



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012129350/10, 11.07.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.03.2006 US 60/784,704;

22.03.2006 US 60/785,330;

22.12.2006 US 60/871,743

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена: 2008141706  
20.10.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ЧУНТХАРАПАЙ Анан (US),****ПЛАУМАН Грег (US),****ТЕССЬЕ-ЛАВИНЬ Марк (US),****У Янь (US),****Е Вэйлань (US)****(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТОВ АЛЬФА5БЕТА1****(57) Формула изобретения**

1. Антитело, которое способно связывать человеческий альфа5бета1 и конкурентно подавлять связывание антитела против альфа5бета1 с человеческим альфа5бета1, где антитела против альфа5бета1 продуцируются гибридомой, выбранной из группы, состоящей из гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H5.4.2.8 (ATCC № PTA-7421) и гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H12.5.1.4 (ATCC № PTA-7420) в ATCC 7 марта 2006 года.

2. Антитело по п.1, где антитело продуцируется гибридомой, выбранной из группы, состоящей из гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H5.4.2.8 (ATCC № PTA-7421) и гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H12.5.1.4 (ATCC № PTA-7420) в ATCC 7 марта 2006 года.

3. Антитело по п.1, где антитело содержит последовательности переменного тяжелого (VH) и переменного легкого (VL) доменов антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной как Alpha5/beta1 7H5.4.2.8 (ATCC № PTA-7421) в ATCC 7 марта 2006 года.

4. Антитело по п.1, где антитело содержит последовательности переменного тяжелого (VH) и переменного легкого (VL) доменов антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной Alpha5/beta1 7H12.5.1.4 (ATCC № PTA-7420) в ATCC 7 марта 2006 года.

5. Антитело по п.1, где антитело является гуманизированной или химерной формой антитела против альфа5бета1, продуцируемого гибридомой, выбранной из группы, состоящей из гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H5.4.2.8 (ATCC № PTA-7421) и гибридомы, депонированной как Alpha5/beta1 7H12.5.1.4 (ATCC № PTA-7420) в

АТСС 7 марта 2006 года.

6. Антитело по любому из пп.1-5, где антитело связывается с человеческим альфа5бета1 с Kd между 500 нМ и 1 пМ.

7. Антитело по п.1, где антитело не связывает альфаVбета3 или альфаVбета5 или альфаVбета1.

8. Антитело по любому из п.п. 1 и 3-5, где антитело содержит последовательность Fc человеческого IgG.

9. Антитело по любому из п.п. 1 и 3-5, где антитело содержит последовательность Fc человеческого IgG1 или человеческого IgG4.

10. Антитело по п.8, где антитело включает последовательность Fc, не имеющую эффекторной функции антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

11. Антитело по любому из п.п.1 и 3-5, выбранное из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab)'<sub>2</sub>, одноцепочечного Fv (scFv), фрагмента Fv; диатела и линейного антитела.

12. Антитело по любому из п.п. 1 и 3-5, где антитело является мультиспецифичным антителом.

13. Антитело по любому из п.п. 1 и 3-5, конъюгированное с терапевтическим препаратом.

14. Антитело по п.13, где терапевтический препарат выбран из группы, состоящей из цитотоксического препарата, радиоизотопа и химиотерапевтического препарата.

15. Антитело по любому из п.п. 1 и 3-5, конъюгированное с меткой.

16. Антитело по п.15, где метка выбрана из группы, состоящей из радиоизотопа, флуоресцентного красителя и фермента.

17. Изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельный домен тяжелой цепи (VH) или вариабельный домен легкой цепи (VL) или одновременно домены VH и VL любого из антител по п.п.1-5.

18. Экспрессионный вектор, кодирующий молекулу нуклеиновой кислоты по п.17.

19. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п.17.

20. Клетка по п.19, где клетка является гибридомой, депонированной как Alpha5/beta1 7H5.4.2.8 (АТСС № РТА-7421) или гибридомой, депонированной как Alpha5/beta1 7H12.5.1.4 (АТСС № РТА-7420) в АТСС 7 марта 2006 года.

21. Способ получения антитела, включающий культивирование клеток по п.19 или по п.20 и выделение антител из клеточной культуры.

22. Композиция, включающая антитело по любому из пп.1 и 3-5, и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Способ обнаружения белка альфа5бета1 в образце от пациента путем контактирования образца с антителом по любому из пп.1-5 и обнаружения антитела против альфа5бета1, связанного с белком альфа5бета1.

24. Способ по п.23, где антитело используется в иммуногистохимических исследованиях (ИГХ) или в исследованиях с использованием ИФА.

25. Применение антитела по любому из пп.1 и 3-5, при производстве лекарственного средства для ингибирования ангиогенеза и/или проницаемости сосудов у субъекта.

26. Применение антитела по любому из пп.1 и 3-5, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта, где заболевание сопровождается патологическим ангиогенезом или патологической проницаемостью сосудов.

27. Способ ингибирования ангиогенеза и/или проницаемости сосудов у субъекта, страдающего от заболевания, включающий введение антагониста VEGF и антагониста альфа5бета1.

28. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение антагониста VEGF и антагониста альфа5бета1.

29. Способ лечения заболеваний глаз у субъекта, включающий введение антагониста

А  
0  
5  
9  
3  
5  
0  
2  
1  
2  
1  
2  
0  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
2  
1  
2  
9  
3  
5  
0  
A

VEGF и антагониста альфа5бета1.

