



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 05 075 555 T1** 2007.02.08

(12)

## Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der  
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 543 839**  
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 075 555.2**  
(96) Europäischer Anmeldetag: **09.06.2000**  
(97) Veröffentlichungstag  
der europäischen Anmeldung: **22.06.2005**  
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche  
in deutscher Übersetzung: **08.02.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 39/395** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)  
**C07K 19/00** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**138284 P**      **09.06.1999**      **US**  
  
(71) Anmelder:  
**Immunomedics, Inc., Morris Plains, N.J., US**

(74) Vertreter:  
**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183  
Wiesbaden**

(72) Erfinder:  
**Goldenberg, David M., Mendham, US; Hansen,  
Hans J., Picayune, Miss., US**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Immuntherapie von Autoimmunerkrankungen durch die Verwendung von B-Zell-spezifischen Antikörpern**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, welches die Verabreichung einer therapeutischen Zusammensetzung, welche einen pharmazeutisch verträglichen Träger und wenigstens einen Antikörper gegen ein B-Zell-Antigen umfaßt, an ein Subjekt mit einer Autoimmunerkrankung umfaßt.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, welches die Verabreichung einer therapeutischen Zusammensetzung, welche einen pharmazeutisch verträglichen Träger und wenigstens einen Antikörper gegen ein B-Zell-Antigen umfaßt, an ein Subjekt mit einer Autoimmunerkrankung umfaßt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die therapeutische Zusammensetzung parenteral in einer Dosierungsmenge von 20 bis 2000 mg pro Dosis verabreicht wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Subjekt den Antikörper in wiederholten parenteralen Verabreichungen erhält.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Antikörper aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Antikörper von subhumanem Primaten, monoklonalem Antikörper der Maus, chimärem Antikörper, humanisiertem Antikörper und humanem Antikörper.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Antikörper der LL2-Antikörper der Maus, der chimäre oder der humanisierte LL2-Antikörper ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die therapeutische Zusammensetzung wenigstens zwei monoklonale Antikörper umfaßt, die an verschiedene CD22-Epitope binden, wobei die CD22-Epitope aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Epitop A, Epitop B, Epitop C, Epitop D und Epitop E.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Autoimmunerkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus akuter idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Dermatomyositis, Sydenham'scher Chorea, Myasthenia gravis, systemischem Lupus erythematodes, Lupusnephritis, rheumatischem Fieber, polyglandulären Syndromen, bullösem Pemphigoid, Diabetes mellitus, Henoch-Schonlein-Purpura, nach einer Streptokokkeninfektion auftretender Nephritis, Erythema nodosum, Takayasu-Arteriitis, Addison'scher Krankheit, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Sarkoidose, ulcerativer Colitis, Erythema multiforme, IgA-Nephropathie, Polyarteriitis nodosa, Spondylitis ancylopoetica, Goodpasture-Syndrom, Thromboangiitis obliterans, Sjögren'schem Syndrom, primärer biliärer Zirrhose, Hashimoto-Thyroiditis, Thyrotoxikose, Sklerodermie, chronisch aktiver Hepatitis, Polymyositis/Dermatomyositis, Polychondritis, Pemphigus vulgaris, Wegener'scher Granulomatose, membranöser Nephropathie, amyotropher Lateralsklerose, Tabes dorsalis, Riesenzellarteriitis/Polymyalgie, perniziöser Anämie, rasch voranschreitender Glomerulonephritis und fibrosierender Alveolitis.

8. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiterhin die separate Verabreichung eines gegen T-Zellen, Plasmazellen oder Makrophagen oder inflammatorische Zytokine gerichteten sekundären Therapeutikums umfaßt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das sekundäre Therapeutikum vor der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das sekundäre Therapeutikum gleichzeitig mit der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das sekundäre Therapeutikum nach der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das B-Zell-Antigen aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus CD19, CD20, CD22, HLA-DR und CD74.

13. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das B-Zell-Antigen CD22 ist.

14. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Antikörper ein nackter Antikörper ist.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei der Antikörper ein nackter Anti-CD22-Antikörper ist.

16. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiterhin die Verabreichung eines gegen T-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen oder inflammatorische Zytokine gerichteten sekundären Therapeutikums umfaßt, wobei das sekundäre Therapeutikum an einen Anti-B-Zell-Antikörper konjugiert ist oder separat verabreicht wird.

17. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiterhin die Verabreichung eines sekundären Therapeutikums, welches ein Konjugat eines Anti-B-Zell-Antikörpers mit IL-2 oder GM-CSF ist, umfaßt.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Konjugat in Kombination mit einem nackten B-Zell-Antikörper verwendet wird.

19. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiterhin die Verabreichung eines sekundären, gegen ein inflammatorisches Zytokin gerichteten Therapeutikums umfaßt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das sekundäre Therapeutikum ein Anti-TNF $\alpha$ - oder ein Anti-IL-1-Mittel ist.

21. Verfahren nach Anspruch 1, welches die Ver-

abreichung eines nackten Anti-CD22-, Anti-CD19-, Anti-CD20- oder Anti-CD74-Antikörpers in Kombination mit einem Konjugat eines Anti-CD22-, Anti-CD19-, Anti-CD20- oder Anti-CD74-Antikörpers mit einem Arzneimittel, Toxin, Enzym, Zytokin, Hormon, einer Borverbindung oder einem therapeutischen Radionuklid umfaßt.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei der nackte Antikörper und der konjugierte Antikörper gegen das gleiche Antigen oder Epitop gerichtet sind.

23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei der nackte Antikörper und der konjugierte Antikörper gegen verschiedene Antikörper oder Epitope gerichtet sind.

24. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das Konjugat ein Arzneimittelkonjugat ist, wobei das Arzneimittel ein Arzneimittel ist, welches gegen B-Zellen, Plasmazellen oder T-Zellen wirkt.

25. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das Konjugat ein Arzneimittelkonjugat ist, wobei das Arzneimittel ein Arzneimittel ist, welches gegen ein inflammatorisches Zytokin wirkt.

26. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das Konjugat ein Enzym umfaßt.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei das Enzym eine RNase ist.

28. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die therapeutische Zusammensetzung einen hybriden Antikörper umfaßt, welcher mehr als ein B-Zell-Antigen bindet.

29. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die therapeutische Zusammensetzung einen hybriden Antikörper umfaßt, welcher mehr als ein Epitop des gleichen B-Zell-Antigens bindet.

30. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die therapeutische Zusammensetzung ein bispezifisches Fusionsprotein umfaßt, wobei wenigstens ein Arm auf eine B-Zelle zielt und ein zweiter Arm auf eine T-Zelle, eine Plasmazelle oder ein Makrophagenantigen zielt.

31. Verfahren nach Anspruch 1, welches das Verabreichen eines Konjugats eines Anti-CD19-, Anti-CD20-, Anti-CD22- oder Anti-CD74-Antikörpers mit einem Arzneimittel, Toxin, Enzym, Zytokin, Hormon, einer Borverbindung oder einem therapeutischen Radionuklid umfaßt.

32. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Methotrexat, Phenylbutyrat, Bryostatin, Cyclophosphamid, Etoposid, Bleomycin, Doxorubicin, Car-

mustin, Vincristin, Procarbazin, Dexamethason, Leucovorin, Prednison, Maytansinoiden, wie DM1, Calicheamicin, Rapamycin, Leflunomid, FK506, Immuran, Fludarabin, Azathiopin, Mycophenolat und Cyclosporin.

33. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Immuran, Methotrexat und Fludarabin.

34. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Antikörper einen Arm umfaßt, welcher für ein Hapten mit niedrigem Molekulargewicht spezifisch ist, und wobei ein Hapten mit niedrigem Molekulargewicht mit einem angehefteten therapeutischen Mittel verabreicht wird, nachdem der Antikörper an das B-Zell-Antigen gebunden hat.

35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei das Hapten ein Chelator ist.

36. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Konjugat in Kombination mit einem nackten B-Zell-Antikörper verwendet wird.

