

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290235 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.06.24(22) Дата подачи заявки  
2020.07.31(51) Int. Cl. *A61K 31/517* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07K 14/705* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*G01N 33/574* (2006.01)

## (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ НАЦЕЛИВАНИЯ НА И УНИЧТОЖЕНИЯ АЛЬФА-В БЕТА-3-ПОЗИТИВНЫХ РАКОВЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (CSC), И ЛЕЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/882,296

(32) 2019.08.02

(33) US

(86) PCT/US2020/044596

(87) WO 2021/026024 2021.02.11

(71) Заявитель:

ДЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ДЗЕ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ  
(US)

(72) Изобретатель:

Череш Дэвид, Веттерстен Хироми  
(US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В альтернативных воплощениях предложены композиции и способы лечения или улучшения состояния при раке на поздней стадии, таком как устойчивый к лекарственному средству или метастатический рак, при котором экспрессируются полипептиды  $\alpha\beta 3$  на их клеточных поверхностях, или уничтожения раковых стволовых клеток, которые экспрессируют полипептиды  $\alpha\beta 3$  на своих клеточных поверхностях, посредством использования человеческих или гуманизированных антител, способных специфично связывать полипептиды  $\alpha\beta 3$ , экспрессируемые на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью в отношении человеческого Fc $\gamma$ R1 (CD64), но не в отношении других Fc $\gamma$ R, на эффекторных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Посредством введения данных антител индивиду, нуждающемуся в этом, данные человеческие или гуманизированные антитела способны лечить, улучшать состояние или замедлять развитие рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или рака, вызванного или инициированного или поддерживаемого клеткой рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или раковой стволовой клеткой.

```

CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTT GTG CAG CCT GGA AGG 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr
20 25 30

GAC ATG TCT TGG GTT CGC CAG GCT CCG GGC AAG GGT CTG GAG TGG GTC 144
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

GCA AAA GTT AGT AGT GGT GGT GGT AGC ACC TAC TAT TTA GAC ACT GTG 192
Ala Lys Val Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Thr Val
50 55 60

CAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT AGT AAG AAC ACC CTA TAC 240
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

CTG CAA ATG AAC TCT CTG AGA GCC GAG GAC ACA GCC GTG TAT TAC TGT 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Tyr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

GCA AGA CAT AAC TAC GGC AGT TTT GCT TAC TGG GGC CAA GGG ACT ACA 336
Ala Arg His Asn Tyr Gly Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

GTG ACT GTT TCT AGT 351
Val Thr Val Ser Ser
115

```

A1

202290235

202290235

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ НАЦЕЛИВАНИЯ НА И УНИЧТОЖЕНИЯ АЛЬФА-  
V БЕТА-3-ПОЗИТИВНЫХ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (CSC) И ЛЕЧЕНИЯ  
УСТОЙЧИВЫХ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ  
РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5

Родственные заявки

Данная международная заявка согласно договору о патентной кооперации (PCT – от англ. Patent Convention Treaty) заявляет приоритет по 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 62/882296, поданной 02 августа 2019 года.

10 Упомянутая выше заявка явным образом включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и во всех отношениях. Все публикации, патенты, патентные заявки, приведенные в данном документе, явным образом включены данным документом посредством ссылки во всех отношениях.

15 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение в общем относится к иммунологии и онкологии. В альтернативных воплощениях предложены композиции и способы лечения или улучшения состояния при раке на поздней стадии, таком как устойчивый к лекарственному средству или метастатический рак, при котором экспрессируются полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на их клеточных поверхностях, или уничтожения раковых стволовых клеток (CSC – от англ. Cancer Stem Cell), которые экспрессируют полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на своих клеточных поверхностях, посредством использования человеческих или гуманизированных антител, способных специфично связывать полипептиды  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ), экспрессируемые на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью в отношении человеческого Fc $\gamma$ R1 (CD64), но не в отношении других Fc $\gamma$ R, на эффекторных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Посредством введения данных антител индивиду, нуждающемуся в этом, данные человеческие или гуманизированные антитела могут лечить, улучшать состояние или замедлять развитие рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или рака, вызванного или инициированного или поддерживаемого клеткой рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или раковой стволовой клеткой (CSC). В альтернативных воплощениях вводимые человеческие или гуманизированные антитела индуцируют реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC - от англ. antibody-dependent cell-mediated

20

25

30

35

cytotoxicity) на клетку рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или CSC.

#### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Антитела индуцируют реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) против клеток-мишеней с использованием эффекторных клеток, таких как макрофаги, естественные киллеры, дендритные клетки и нейтрофилы. Для использования данных эффекторных клеток Fc антител должны обладать аффинностью в отношении рецепторов Fcγ (FcγR) на эффекторных клетках.

10

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В альтернативных воплощениях предложены способы:

- лечения или улучшения состояния при раке, возможно раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

15 - уничтожения раковых стволовых клеток (CSC), где при раке, раке на последней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC экспрессируются полипептиды  $\alpha\nu\beta 3$  на их клеточных поверхностях,

20 включающие введение индивиду, нуждающемуся в этом, человеческого или гуманизированного антитела, способного к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами FcγRI (CD64), но не с, или по существу не с другими человеческими FcγR, и способного к специфичному связыванию с полипептидами  $\alpha\nu\beta 3$  ( $\alpha\nu\beta 3$ ), экспрессируемыми на клеточной поверхности,

25 где возможно человеческие рецепторы FcγRI (CD64) экспрессируются на поверхности человеческих макрофагов, нейтрофилов и/или дендритных клеток,

индуцируя, таким образом, ответ или реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) на клетку рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или CSC.