30. Способ лечения аутоиммунных заболеваний у субъекта, включающий введение антагониста VEGF и антагониста альфа5бета1.

31. Способ по любому из п.п.27-30, где субъекту вводят антагонист VEGF, а затем антагонист альфа5бета1.

32. Способ по любому из п.п.27-30, где антагонист VEGF и антагонист альфа5бета1 вводят субъекту одновременно.

33. Способ по п.27, где субъект страдает от заболевания, сопровождающегося патологическим ангиогенезом или патологической проницаемостью сосудов.

34. Способ по п.27, где заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли, иммунного заболевания или заболевания глаза.

35. Способ по любому из п.п.27-30, где субъект подвергается лечению антагонистом VEGF до тех пор, пока субъект не перестает реагировать на лечение антагонистом VEGF, после чего субъект подвергается лечению антагонистом альфа5бета1.

36. Способ по п.28, где субъект подвергается лечению антагонистом VEGF, когда рак не является инвазивным и лечению антагонистом альфа5бета1, когда рак является инвазивным.

37. Способ по п.27, где субъект имеет повышенные уровни альфа5бета1 в пораженной ткани по сравнению с тканью субъекта, не страдающего от болезни.

38. Способ по любому из п.п.27-30, где субъекту дополнительно вводят терапевтический препарат, выбранный из группы, состоящей из анти-неопластического препарата, химиотерапевтического препарата, рост-ингибирующего препарата и цитотоксического препарата.

39. Способ по любому из п.п.27-30, где связывание антител против VEGF с человеческим VEGF может быть полностью ингибировано антителом Avastin®.

40. Способ по п.42, где антитело против VEGF является антителом Avastin®.

41. Способ по любому из п.п.27-30, где антагонист альфа5бета1 конъюгирован с цитотоксическим препаратом.

42. Способ по п.41, где цитотоксический препарат является радиоактивным изотопом, химиотерапевтическим препаратом или токсином.

43. Способ по любому из п.п.27-30, где антагонист VEGF является антителом.

44. Способ по любому из п.п.27-30, где антагонист альфа5бета1 является антителом.

45. Способ по п.43, где антитело против VEGF является гуманизированным или человеческим антителом.

46. Способ по п.44, где антитело против альфа5бета1 является гуманизированным или человеческим антителом.

47. Композиция, содержащая антагонист VEGF, антагонист альфа5бета1 и фармацевтически приемлемый ингибитор.

48. Набор, содержащий инструкции по обнаружению альфа5бета1 у субъекта, который подвергался лечению антагонистом VEGF.

49. Применение композиции по п.47 при производстве лекарственного средства для ингибирования ангиогенеза и/или сосудистой проницаемости у субъекта, страдающего заболеванием.

50. Применение по п.49, где заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, заболевания глаза и аутоиммунного заболевания у субъекта.

51. Применение по п.49, где заболевание выбрано из группы, состоящей из солидной опухоли, метастатической опухоли, опухоли мягких тканей, заболевания, связанного с неоваскуляризацией глаза, воспалительного заболевания, сопровождаемого патологическим ангиогенезом, заболевания, возникающего после трансплантации субъекту и заболевания, сопровождающегося патологическим развитием сосудисто-

волокнистой ткани.

52. Применение по п.50, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака шейки матки, рака кишечника, рака легких, неходжскинской лимфомы (NHL), почечноклеточного рака, рака простаты, рака печени, рака головы и шеи, меланомы, рака яичника, мезотелиомы, рака мягких тканей и множественной миеломы.

53. Применение по п.49, где заболевание выбрано из группы, состоящей из ретинопатии, вызванной возрастом дегенерации желтого пятна, рубеоза; псориаза, псориатического артрита и воспалительных заболеваний почек, гемолитического уремического синдрома, диабетической нефропатии, артрита, воспалительной болезни кишечника, хронического воспаления, хронического отслоения сетчатки, хронического увеита, отторжения трансплантата роговицы, неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации трансплантата роговицы, болезни Крона, миопии, глазной неоваскулярной болезни, остеоартритов, болезни Педжета, пемфигоида, полиартрита, пост-лазерной радиальной кератотомии, неоваскуляризации сетчатки, синдрома Шегрена, язвенного колита, отторжения трансплантата, воспаления легких, нефротического синдрома, отека, асцитов, ассоциированных со злокачественными опухолями, удара, ангиофибромы и неоваскулярной глаукомы.

54. Применение антагониста альфа5бета при производстве лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от заболевания, где субъект реагировал на лечение заболевания антагонистом VEGF, но частично или полностью перестал реагировать на антагонист VEGF.

55. Применение по п.54, где субъект имеет повышенные уровни альфа5бета1 в пораженной болезнью ткани по сравнению с субъектом, не страдающим заболеванием.

56. Применение по п.54, где субъекту дополнительно вводится терапевтический препарат, выбранный из группы, состоящей из антинеопластического препарата, химиотерапевтического препарата, рост-ингибирующего препарата и цитотоксического агента.

57. Применение антагониста VEGF при производстве лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от заболевания, где субъект реагировал на лечение заболевания антагонистом альфа5бета1, но частично или полностью перестал реагировать на антагонист альфа5бета1.

58. Композиция, включающая агонист VEGF и агонист альфа5бета1.

59. Применение композиции по п.58 при производстве лекарственного средства.

60. Применение по п.59, где лекарственное средство ускоряет заживление ран.

RU 2012129350 A

RU 2012129350 A