37. Therapeutische Zusammensetzung, welche einen pharmazeutisch verträglichen Träger und wenigstens einen Antikörper gegen ein B-Zell-Antigen umfaßt, zur Verwendung bei der Behandlung einer Autoimmunerkrankung.

38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung in Form von Dosierungseinheiten von 20 bis 2000 mg pro Dosis für die parenterale Verabreichung vorliegt.

39. Verwendung nach Anspruch 37, welche eine Mehrzahl der parenteralen Dosen für die wiederholte parenterale Verabreichung umfaßt.

40. Verwendung nach Anspruch 37, wobei der Antikörper aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Antikörper von subhumanem Primaten, monoklonalem Antikörper der Maus, chimärem Antikörper, humanisiertem Antikörper und humanem Antikörper.

41. Verwendung nach Anspruch 40, wobei der Antikörper der LL2-Antikörper der Maus, der chimäre oder der humanisierte LL2-Antikörper ist.

42. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung wenigstens zwei monoklonale Antikörper umfaßt, die an verschiedene CD22-Epitope binden, wobei die CD22-Epitope aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Epitop A, Epitop B, Epitop C, Epitop D und Epitop E.

43. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die Autoimmunerkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus akuter idiopathischer thrombozy-

topenischer Purpura, chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Dermatomyositis, Sydenham'scher Chorea, Myasthenia gravis, systemischem Lupus erythematodes, Lupusnephritis, rheumatischem Fieber, polyglandulären Syndromen, bullösem Pemphigoid, Diabetes mellitus, Henoch-Schonlein-Purpura, nach einer Streptokokkeninfektion auftretender Nephritis, Erythema nodosum, Takayasu-Arteriitis, Addison'scher Krankheit, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Sarkoidose, ulcerativer Colitis, Erythema multiforme, IgA-Nephropathie, Polyarteriitis nodosa, Spondylitis ancylopoetica, Goodpasture-Syndrom, Thromboangiitis obliterans, Sjögren'schem Syndrom, primärer biliärer Zirrhose, Hashimoto-Thyroiditis, Thyrotoxikose, Sklerodermie, chronisch aktiver Hepatitis, Polymyositis/Dermatomyositis, Polychondritis, Pemphigus vulgaris, Wegener'scher Granulomatose, membranöser Nephropathie, amyotropher Lateralsklerose, Tabes dorsalis, Riesenzellarteriitis/Polymyalgie, perniziöser Anämie, rasch voranschreitender Glomerulonephritis und fibrosierender Alveolitis.

44. Verwendung nach Anspruch 37, welche weiterhin ein gegen T-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen oder inflammatorische Zytokine gerichtetes sekundäres Therapeutikum umfaßt, welches separat verabreicht wird.

45. Verwendung nach Anspruch 44, wobei das sekundäre Therapeutikum vor der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

46. Verwendung nach Anspruch 45, wobei das sekundäre Therapeutikum gleichzeitig mit der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

47. Verwendung nach Anspruch 46, wobei das sekundäre Therapeutikum nach der Verabreichung der therapeutischen Zusammensetzung verabreicht wird.

48. Verwendung nach Anspruch 37, wobei das B-Zell-Antigen aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus CD19, CD20, CD22, HLA-DR und CD74.

49. Verwendung nach Anspruch 37, wobei das B-Zell-Antigen CD22 ist.

50. Verwendung nach Anspruch 37, wobei der Antikörper ein nackter Antikörper ist.

51. Verwendung nach Anspruch 50, wobei der Antikörper ein nackter Anti-CD22-Antikörper ist.

52. Verwendung nach Anspruch 37, welche weiterhin ein gegen T-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen oder inflammatorische Zytokine gerichtetes se-

kundäres Therapeutikum umfaßt, wobei das sekundäre Therapeutikum an einen Anti-B-Zell-Antikörper konjugiert ist oder separat verabreicht wird.

53. Verwendung nach Anspruch 37, welche weiterhin ein sekundäres Therapeutikum umfaßt, welches ein Konjugat eines Anti-B-Zell-Antikörpers mit IL-2 oder GM-CSF ist.

