



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013156435/10, 06.07.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.07.2011 EP 11172865.5;

06.07.2011 US 61/504,744

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2015 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 06.02.2014

(86) Заявка РСТ:

EP 2012/063207 (06.07.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/004806 (10.01.2013)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**МорфоСис АГ (DE)**

(72) Автор(ы):

**ШТАЙДЛЬ Стефан (DE)****(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ АНТИ-CD20 И АНТИ-GM-CSF АНТИТЕЛ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ****(57) Формула изобретения**

1. Синергическая комбинация моноклонального антитела, специфичного к CD20, и моноклонального антитела, специфичного к GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), для применения в медицине.

2. Синергическая комбинация по п.1, где указанное применение в медицине представляет собой лечение В-клеточных злокачественных новообразований.

3. Синергическая комбинация по п.2, где указанное В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы из малых лимфоцитов, первичной выпотной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, MALT (лимфоидная ткань слизистых оболочек) лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, хронического лимфолейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточных лимфом (например различных форм болезни Ходжкина, В-клеточной неходжкинской лимфомы (NHL), лейкозов (например острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфолейкоза (CLL; также называемого В-клеточным хроническим лимфолейкозом BCLL), волосатоклеточного лейкоза и хронического миелобластного лейкоза) и миелом (например множественной миеломы).

4. Синергическая комбинация по п.1, где указанное применение в медицине представляет собой лечение воспалительного расстройства.

5. Синергическая комбинация по п.4, где указанное воспалительное расстройство

выбрано из неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, миозита, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва, атеросклероза, псориаза, системной красной волчанки, нефрита, гломерулонефрита, аутоиммунного заболевания печени и желчных путей, болезни «трансплантат против хозяина», атопического дерматита, астмы, нейродегенеративного заболевания (например болезни Альцгеймера), демиелинизирующей полирадикулопатии, невропатической боли, атеросклероза, возрастной дегенерации желтого пятна, диабетической нефропатии, увеита при саркоидозе или сахарного диабета.

6. Синергическая комбинация по п.1 где антитело, специфичное к CD20, и указанное антитело, специфичное к GM-CSF, вводят отдельно.

7. Синергическая комбинация по п.1, где указанное антитело, специфичное к CD20, вводят до указанного антитела, специфичного к GM-CSF.

8. Синергическая комбинация по п.1, где указанное антитело, специфичное к GM-CSF, вводят до указанного антитела, специфичного к CD20.

9. Синергическая комбинация по п.1, где указанное антитело, специфичное к GM-CSF, и указанное антитело, специфичное к CD20, вводят примерно в одно и то же время.

10. Синергическая комбинация по п.1, где указанное антитело, специфичное к CD20, связывается с полипептидом, содержащим следующую аминокислотную последовательность:

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKT  
LGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTWVYPLWGGIMYIISGSLAATEK  
NSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYIN  
IYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIAFFQELVIAGIVENEWKR  
TCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKKEEVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEEE  
TETNFPEPPQDQESSPIENDSSP.

11. Синергическая комбинация по п.10, где указанное антитело, специфичное к CD20, представляет собой антитело, специфичное к CD20, содержащее участок HCDR1 (гипервариабельный участок 1 тяжелой цепи) с последовательностью SYNMH, участок HCDR2 с последовательностью AIYPGNGDTSYNQKFKG, участок HCDR3 с последовательностью STYYGGDWYFNV, участок LCDR1 (гипервариабельный участок 1 легкой цепи) с последовательностью RASSSVSYIH, участок LCDR2 с последовательностью ATSNLAS и участок LCDR3 с последовательностью QQWTSNPPT.

12. Синергическая комбинация по п.10, где указанное антитело, специфичное к CD20, представляет собой антитело, которое перекрестно конкурирует с антителом, специфичным к CD20, содержащим участок HCDR1 с последовательностью SYNMH, участок HCDR2 с последовательностью AIYPGNGDTSYNQKFKG, участок HCDR3 с последовательностью STYYGGDWYFNV, участок LCDR1 с последовательностью RASSSVSYIH, участок LCDR2 с последовательностью ATSNLAS и участок LCDR3 с последовательностью QQWTSNPPT.

13. Синергическая комбинация по любому из пп.1-12, где указанное антитело, специфичное к GM-CSF, связывается с полипептидом, содержащим следующую аминокислотную последовательность:

MWLQSLLLLGTVACSIAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDTAEM  
NETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCP  
PTPETSCATQIITFESFKENLKDFFLLVIPFDCWEPVQE.

14. Синергическая комбинация по п.10, где указанное антитело, специфичное к GM-CSF, представляет собой антитело, специфичное к GM-CSF, содержащее участок HCDR1

с последовательностью GFTFSSYWMN, участок HCDR2 с последовательностью GIENKYAGGATYYAASVKG, участок HCDR3 с последовательностью GFGTDF, участок LCDR1 с последовательностью SGDSIGKKYAY, участок LCDR2 с последовательностью KKRPS и участок LCDR3 с последовательностью SAWGDKGM.

15. Синергическая комбинация по п.10, где указанное антитело, специфичное к GM-CSF, представляет собой антитело, которое перекрестно конкурирует с антителом, специфичным к GM-CSF, содержащим участок HCDR1 с последовательностью GFTFSSYWMN, участок HCDR2 с последовательностью GIENKYAGGATYYAASVKG, участок HCDR3 с последовательностью GFGTDF, участок LCDR1 с последовательностью SGDSIGKKYAY, участок LCDR2 с последовательностью KKRPS и участок LCDR3 с последовательностью SAWGDKGM.

R U 2 0 1 3 1 5 6 4 3 5 A

R U 2 0 1 3 1 5 6 4 3 5 A