30 В альтернативных воплощениях способы представляют собой такие, как предложено в данном документе:

- человеческое или гуманизированное антитело включает моноклональное антитело (mAb) LM609 (MedImmune) или mAb, имеющее номер доступа ATCC HB9537, или mAb, как описано в патенте США с серийным номером (USSN) 5753230;

35 - человеческое или гуманизированное антитело включает VITAXIN™ (MedImmune) или MEDI-523;

- человеческое или гуманизированное антитело включает этарацизумаб (или этаратузумаб) или MEDI-522 или ABEGRIN™ (MedImmune);

- способ дополнительно включает введение индивиду, нуждающемуся в этом, дополнительного противоракового терапевтического средства или терапии, где  
5 возможно дополнительное противораковое терапевтическое средство содержит паклитаксел;

- человеческое или гуманизированное антитело вводят индивиду, нуждающемуся в этом, в дозировке от примерно 1 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 12 мг/кг;

10 - человеческое или гуманизированное антитело вводят внутривенно (в.в.), интратекально, сублингвально, ректально, внутривагинально, подкожно или внутримышечно (в.м.) или инъецируют или помещают *in situ* рядом или в приближении к или в злокачественную опухоль или опухоль (например, солидную опухоль) или рак на поздней стадии или рак, устойчивый к лекарственному  
15 средству, или CSC, или вводят посредством размещения *in situ* или вставки импланта, содержащего человеческое или гуманизированное антитело;

- дополнительное противораковое терапевтическое средство или терапия включает или представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из нижеследующего: абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб,  
20 альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, даратумумаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, детумомаб, дацетузумаб, далотузумаб, экромексимаб, элотузумаб, энзитуксимаб, эртумаксомаб,  
25 фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моксетумомаб, нарнатумаб, наптумомаб,  
30 нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парзатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, симтузумаб, солитомаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб,  
35 тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и/или любая их комбинация;

- дополнительное противораковое терапевтическое средство или терапия включает ингибитор фактора роста, где возможно ингибитор фактора роста включает ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK – от англ. Receptor Tyrosine Kinase), ингибитор Src, ингибитор обмена веществ, гемцитабин, GEMZAR™, митотический яд, паклитаксел, таксол, ABRAXANE™, эрлотиниб, TARCEVA™, лапатиниб, TYKERB™, цетуксамиб, ERBITUX™, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 и/или ингибитор инсулиноподобного фактора роста; и/или

- множество человеческих или гуманизированных антител предварительно инкубируют *ex vivo* с человеческими макрофагами, нейтрофилами, моноцитами и/или дендритными клетками перед введением индивиду, нуждающемуся в этом, где возможно человеческие макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки представляют собой активированные человеческие макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки, и возможно дендритные клетки или моноциты активированы, как изложено в USPN 10023841.

В альтернативных воплощениях предложены применения человеческого или гуманизированного антитела, способного к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами FcγRI (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими FcγR, и способного к специфичному связыванию с полипептидами αvβ3 (avb3), экспрессируемыми на клеточной поверхности, для

- лечения или улучшения состояния при раке или опухоли или раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

- уничтожения раковых стволовых клеток (CSC),

где при раке или опухоли или раке на поздней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC экспрессируются полипептиды αvβ3 на их клеточных поверхностях.

В альтернативных воплощениях предложены человеческие или гуманизированные антитела, способные к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами FcγRI (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими FcγR, и способные к специфичному связыванию с полипептидами αvβ3 (avb3), экспрессируемыми на клеточной поверхности, для применения в:

- лечении или улучшении состояния при раке или опухоли или раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

- уничтожении раковых стволовых клеток (CSC),

где при раке или опухоли или раке на поздней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC, экспрессируются полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на их клеточных поверхностях.

5 Подробности одного или более иллюстративных воплощений изобретения изложены ниже в описании. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения.

Все публикации, патенты, патентные заявки, процитированные в данном документе, явным образом включены данным документом посредством ссылки во всех отношениях.

10

### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Графические материалы, изложенные в данном документе, иллюстрируют типичные воплощения, предложенные в данном документе, и не предназначены для ограничения объема изобретения, как охвачено формулой изобретения.

15

На Фиг. 1A-B показана нуклеотидная и аминокислотная последовательность 15 переменчивой области антитела VITAXIN™: на Фиг. 1A показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности для переменчивой области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно) и на Фиг. 1B показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности для переменчивой области легкой цепи 20 (SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4, соответственно).

20

На Фиг. 2A-B показана нуклеотидная и аминокислотная последовательность 25 переменчивой области моноклонального антитела LM609; На Фиг. 2A показана нуклеотидная и аминокислотная последовательность переменчивой области тяжелой цепи LM609 (SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6, соответственно), переменчивая область продолжается с аминокислоты Glu1 по Ala117; и на Фиг. 2B показана нуклеотидная и аминокислотная последовательность переменчивой области легкой цепи LM609 (SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, соответственно).

25

На Фиг. 3 показан полипептид легкой цепи (для попарного соединения с аминокислотной последовательностью переменчивой области полипептида тяжелой 30 цепи, как показано на Фиг. 1A), содержащий аминокислотную последовательность переменчивой области, имеющую нуклеотидную и аминокислотную последовательность, как изложено в SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10, соответственно, или ее функциональный фрагмент.

30

Аналогичные референсные символы в разных графических материалах 35 показывают аналогичные элементы.

35

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В альтернативных воплощениях предложены композиции и способы лечения или улучшения состояния при раке или опухоли, например, раке на поздней стадии, таком как рак, устойчивый к лекарственному средству, при котором экспрессируются полипептиды  $\alpha\nu\beta 3$  на их клеточных поверхностях, или уничтожения раковых стволовых клеток (CSC), в которых экспрессируются полипептиды  $\alpha\nu\beta 3$  на их клеточных поверхностях, посредством использования (посредством введения) человеческих или гуманизированных антител, способных специфично связываться с полипептидами  $\alpha\nu\beta 3$  ( $\text{av}\beta 3$ ), экспрессируемыми на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью с отношении человеческого Fc $\gamma$ R1 (CD64), но не в отношении или по существу не в отношении других Fc $\gamma$ R, на эффекторных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Посредством введения данных антител индивиду, нуждающемуся в этом, или осуществления на практике способов, как предложено в данном документе, данные человеческие или гуманизированные антитела способны лечить, улучшать состояние или замедлять развитие рака или опухоли или рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или рака, вызванного или инициированного или поддерживаемого клеткой рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или раковой стволовой клеткой (CSC). В альтернативных воплощениях вводимые человеческие или гуманизированные антитела индуцируют реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) на клетку рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или CSC.

## 25 Фармацевтические композиции и препараты

В альтернативных воплощениях предложены фармацевтические композиции и препараты, например, содержащие человеческие или гуманизированные антитела, способные специфично связываться с полипептидами  $\alpha\nu\beta 3$  ( $\text{av}\beta 3$ ), экспрессируемыми на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью в отношении человеческого Fc $\gamma$ R1 (CD64), но не в отношении или по существу не в отношении других Fc $\gamma$ R, на эффекторных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, и способы: лечения или улучшения состояния при раке на поздней стадии, такого как рак, устойчивый к лекарственному средству, при котором экспрессируются полипептиды  $\alpha\nu\beta 3$  на их клеточных поверхностях, или уничтожения раковых стволовых клеток (CSC),

которые экспрессируют полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на своих клеточных поверхностях. В альтернативных воплощениях фармацевтические композиции и препараты дополнительно содержат дополнительные терапевтические средства или дополнительно содержат клетки иммунной системы, такие как макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки или их активированные формы, возможно включая макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки, которых предварительно инкубировали *ex vivo* с человеческими или гуманизированными антителами, способными к специфичному связыванию полипептидов  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ), экспрессируемых на клеточной поверхности.

10 В альтернативных воплощениях композиции, предложенные в данном документе, и композиции, используемые для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, приготовлены с фармацевтически приемлемым носителем. В альтернативных воплощениях фармацевтические композиции, используемые для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, могут быть введены парентерально, местно, перорально, интратекально, сублингвально, ректально, внутривагинально, подкожно или внутримышечно (в.м.), или любым видом местного введения, как например, посредством аэрозоля или трансдермально. Фармацевтические композиции могут быть изготовлены любым путем и могут быть введены множеством стандартных лекарственных форм, в зависимости от патологического состояния или заболевания и степени заболевания, общего состояния здоровья каждого пациента, полученного предпочтительного способа введения и тому подобное. Подробности о методиках приготовления и введения хорошо описаны в научной и патентной литературе, например, см. самое последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA («Remington»).

Терапевтические средства, как предложено в данном документе, например, содержащие антитела против  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ) и антитела, используемые для осуществления на практике способов, как предложено в данном документе, могут быть введены отдельно или в качестве компонента фармацевтического препарата (композиции) или одновременно с, до и/или после введения еще одного активного вещества, например, ингибитора фактора роста, где возможно ингибитор фактора роста включает ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), ингибитор Src, ингибитор обмена веществ, гемцитабин, GEMZAR™, митотический яд, паклитаксел, таксол, ABRAXANE™, эрлотиниб, TARCEVA™, лапатиниб, TYKERB™, цетуксамиб, ERBITUX™, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 и/или ингибитор инсулиноподобного фактора роста.

Фармацевтические композиции и препараты, например, содержащие антитела против  $\alpha v \beta 3$  ( $avb3$ ), могут быть приготовлены для введения любым удобным путем для применения в медицине человека и ветеринарии.

5 Увлажнители, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, средства, регулирующие высвобождение, покрывающие агенты, подсластители, корригенты и ароматизирующие средства, консерванты, буферы и/или антиоксиданты, могут также присутствовать в композициях.

10 Препараты композиций, предложенных в данном документе, и как используются для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, включают препараты композиций, подходящие для перорального, назального, местного, парентерального, ректального, подкожного, сублингвального, внутриглазного, внутримышечного, интратекального и/или внутривагинального введения.

15 Препараты могут быть удобным образом представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с веществом носителя для получения единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, 20 конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с веществом носителя для получения единичной лекарственной формы, будет обычно представлять собой такое количество соединения, которое дает терапевтический эффект.

25 Фармацевтические препараты, предложенные в данном документе, и как используются для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в области изготовления фармацевтических средств. Такие лекарственные средства могут содержать подсластители, корригенты, красители и консерванты. Препарат может быть смешан с нетоксичными фармацевтически приемлемыми 30 вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления. Препараты могут содержать один или более разбавителей, эмульгаторов, консервантов, буферов, вспомогательных веществ и т.д. и могут быть предложены в таких формах, как жидкости, порошки, эмульсии, лиофилизированные порошки, спреи, кремы, лосьоны, препараты с контролируемым высвобождением, таблетки, пилюли, 35 гели, на пластырях, в имплантах и т.д.

Фармацевтические препараты для перорального введения могут быть приготовлены с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области, в соответствующих и подходящих дозировках. Такие носители позволяют изготовить фармацевтические средства, в стандартных  
5 лекарственных формах в виде таблеток, гелевых таблеток, пиллюль, порошка, драже, капсул, жидкостей, леденцов, гелей, сиропов, жидких масс, суспензий и т.д., подходящих для приема внутрь пациентом. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть приготовлены в виде твердого вспомогательного вещества, возможно с измельчением полученной смеси и  
10 обработкой смеси гранул, после добавления подходящих дополнительных соединений, при желании, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие твердые вспомогательные вещества представляют собой углеводные или белковые наполнители, включают, например, сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений;  
15 целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или натрий карбоксиметилцеллюлоза; и камедь, включая аравийскую камедь и трагакантовую камедь; и белки, например, желатин и коллаген. Можно добавлять средства для улучшения распадаемости и солюбилизующие средства, такие как поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль,  
20 такая как альгинат натрия.

Предложены ядра драже с подходящими покрытиями, такими как концентрированные растворы сахара, которые могут также содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители и смеси  
25 растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации продукта или для характеристики количества активного соединения (а именно, дозировки). Фармацевтические препараты, предложенные в данном документе, и как использовано для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, могут  
30 быть также использованы перорально с использованием, например, твердых капсул, сделанных из желатина, а также мягких, герметичных капсул, сделанных из желатина и покрытия, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные вещества, смешанные с наполнителем или связующими веществами, такими как лактоза или крахмалы, смазывающими веществами, такими  
35 как тальк или стеарат магния, и возможно стабилизаторами. В мягких капсулах активные вещества могут быть растворены или суспендированы в подходящих

жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкой полиэтиленгликоль с или без стабилизаторов.

Водные суспензии могут содержать активное вещество, как предложено в данном документе (например, человеческое или гуманизированное антитело, 5 способное к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами Fc $\gamma$ RI (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими Fc $\gamma$ R, и способное к специфичному связыванию с полипептидами  $\alpha v\beta 3$  (avb3), экспрессируемыми на клеточной поверхности), возможно включая клетки иммунной системы) в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для изготовления 10 водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующее средство, такое как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропил-метилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие средства или увлажнители, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), 15 продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, происходящим из жирной кислоты и гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат) или продукт 20 конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, происходящим из жирной кислоты и гекситолангидрида (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, таких как этил или *n*-пропил-*p*-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей, таких как сахароза, аспартам или 25 сахарин. У препаратов можно регулировать осмолярность.

Фармацевтические средства на масляной основе особенно полезны для введения гидрофобных активных веществ (например, антитело против  $\alpha v\beta 3$  (avb3)), используемых для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе. Суспензии на масляной основе могут быть приготовлены посредством 30 суспендирования активного вещества в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин; или их смеси. См., например, патент США № 5716928, описывающий использование эфирных масел или компонентов эфирных масел для повышения биодоступности и уменьшения меж- и внутрииндивидуальной 35 вариабельности перорально вводимых гидрофобных фармацевтических соединений (см., также патент США № 5858401). Масляные суспензии могут

содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для обеспечения перорального препарата с приятным вкусом могут быть добавлены подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Данные препараты могут быть законсервированы посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. В качестве примера инъецируемого масляного носителя, см. Minto (1997) J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102. Фармацевтические препараты, предложенные в данном документе, могут быть также в виде эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгирующие средства включают встречающиеся в природе камеди, так например, аравийская камедь и трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, как например, соевый лектин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситолангидридов, как например, сорбитан моноолеат, и продукты конденсации данных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, как например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и корригенты, как в составе сиропов и эликсиров. Такие композиции могут также содержать мягчитель, консервант или краситель.

В осуществлении на практике предложенного в данном документе воплощения фармацевтические соединения могут быть также введены интраназальным, внутривенным (в.в.), внутримышечным, сублингвальным, внутриглазным и внутривагинальным путями, включая композиции в виде суппозитория, инсуффляций, порошков и аэрозоля (например, стероидные средства для ингаляции, см. Rohatagi (1995) J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193; Tjwa (1995) Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111). Препараты-суппозитории можно получать посредством смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при температурах тела, и будет, таким образом, таять в организме с высвобождением данного лекарственного средства. Такие вещества представляют собой какао-масло и полиэтиленгликоли.

В осуществлении на практике предложенных в данном документе воплощений фармацевтические соединения могут быть доставлены трансдермальным, местным путем, приготовлены в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

В осуществлении на практике предложенных в данном документе воплощений фармацевтические соединения могут быть также доставлены в виде

микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить посредством внутривенной инъекции лекарственного средства, которые медленно высвобождаются подкожно; см. Rao (1995) J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645; в виде биodeградируемых и инъектируемых гелеобразных препаратов, см., например, Gao (1995) Pharm. Res. 12:857-863 (1995); или в виде микросфер для перорального введения, см., например, Eyles (1997) J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674.

В осуществлении на практике предложенных в данном документе воплощений фармацевтические соединения могут быть введены парентерально, как например, посредством внутривенного (в.в.) введения или введения в полость тела или просвет органа. Данные препараты могут содержать раствор активного вещества, растворенного в фармацевтически приемлемом носителе. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, представляют собой воду и раствор Рингера, изотонический хлорид натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла могут быть использованы в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью, можно использовать любое облегчающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут быть аналогично использованы в получении инъектируемых лекарственных средств. Данные растворы являются стерильными и обычно не содержат нежелательного вещества. Данные препараты могут быть стерилизованы традиционными, хорошо известными методиками стерилизации. Препараты могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как требуется для того, чтобы приблизиться к физиологическим условиям, такие как pH-подводящие и буферные средства, средства, регулирующие токсичность, например, ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и тому подобное. Концентрация активного вещества в данных препаратах может широко варьировать, и будет выбрана главным образом, исходя из объемов жидкости, вязкостей, массы тела и т.п., в соответствии с конкретным выбранным способом введения или потребностями пациента. Для в.в. введения препарат может представлять собой стерильный инъектируемый препарат, такой как стерильная инъектируемая водная или маслянистая суспензия. Данная суспензия может быть приготовлена с использованием данных подходящих диспергирующих средств или увлажнителей и суспендирующих средств. Стерильный инъектируемый препарат может также представлять собой суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таким как раствор 1,3-бутандиола. Введение можно осуществлять посредством болюсной или

непрерывной инфузии (например, по существу непрерывное введение в кровеносный сосуд на протяжении конкретного периода времени).

5 Фармацевтические соединения и препараты, предложенные в данном документе, и как использовано для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, могут быть лиофилизированы. Также предложены стабильные лиофилизированные препараты, содержащие композицию, предложенную в данном документе, которые могут быть получены посредством лиофилизации раствора, содержащего фармацевтическое средство, предложенное в данном документе, и наполнитель, например, маннит, трегалозу, раффинозу и сахарозу или их смеси. Способ получения стабильного лиофилизированного 10 препарата может включать лиофилизацию раствора примерно 2,5 мг/мл белка, примерно 15 мг/мл сахарозы, примерно 19 мг/мл NaCl и буфера на основе цитрата натрия, имеющего pH, выше чем 5,5, но ниже чем 6,5. См., например, патентную заявку США № 20040028670.

15 Композиции и препараты, предложенные в данном документе, и как использовано для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, можно доставлять посредством применения липосом. Посредством использования липосом, в частности, где поверхность липосомы несет лиганды, специфичные в отношении клеток-мишеней, или они иным образом 20 предпочтительно направлены на конкретный орган, можно нацелить доставку активного вещества в клетки-мишени *in vivo*. См., например, патент США №№ 6063400; 6007839; Al-Muhammed (1996) J. Microencapsul. 13:293-306; Chonn (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708; Ostro (1989) Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587.

25 Препараты, предложенные в данном документе, и как использовано для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, можно вводить для профилактических и/или терапевтических видов лечения. В терапевтических применениях композиции вводят субъекту, уже страдающему от патологического состояния, инфекции или заболевания, в количестве, достаточном для излечения, облегчения или частичного устранения клинических проявлений 30 патологического состояния, инфекции или заболевания и их осложнений («терапевтически эффективное количество»). Например, в альтернативных воплощениях фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, вводят в количестве, достаточном: для лечения или улучшения состояния при раке на поздней стадии, таком как рак, устойчивый к лекарственному средству, при 35 котором экспрессируются полипептиды  $\alpha\beta\gamma\delta$  на их клеточных поверхностях, или для уничтожения раковых стволовых клеток (CSC), которые экспрессируют полипептиды

$\alpha\beta\gamma$  на своих клеточных поверхностях. Количество фармацевтической композиции, подходящее для выполнения этого, определяется как «терапевтически эффективная доза». Схема дозировки и количества, эффективные для данного применения, а именно «схема дозирования», будет зависеть от множества факторов, включая стадию заболевания или патологического состояния, тяжести заболевания или патологического состояния, общего состояния здоровья пациента, физического статуса пациента, возраста и тому подобное. При расчете схемы дозировки для пациента также учитывается способ введения.

В схеме дозировки также учитываются фармакокинетические параметры, хорошо известные в данной области, а именно скорость поглощения активных веществ, биодоступность, метаболизм, клиренс и тому подобное (см., например, Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; последнее издание Remington, см. выше). Уровень техники позволяет лечащему врачу определить схему дозировки для каждого отдельного пациента, активное вещество и заболевание или патологическое состояние, подвергающееся лечению. Руководящие принципы, предоставленные для похожих композиций, используемых в качестве фармацевтических средств, могут быть использованы в качестве руководства для определения того, что схема дозировки, а именно схема дозирования и вводимые уровни дозировки, осуществляя на практике способы, предложенные в данном документе, являются корректными и соответствующими.

Однократные и многократные введения препаратов могут быть приведены в зависимости от дозировки и частоты, которая требуется и переносится пациентом. Препараты должны обеспечивать достаточное количество активного вещества для эффективного лечения, предупреждения или улучшения патологических состояний, заболеваний или симптомов, как описано в данном документе. Например, иллюстративный фармацевтический препарат для перорального введения композиций, предложенных в данном документе, или как используют для осуществления на практике способов, предложенных в данном документе, может быть в ежесуточном количестве от примерно 0,1 - 0,5 до примерно 20, 50, 100 или 1000 или более мкг на килограмм массы тела в сутки. В альтернативном воплощении используют дозировки от примерно 1 мг до примерно 4 мг на кг массы тела на пациента в сутки. В отличие от перорального введения, можно использовать более низкие дозировки в кровоток, в полость тела или в просвет органа. По

существу более высокие дозировки можно использовать при местном или пероральном введении или введении с помощью порошков, спрея или ингаляции. Фактические способы получения парентерально или непарентерально вводимых препаратов будут известны или очевидны специалистам в данной области и описаны более подробно в таких публикациях, как издание Remington, см. выше.

Способы, предложенные в данном документе, могут дополнительно включать совместное введение с другими лекарственными средствами или фармацевтическими средствами, например, композициями для лечения рака, септического шока, инфекции, лихорадки, боли и родственных симптомов или патологических состояний. Например, способы и/или композиции и препараты, предложенные в данном документе, могут быть совместно приготовлены с и/или совместно введены с антибиотиками (например, противобактериальными или бактериостатическими пептидами или белками), в частности, антибиотиками, эффективными против грамотрицательных бактерий, флюидами, цитокинами, иммунорегуляторными средствами, противовоспалительными средствами, комплемент-активирующими средствами, такими как пептиды или белки, содержащие коллаген-подобные домены или фибриноген-подобные домены (например, фиколин), углевод-связывающие домены и тому подобное, и их комбинации.

#### Антитела и антигенсвязывающие полипептиды в качестве фармацевтических композиций

В альтернативных воплощениях также предложены композиции и способы, включающие антитела, как предложено в данном документе, включая антитела, используемые для осуществления на практике способов, как предложено в данном документе. В альтернативных воплощениях предложены композиции для введения данных антител и полипептидов.

В альтернативных воплощениях способ включает применение любого полипептида, способного специфично связывать полипептиды  $\alpha\upsilon\beta 3$  ( $\alpha\upsilon\beta 3$ ), экспрессируемые на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью в отношении человеческого Fc $\gamma$ RI (CD64), но не в отношении или по существу не в отношении других Fc $\gamma$ R, на эффекторных клетках, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки.

В альтернативных воплощениях можно использовать «гуманизированные» антитела, включая формы антител, не являющихся человеческими (например, мышиных), которые являются химерными антителами, содержащими минимальную

последовательность (например, антигенсвязывающий фрагмент), происходящую из иммуноглобулина, не являющегося человеческим. В альтернативных воплощениях гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины, в которых остатки из гипервариабельной области (HVR – от англ. hypervariable region) реципиента (например, последовательность антитела человека) заменены остатками из гипервариабельной области (HVR) вида, не являющегося человеческим (донорское антитело), такого как мышь, крыса, кролик или примат, не являющийся человеком, обладающие желательной специфичностью, аффинностью и емкостью. В альтернативных воплощениях остатки каркасной области (FR – от англ. framework region) человеческого иммуноглобулина заменены соответствующими остатками, не являющимися человеческими, для улучшения антигенсвязывающей аффинности.

В альтернативных воплощениях гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаружены в антителе реципиента или донорском антителе. Данные модификации могут быть сделаны для улучшения аффинности антитела или функциональной активности. В альтернативных воплощениях гуманизированное антитело может содержать по существу все или по меньшей мере одного и типично двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все из гипервариабельных областей соответствуют гипервариабельным областям иммуноглобулина, не являющегося человеческим, и все или по существу все из каркасных областей Ab представляют собой каркасные области последовательности человеческого иммуноглобулина.

В альтернативных воплощениях гуманизированное антитело, используемое для осуществления на практике воплощений, предложенное в данном документе, может содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно часть константной области человеческого иммуноглобулина или происходящую из человеческого иммуноглобулина.

Однако, в альтернативных воплощениях полностью человеческие антитела также могут быть использованы для осуществления на практике воплощений, предложенных в данном документе, включая человеческие антитела, содержащие аминокислотную последовательность, которая соответствует аминокислотной последовательности антитела, продуцируемого человеком. Данное определение человеческого антитела конкретно исключает гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающие остатки, не являющиеся человеческими.

В альтернативных воплощениях способ включает применение гуманизированных антител, способных специфично связываться с полипептидом

интегрин  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ), включая гуманизированное антитело VITAXIN™ (MedImmune) или MEDI-523, этарацизумаб (или этаратузумаб) или MEDI-522, или ABEGRIN™ (MedImmune).

5 В альтернативных воплощениях способ включает применение гуманизированных антител, например, VITAXIN™, как описано в патенте США 6590079, 7422744 и 7422745. В альтернативных воплощениях антитело, используемое для осуществления на практике воплощений, как предложено в данном документе, включает антитело, демонстрирующее селективную аффинность связывания с  $\alpha v \beta 3$ , и содержащее полипептид тяжелой цепи, содержащий  
10 аминокислотную последовательность вариабельной области, как изложено на Фиг. 1A (SEQ ID NO: 1), и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность вариабельной области, как аминокислотная последовательность, показанная на Фиг. 1B (SEQ ID NO: 2), или их функциональные фрагменты.

15 В альтернативных воплощениях антитела, используемые для осуществления на практике воплощений, предложенных в данном документе, включают антитела с «созревшей аффинностью», например, антитела, содержащие одно или более изменений в одной или более гипервариабельных областях, которые приводят к улучшению в аффинности антитела в отношении антигена; например, гистонметил-  
20 и/или ацетилтрансфера, по сравнению с исходным антителом, которое не обладает данным(и) изменением(ями). В альтернативных воплощениях антитела, используемые для осуществления на практике воплощений, предложенных в данном документе, представляют собой созревшие антитела, обладающие наномолярной или даже пикомолярной аффинностями в отношении антигена-  
25 мишени, например, гистонметил- и/или ацетилтрансферазу. Антитела с созревшей аффинностью могут быть получены производителями, известными в данной области.

В альтернативных воплощениях антитела, используемые для осуществления на практике способов, как предложено в данном документе, представляют собой  
30 следующие: моноклональное антитело LM609; моноклональное антитело LM609 описано, например, в Cheresch et al., *J Biol Chem.* 1987;262(36):17703-11; и патенте США номер (USPN) 5753230 и USPN 6590079. LM609 представляет собой мышинное моноклональное антитело, специфичное в отношении интегрин  $\alpha v \beta 3$ , см., например, Cheresch, D. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:6471-6475 (1987) и Cheresch et  
35 al, *J. Biol. Chem.* 262:17703-17711 (1987). Получали LM609 против и реактивное в

отношении рецептора клеточной адгезии M21, в настоящее время известного как интегрин  $\alpha v \beta 3$ .

LM609 ингибирует присоединение клеток M21 к лигандам  $\alpha v \beta 3$ , таким как витронектин, фибриноген и фактор фон Виллебранда (Cheresh and Spiro, см. выше),  
5 и также представляет собой ингибитор  $\alpha v \beta 3$ -опосредуемых патологий, таких как опухоль-индуцированный ангиогенез (Brooks et al. Cell 79:1157-1164 (1994)), развитие грануляционной ткани в кожной ране (Clark et al., Am. J. Pathology, 148:1407-1421 (1996)) и миграция гладкомышечных клеток, как например миграция гладкомышечных клеток, встречающаяся во время рестеноза (Choi et al., J. Vascular  
10 Surg., 19:125-134 (1994); Jones et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 93:2482-2487 (1996)).

В альтернативных воплощениях антитела, используемые для осуществления на практике способов, как предложено в данном документе, включают привитое антитело LM609, демонстрирующее селективную аффинность связывания в отношении  $\alpha v \beta 3$ , содержащее аминокислотную последовательность вариабельной области полипептида тяжелой цепи, как аминокислотная последовательность,  
15 показанная на Фиг. 1A (SEQ ID NO: 2), и полипептид легкой цепи, содержащий по существу аминокислотную последовательность вариабельной области, имеющую нуклеотидную и аминокислотную последовательность, как изложено в SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 (см. Фиг. 3), соответственно, или их функциональный фрагмент.

20

#### Продукты изготовления и наборы

Предложены продукты изготовления и наборы для осуществления на практике способов, как предложено в данном документе, содержащие человеческие или гуманизированные антитела, способные к специфичному связыванию  
25 полипептидов  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ), экспрессируемых на клеточной поверхности, чья Fc-область обладает селективной аффинностью в отношении человеческого Fc $\gamma$ RI (CD64), но не с или по существу не с другими Fc $\gamma$ R; и/или также содержащие макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки; и возможно дополнительно содержание инструкции для осуществления на практике способов, как предложено в  
30 данном документе.

Любой из указанных выше аспектов и воплощений может быть объединен с любым другим аспектом или воплощением, как описано в данном документе в разделах Краткое изложение сущности изобретения и/или Подробное описание.

В том виде, в котором они используются в данном описании изобретения и формуле изобретения, термины, используемые в единственном числе, включают  
35

термины, используемые во множественном числе, если контекстом явным образом не продиктовано иное.

Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, в том виде, в котором он используется в данном документе, термин «или», как подразумевается, 5 включает и охватывает как «или», так и «и».

Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, в том виде, в котором он используется в данном документе, термин «примерно» понимают как в пределах интервала нормального допустимого отклонения в данной области, например, в пределах 2 стандартных отклонений среднего. Примерно (применение 10 термина «примерно») можно рассматривать как в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% установленного значения. Если иное не ясно из контекста, все числовые значения, предложенные в данном документе, модифицированы термином «примерно».

15 Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, в том виде, в котором они используются в данном документе, термины «по существу все», «по существу большая часть», «по существу все из» или «большинство» охватывают по меньшей мере примерно 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 99,5% или больше приводимого количества композиции.

20 Полнота каждого патента, патентной заявки, публикации и документа, на которые ссылаются в данном документе, включена посредством ссылки. Цитирование указанных выше патентов, патентных заявок, публикаций и документов не является допущением того, что любое из вышеизложенного относится к предшествующему уровню техники, а также оно не составляет какого- 25 либо допущения в отношении содержаний или даты данных публикаций или документов. Включение посредством ссылки данных документов, будучи единственным в своем роде, не надо рассматривать как утверждение или допущение того, что любая часть содержаний какого-либо документа, как считают, является крайне важным материалом для удовлетворения любого национального 30 или регионального законодательного требования по публикации информации для патентных публикаций. Тем не менее, остается право на то, чтобы полагаться на любой из таких документов, где это целесообразно, для предоставления материала, считающегося крайне важным для заявленного предмета органом экспертизы или судом.

35 В вышеизложенном могут быть сделаны модификации без отступления от базовых аспектов изобретения. Несмотря на то, что изобретение описано по

существу подробно со ссылкой на одно или более конкретных воплощений, обычным специалистам в данной области будет понятно, что изменения могут быть внесены в воплощения, конкретно раскрытые в данной заявке, и еще данные модификации и улучшения находятся в пределах объема и сущности данного изобретения. Изобретение, иллюстративно описанное в данном документе, 5 подходящим образом может быть осуществлено на практике при отсутствии какого(их)-либо элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) в данном документе. Таким образом, например, в каждом примере в данном документе любой из терминов «содержащий», «по существу состоящий из» и «состоящий из» может 10 быть замещен любым из других двух терминов. Таким образом, термины и выражения, которые были использованы, используют в качестве терминов описания и не ограничения, эквиваленты признаков, показанных и описанных, или их части не исключены, и принято считать, что разные модификации возможны в пределах объема изобретения.

15           Описано множество воплощений изобретения. Тем не менее, можно понять, что разные модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема изобретения. Соответственно, другие воплощения находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Способ:

- лечения или улучшения состояния при раке, возможно раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

- уничтожения раковой стволовой клетки (CSC),

где при раке, раке на поздней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC экспрессируются полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на их клеточных поверхностях,

включающий введение индивиду, нуждающемуся в этом, человеческого или гуманизированного антитела, способного к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами Fc $\gamma$ R1 (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими Fc $\gamma$ R, и способного к специфичному связыванию с полипептидами  $\alpha v \beta 3$  ( $\alpha v \beta 3$ ), экспрессируемыми на клеточной поверхности,

где возможно человеческие рецепторы Fc $\gamma$ R1 (GD64) экспрессируются на поверхности человеческих макрофагов, нейтрофилов и/или дендритных клеток,

индуцируя, таким образом, ответ или реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) на клетку рака на поздней стадии или рака, устойчивого к лекарственному средству, или CSC.