54. Verwendung nach Anspruch 52, wobei das Konjugat in Kombination mit einem nackten B-Zell-Antikörper verwendet wird.

55. Verwendung nach Anspruch 37, welche weiterhin ein gegen ein inflammatorisches Zytokin gerichtetes sekundäres Therapeutikum umfaßt.

56. Verwendung nach Anspruch 55, wobei das sekundäre Therapeutikum ein Anti-TNF $\alpha$ - oder Anti-IL-1-Mittel ist.

57. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung eine Kombination von (i) einem nackten Anti-CD22-, Anti-CD19-, Anti-CD20- oder Anti-CD74-Antikörper und (ii) einem Konjugat eines Anti-CD22-, Anti-CD19-, Anti-CD20- oder Anti-CD74-Antikörpers mit einem Arzneimittel, Toxin, Enzym, Zytokin, Hormon, einer Borverbindung oder einem therapeutischen Radionuklid umfaßt.

58. Verwendung nach Anspruch 57, wobei der nackte Antikörper und der konjugierte Antikörper gegen das gleiche Antigen oder Epitop gerichtet sind.

59. Verwendung nach Anspruch 57, wobei der nackte Antikörper und der konjugierte Antikörper gegen verschiedene Antigene oder Epitope gerichtet sind.

60. Verwendung nach Anspruch 57, wobei das Konjugat ein Arzneimittelkonjugat ist, wobei das Arzneimittel ein Arzneimittel ist, welches gegen B-Zellen, Plasmazellen oder T-Zellen wirkt.

61. Verwendung nach Anspruch 57, wobei das Konjugat ein Arzneimittelkonjugat ist, wobei das Arzneimittel ein Arzneimittel ist, welches gegen ein inflammatorisches Zytokin wirkt.

62. Verwendung nach Anspruch 57, wobei das Konjugat ein Enzym umfaßt.

63. Verwendung nach Anspruch 62, wobei das Enzym eine RNase ist.

64. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung einen hybriden Antikörper umfaßt, welcher mehr als ein B-Zell-Antigen bindet.

65. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung einen hybriden Antikörper umfaßt, welcher mehr als ein Epitop des gleichen B-Zell-Antigens bindet.

66. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung ein bispezifisches Fusionsprotein umfaßt, wobei wenigstens ein Arm auf eine B-Zelle zielt und ein zweiter Arm auf eine T-Zelle, eine Plasmazelle oder ein Makrophagenantigen zielt.

67. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die therapeutische Zusammensetzung ein Konjugat eines Anti-CD19-, Anti-CD20-, Anti-CD22- oder Anti-CD74-Antikörpers mit einem Arzneimittel, Toxin, Enzym, Zytokin, Hormon, einer Borverbindung oder einem therapeutischen Radionuklid ist.

68. Verwendung nach Anspruch 52, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Methotrexat, Phenylbutyrat, Bryostatin, Cyclophosphamid, Etoposid, Bleomycin, Doxorubicin, Carmustin, Vincristin, Procarbazin, Dexamethason, Leucovorin, Prednison, Maytansinoiden, wie DM1, Calicheamicin, Rapamycin, Leflunomid, FK506, Immuran, Fludarabin, Azathiopin, Mycophenolat und Cyclosporin.

69. Verwendung nach Anspruch 52, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Immuran, Methotrexat und Fludarabin.

70. Verwendung nach Anspruch 37, wobei der Antikörper einen Arm umfaßt, der für ein Hapten mit niedrigem Molekulargewicht spezifisch ist, und wobei ein Hapten mit niedrigem Molekulargewicht mit einem angehefteten therapeutischen Mittel verabreicht wird, nachdem der Antikörper an das B-Zell-Antigen gebunden hat.

71. Verwendung nach Anspruch 70, wobei das Hapten ein Chelator ist.

72. Verwendung nach Anspruch 53, wobei das Konjugat in Kombination mit einem nackten B-Zell-Antikörper verwendet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen