

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013142278/15, 16.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.02.2011 US 61/444,097;  
10.05.2011 US 61/484,594;  
13.06.2011 US 61/496,501

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2015 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.09.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2012/025437 (16.02.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/154253 (15.11.2012)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"(71) Заявитель(и):  
НЕСТЕК С.А. (CH)(72) Автор(ы):  
СИНГХ Шарат (US),  
ВАН Шуй Лун (US),  
ОРМУНД Линда (US),  
ХАУЕНШТАЙН Скотт (US)(54) ТЕСТЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИ-TNF $\alpha$  ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

## (57) Формула изобретения

1. Способ детекции наличия или уровня аутоантитела к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству в образце из объекта без интерференции от анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства в образце, который включает:

- (а) контакт образца с кислотой для диссоциации ранее образованных комплексов аутоантитела и анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства, где в образце имеется или предположительно имеется аутоантитело к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству;
- (б) контакт образца с меченным анти-TNF $\alpha$  лекарственным средством после диссоциации ранее образованных комплексов;
- (с) нейтрализацию кислоты в образце для образования меченых комплексов меченого анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства и аутоантитела;
- (д) эксклюзационную хроматографию меченых комплексов для отделения меченых комплексов; и
- (е) детекцию меченых комплексов, благодаря чему определяется наличие или уровень аутоантитела без интерференции от анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства в образце.

2. Способ по п.1, в котором анти-TNF $\alpha$  лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из РЕМИКЕЙД<sup>TM</sup> (инфликсимаб), ЭНБРЕЛ<sup>TM</sup> (этанерцепт), ХУМИРА<sup>TM</sup> (адалимумаб), СИМЗИЯ<sup>®</sup> (цертолизумаб пегол), СИМПОНИ<sup>®</sup> (голимумаб; CNTO

RU 2013142278 A

RU 2013142278 A

148), и их комбинаций.

3. Способ по п.1, в котором аутоантитело к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству выбирают из группы, состоящей из человеческого антитела к химерным антителам (НАСА), человеческого антитела к гуманизированным антителам (НАНА), и человеческого антитела к мышьяным антителам (НАМА), а также к их комбинациям.

4. Способ по п.1, в котором кислота включает органическую кислоту, неорганическую кислоту и их смеси.

5. Способ по п.4, в котором органическая кислота включает лимонную кислоту.

6. Способ по п.1, в котором образец контактирует с кислотой в концентрации от около 0,1 М до около 5 М.

7. Способ по п.1, в котором кислота нейтрализуется добавлением одного или нескольких нейтрализующих агентов в образец.

8. Способ по п.1, в котором стадия (b) дополнительно включает контакт меченого внутреннего контроля с образцом.

9. Способ по п.1, в котором наличие или уровень аутоантитела детектируется в присутствии высокого уровня анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства.

10. Способ по п.9, в котором высокий уровень анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства соответствует уровню анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства от около 10 до около 100 мКГ/мл.

11. Способ по п.1, в котором эксклюзионная хроматография является эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографией (эксклюзионной ВЭЖХ).

12. Способ по п.1, в котором образец является сывороткой.

13. Способ по п.1, в котором образец получают из объекта, подвергнутого терапии анти-TNF $\alpha$  лекарственным средством.

14. Способ по п.1, в котором комплексы элюируются первыми, а за ними следует свободное меченое анти-TNF $\alpha$  лекарственное средство.

15. Способ по любому из пп.1-14, в котором анти-TNF $\alpha$  лекарственное средство помечено флуорофором или флуоресцентным красителем.

16. Способ оптимизации терапии и/или уменьшения токсичности анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства у объекта, получающего курс терапии анти-TNF $\alpha$  лекарственным средством, который включает:

(а) детекцию наличия или уровня аутоантитела к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству в образце из объекта без интерференции от анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства в образце, где способ включает:

(i) контакт образца с кислотой для диссоциации ранее образованных комплексов аутоантитела и анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства, где в образце имеется или предположительно имеется аутоантитело к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству;

(ii) контакт образца с меченым анти-TNF $\alpha$  лекарственным средством после диссоциации ранее образованных комплексов;

(iii) нейтрализацию кислоты в образце для образования меченых комплексов меченого анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства и аутоантитела;

(iv) эксклюзионную хроматографию меченых комплексов для отделения меченых комплексов; и

(v) детекцию меченых комплексов, чтобы посредством этого детектировать наличие или уровень аутоантитела без интерференции от анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства в образце; и

(b) определение последующей дозы курса терапии для объекта или установление того, что объекту необходимо вводить другой курс, на основании наличия или уровня аутоантитела,

благодаря чему оптимизируется терапия и/или снижается токсичность анти-TNF $\alpha$

лекарственного средства.

17. Способ по п.16, в котором анти-TNF $\alpha$  лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из РЕМИКЕЙД<sup>TM</sup> (инфликсимаб), ЭНБРЕЛ<sup>TM</sup> (этанерцепт), ХУМИРА<sup>TM</sup> (адалимумаб), СИМЗИЯ<sup>®</sup> (цертолизумаб пегол), СИМПОНИ<sup>®</sup> (голимумаб; СНТО 148), и их комбинаций.

18. Способ по п.16, в котором аутоантитело к анти-TNF $\alpha$  лекарственному средству выбирают из группы, состоящей из человеческого антитела к химерным антителам (НАСА), человеческого антитела к гуманизированным антителам (НАНА), и человеческого антитела к мышьяким антителам (НАМА), а также к их комбинациям.

19. Способ по п.16, в котором последующая доза курса терапии повышается, понижается или сохраняется на основании наличия или уровня аутоантитела.

20. Способ по п.19, в котором последующая дозировка курса терапии понижается, если высокий уровень аутоантитела детектируется в образце.

21. Способ по п.16, в котором отличный курс терапии включает другое анти-TNF $\alpha$  лекарственное средство.

22. Способ по п.16, в котором другой курс терапии включает текущий курс терапии вместе с иммуносупрессирующим агентом.

23. Способ по п.16, в котором другой курс терапии включает переключение на курс терапии, который не является анти-TNF $\alpha$  лекарственным средством.

24. Способ по п.16, в котором другой курс терапии вводят, если в образце детектируют высокий уровень аутоантитела.

25. Способ по п.16, в котором кислота включает органическую кислоту, неорганическую кислоту и их смеси.

26. Способ по п.16, в котором наличие или уровень аутоантитела детектируется в присутствии высокого уровня анти-TNF $\alpha$  лекарственного средства.

27. Способ по п.16, в котором эксклюзационная хроматография является эксклюзационной высокоэффективной жидкостной хроматографией (эксклюзационной ВЭЖХ).

28. Способ по любому из пп.16-27, в котором образец является сывороткой.