указанная опухоль характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанная опухоль выбрана из группы, состоящей из: опухоли яичника, опухоли головного мозга, опухоли молочной железы, опухоли матки, опухоли эндометрия, опухоли поджелудочной железы, опухоли почки, опухоли брюшины и опухоли легкого.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанная опухоль является опухолью яичника.

44. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанная опухоль является опухолью легкого.

45. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанная опухоль является опухолью эндометрия.

46. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанная опухоль является опухолью матки.

47. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанная опухоль является опухолью брюшины.

48. Способ по п.41, отличающийся тем, что рост опухоли ингибируют для лечения рака.

49. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества иммуноконъюгата, имеющего формулу $(A)-[(L)-(C)]_n$, где:

(A) является гуманизированным антителом или его антиген-связывающим фрагментом по любому из пп.1-8;

(L) является линкером; и

(C) представляет собой цитотоксин, выбранный из группы, состоящей из майтансиноида и аналога майтансиноида; и

при этом линкер (L) соединяет (A) с (C),

и предствляет собой целое число от 1 до 10, и

указанный рак характеризуется повышенной экспрессией рецептора фолиевой кислоты 1 человека.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что указанный линкер выбран из группы, состоящей из расщепляемого линкера, нерасщепляемого линкера, гидрофильного линкера и линкера на основе дикарбоновой кислоты.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанный линкер выбран из группы, состоящей из: N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)пентаноата (SPP); N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-2-сульфопентаноата (sulfo-SPP); N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)бутаноата (SPDB); N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-2-сульфобутаноата (sulfo-SPDB); N-сукцинимидил-4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилата (SMCC); N-

2
6
1
0
6
6
3
C
2
2
U
R

R
U
2
6
1
0
6
6
3
C
2

Р У 2 6 1 0 6 6 3 С 2
3 3 6 9 0 6 1 2 С 2

сульфосукцинимидил-4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилата (sulfoSMCC); N-сукцинимидил-4-(иодацетил)-аминобензоата (SIAB) и N-сукцинимидил-[*(N*-малеимидопропионамида)-тетраэтиленгликолового] эфира (NHS-PEG4-малеимида).

52. Способ по п.49, отличающийся тем, что

(А) представляет собой гуманизированное антитело или антиген-связывающий фрагмент указанного антитела, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 4 и вариабельный домен легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11;

(L) представляет собой N-сукцинимидил-4-(2-пиридинилдитио)-2-сульфобутаноат (sulfo-SPDB); и

(С) представляет собой N(2')-деацетил-N(2')-(4-меркапто-4-метил-1-оксонентил)-майтансин.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что указанное гуманизированное антитело или антиген-связывающий фрагмент указанного антитела содержат вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 4 и вариабельный домен легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 11.

54. Способ по п.52, отличающийся тем, что указанное гуманизированное антитело содержит тяжелую цепь, включающую последовательность:

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDG
DTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 132);

и легкую цепь, включающую последовательность:

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNL
EAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:13).

55. Способ по любому из пп.49-54, отличающийся тем, что указанный иммуноконъюгат содержит от 2 до 10 (С) на каждый (А).

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что указанный иммуноконъюгат содержит от 2 до 6 (С) на каждый (А).

57. Способ по любому из пп.40 и 48-56, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака брюшины, рака почки и рака легкого.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что указанный рак является раком яичника.

59. Способ по п.57, отличающийся тем, что указанный рак является раком легкого.

60. Способ по п.57, отличающийся тем, что указанный рак является раком эндометрия.

61. Способ по п.57, отличающийся тем, что указанный рак является раком матки.

62. Способ по п.57, отличающийся тем, что указанный рак является раком брюшины.

63. Выделенный полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 5.

64. Вектор, подходящий для экспрессии одного или более полинуклеотидов в клетке-хозяине, при этом указанный вектор содержит полинуклеотид по п.63.

65. Выделенный полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 14 или 15.

66. Вектор, подходящий для экспрессии одного или более полинуклеотидов в клетке-хозяине, при этом указанный вектор содержит полинуклеотид по п.65.

67. Выделенная клетка-хозяин, подходящая для экспрессии гуманизированного антитела, которое специфически связывается с рецептором фолиевой кислоты 1 человека, при этом указанная выделенная клетка-хозяин содержит выделенный полинуклеотид по п.63 или вектор по п.64 и при этом указанная выделенная клетка-хозяин дополнительно содержит выделенный полинуклеотид по п.65 или вектор по п.66.

68. Вектор, подходящий для экспрессии одного или более полинуклеотидов в клетке-хозяине, при этом указанный вектор содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 5 и нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 14 или 15.

69. Выделенная клетка-хозяин, подходящая для экспрессии гуманизированного антитела, которое специфически связывается с рецептором фолиевой кислоты 1 человека, при этом указанная выделенная клетка-хозяин содержит вектор по п.68.

(56) (продолжение):

2005/080431 A2, 01.09.2005. WO 2006/116592 A2, 02.11.2006. WO 2008/101231 A2, 21.08.2008. EP 1 900 752 A1, 19.03.2008. RU 2 280 650 C2, 27.07.2006.