2. Способ по п. 1, в котором человеческое или гуманизированное антитело включает моноклональное антитело (mAb) LM609 (MedImmune) или mAb, имеющее номер доступа ATCC HB9537, или mAb, описанное в патенте США с серийным номером (USSN) 5753230.

3. Способ по п. 1, в котором человеческое или гуманизированное антитело включает VITAXIN™ (MedImmune) или MEDI-523.

4. Способ по п. 1, в котором человеческое или гуманизированное антитело включает этарацизумаб (или этаратузумаб) или MEDI-522 или ABEGRIN™ (MedImmune).

5. Способ по любому из п.п. 1-4, дополнительно включающий введение индивиду, нуждающемуся в этом, дополнительного противоракового терапевтического средства или терапии,

где возможно дополнительное противораковое терапевтическое средство включает паклитаксел.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, в котором человеческое или гуманизированное антитело вводят индивиду, нуждающемуся в этом, в дозировке от примерно 1 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 12 мг/кг.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, в котором человеческое или гуманизированное антитело вводят внутривенно (в.в.), интратекально, сублингвально, ректально, внутривагинально, подкожно, перорально или внутримышечно (в.м.), или инъецируют или помещают *in situ* рядом или в приближении к или в злокачественную опухоль или опухоль (возможно, солидную опухоль) или рак на поздней стадии или рак, устойчивый к лекарственному средству, или CSC, или вводят посредством размещения *in situ* или вставки импланта, содержащего человеческое или гуманизированное антитело.

8. Способ по п. 5, в котором дополнительное противораковое терапевтическое средство или терапия включает или представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из нижеследующего: абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, даратумумаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, детумомаб, дацетузумаб, далотузумаб, экромексимаб, элотузумаб, энзитуксимаб, эртумаксомаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фицитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моксетумомаб, нарнатумаб, наптумомаб, нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парзатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, симтузумаб, солитомаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и/или любая их комбинация.

9. Способ по п. 5, в котором дополнительное противораковое терапевтическое средство или терапия включает ингибитор фактора роста, где возможно ингибитор фактора роста включает ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), ингибитор Src, ингибитор обмена веществ, гемцитабин, GEMZAR™, митотический яд, паклитаксел, таксол, ABRAXANE™, эрлотиниб, TARCEVA™, лапатиниб, TYKERB™, цетуксамиб,

ERBITUX™, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 и/или ингибитор инсулиноподобного фактора роста.

10. Способ по любому из п.п. 1-9, в котором множество человеческих или гуманизированных антител предварительно инкубируют *ex vivo* с человеческими макрофагами, нейтрофилами, моноцитами и/или дендритными клетками перед введением индивиду, нуждающемуся в этом,

при этом возможно человеческие макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки представляют собой активированные человеческие макрофаги, нейтрофилы, моноциты и/или дендритные клетки, и возможно дендритные клетки активированы, как изложено в USPN 10023841, и возможно моноциты или дендритные клетки представляют собой нагруженные антигеном моноциты или дендритные клетки, и возможно моноциты или дендритные клетки представляют собой нагруженные антигеном активированные моноциты или дендритные клетки.

11. Применение человеческого или гуманизированного антитела, способного к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами Fc $\gamma$ RI (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими Fc $\gamma$ R, и способного к специфичному связыванию с полипептидами  $\alpha$ v $\beta$ 3 (avb3), экспрессируемыми на клеточной поверхности, для

- лечения или улучшения состояния при раке или опухоли или раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

- уничтожения раковых стволовых клеток (CSC),

где при раке или опухоли или раке на последней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC экспрессируются полипептиды  $\alpha$ v $\beta$ 3 на их клеточных поверхностях.

12. Человеческое или гуманизированное антитело, способное к специфичному связыванию Fc-области с человеческими рецепторами Fc $\gamma$ RI (CD64), но не с или по существу не с другими человеческими Fc $\gamma$ R, и способное к специфичному связыванию с полипептидами  $\alpha$ v $\beta$ 3 (avb3), экспрессируемыми на клеточной поверхности, для применения в:

- лечении или улучшении состояния при раке или опухоли или раке на поздней стадии или раке, устойчивом к лекарственному средству, или

- уничтожении раковых стволовых клеток (CSC),

где при раке или опухоли или раке на последней стадии, раке, устойчивом к лекарственному средству, или CSC экспрессируются полипептиды  $\alpha v \beta 3$  на их клеточных поверхностях.

ФИГ. 1А

CAG	GTG	CAG	CTG	GTG	GAG	TCT	GGG	GGG	GGC	GTT	GTG	CAG	CCT	GGA	AGG	48
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5				10						15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	GCC	TCT	GGG	TTC	ACC	TTC	AGT	AGC	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
GAC	ATG	TCT	TGG	GTT	CGC	CAG	GCT	CCG	GGC	AAG	GGT	CTG	GAG	TGG	GTC	144
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	AAA	GTT	AGT	AGT	GGT	GGT	GGT	AGC	ACC	TAC	TAT	TTA	GAC	ACT	GTG	192
Ala	Lys	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Thr	Val	
	50				55						60					
CAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAT	AGT	AAG	AAC	ACC	CTA	TAC	240
Gln	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70				75					80		
CTG	CAA	ATG	AAC	TCT	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACA	GCC	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85				90						95		
GCA	AGA	CAT	AAC	TAC	GGC	AGT	TTT	GCT	TAC	TGG	GGC	CAA	GGG	ACT	ACA	336
Ala	Arg	His	Asn	Tyr	Gly	Ser	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
			100					105					110			
GTG	ACT	GTT	TCT	AGT												351
Val	Thr	Val	Ser	Ser												
		115														

ФИГ. 1В

GAG Glu 1	ATT Ile	GTG Val	CTA Leu	ACT Thr 5	CAG Gln	TCT Ser	CCA Pro	GCC Ala	ACC Thr 10	CTG Leu	TCT Ser	CTC Leu	AGC Ser	CCA Pro 15	GGA Gly	48
GAA Glu	AGG Arg	GCG Ala	ACT Thr 20	CTT Leu	TCC Ser	TGC Cys	CAG Gln	GCC Ala 25	AGC Ser	CAA Gln	AGT Ser	ATT Ile	AGC Ser 30	AAC Asn	CAC His	96
CTA Leu	CAC His	TGG Trp 35	TAT Tyr	CAA Gln	CAA Gln	AGG Arg	CCT Pro 40	GGT Gly	CAA Gln	GCC Ala	CCA Pro	AGG Arg 45	CTT Leu	CTC Leu	ATC Ile	144
AAG Lys	TAT Tyr 50	CGT Arg	TCC Ser	CAG Gln	TCC Ser	ATC Ile 55	TCT Ser	GGG Gly	ATC Ile	CCC Pro	GCC Ala 60	AGG Arg	TTC Phe	AGT Ser	GGC Gly	192
AGT Ser 65	GGA Gly	TCA Ser	GGG Gly	ACA Thr	GAT Asp 70	TTC Phe	ACC Thr	CTC Leu	ACT Thr	ATC Ile 75	TCC Ser	AGT Ser	CTG Leu	GAG Glu	CCT Pro 80	240
GAA Glu	GAT Asp	TTT Phe	GCA Ala	GTC Val 85	TAT Tyr	TAC Tyr	TGT Cys	CAA Gln	CAG Gln 90	AGT Ser	GGC Gly	AGC Ser	TGG Trp	CCT Pro 95	CAC His	288
ACG Thr	TTC Phe	GGA Gly	GGG Gly	GGG Gly	ACC Thr	AAG Lys	GTG Val	GAA Glu	ATT Ile	AAG Lys						321

ФИГ. 2А

GAA Glu 1	GTG Val	CAG Gln	CTG Leu	GTG Val 5	GAG Glu	TCT Ser	GGG Gly	GGA Gly	GGC Gly 10	TTA Leu	GTG Val	AAG Lys	CCT Pro	GGG Gly 15	AGG Arg	48
TCC Ser	CTG Leu	AGA Arg	CTC Leu 20	TCC Ser	TGT Cys	GCA Ala	GCC Ala	TCT Ser 25	GGA Gly	TTC Phe	GCT Ala	TTC Phe	AGT Ser 30	AGC Ser	TAT Tyr	96
GAC Asp	ATG Met	TCT Ser 35	TGG Trp	GTT Val	CGC Arg	CAG Gln	ATT Ile 40	CCG Pro	GAG Glu	AAG Lys	AGG Arg	CTG Leu 45	GAG Glu	TGG Trp	GTC Val	144
GCA Ala 50	AAA Lys	GTT Val	AGT Ser	AGT Ser	GGT Gly 55	GGT Gly	GGT Gly	AGC Ser	ACC Thr	TAC Tyr	TAT Tyr 60	TTA Leu	GAC Asp	ACT Thr	GTG Val	192
CAG Gln 65	GGC Gly	CGA Arg	TTC Phe	ACC Thr	ATC Ile 70	TCC Ser	AGA Arg	GAC Asp	AAT Asn	GCC Ala 75	AAG Lys	AAC Asn	ACC Thr	CTA Leu	TAC Tyr 80	240
CTG Leu	CAA Gln	ATG Met	AGC Ser	AGT Ser 85	CTG Leu	AAC Asn	TCT Ser	GAG Glu	GAC Asp 90	ACA Thr	GCC Ala	ATG Met	TAT Tyr	TAC Tyr 95	TGT Cys	288
GCA Ala	AGA Arg	CAT His	AAC Asn 100	TAC Tyr	GGC Gly	AGT Ser	TTT Phe	GCT Ala 105	TAC Tyr	TGG Trp	GGC Gly	CAA Gln	GGG Gly 110	ACT Thr	CTG Leu	336
GTC Val	ACT Thr	GTC Val	TCT Ser	GCA Ala												351

ФИГ. 2В

GAT	ATT	GTG	CTA	ACT	CAG	TCT	CCA	GCC	ACC	CTG	TCT	GTG	ACA	CCA	GGA	48
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly	
1				5					10					15		
GAT	AGC	GTC	AGT	CTT	TCC	TGC	CAG	GCC	AGC	CAA	AGT	ATT	AGC	AAC	CAC	96
Asp	Ser	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	His	
			20					25					30			
CTA	CAC	TGG	TAT	CAA	CAA	AAA	TCA	CAT	GAG	TCT	CCA	AGG	CTT	CTC	ATC	144
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	His	Glu	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
AAG	TAT	CGT	TCC	CAG	TCC	ATC	TCT	GGG	ATC	CCC	TCC	AGG	TTC	AGT	GGC	192
Lys	Tyr	Arg	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60						
AGT	GGA	TCA	GGG	ACA	GAT	TTC	GCT	CTC	AGT	ATC	AAC	AGT	GTG	GAG	ACT	240
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Ala	Leu	Ser	Ile	Asn	Ser	Val	Glu	Thr	
65					70					75					80	
GAA	GAT	TTT	GGA	ATG	TAT	TTC	TGT	CAA	CAG	AGT	GGC	AGC	TGG	CCT	CAC	288
Glu	Asp	Phe	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Trp	Pro	His	
				85					90					95		
ACG	TTC	GGA	GGG	GGG	ACC	AAG	CTG	GAA	ATT	AAG						321
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
			100					105								

ФИГ. 3

GAG Glu 1	ATT Ile	GTG Val	CTA Leu	ACT Thr 5	CAG Gln	TCT Ser	CCA Pro	GCC Ala	ACC Thr 10	CTG Leu	TCT Ser	CTC Leu	AGC Ser	CCA Pro 15	GGA Gly	48
GAA Glu	AGG Arg	GCG Ala	ACT Thr 20	CTT Leu	TCC Ser	TGC Cys	CAG Gln 25	GCC Ala	AGC Ser	CAA Gln	AGT Ser	ATT Ile	AGC Ser 30	AAC Asn	CAC His	96
CTA Leu	CAC His	TGG Trp 35	TAT Tyr	CAA Gln	CAA Gln	AGG Arg	CCT Pro 40	GGT Gly	CAA Gln	GCC Ala	CCA Pro	AGG Arg 45	CTT Leu	CTC Leu	ATC Ile	144
CGT/ATG Arg/Met	TAT Tyr 50	CGT Arg	TCC Ser	CAG Gln	TCC Ser	ATC Ile 55	TCT Ser	GGG Gly	ATC Ile	CCC Pro	GCC Ala 60	AGG Arg	TTC Phe	AGT Ser	GGC Gly	192
AGT Ser 65	GGA Gly	TCA Ser	GGG Gly	ACA Thr	GAT Asp 70	TTC Phe	ACC Thr	CTC Leu	ACT Thr	ATC Ile 75	TCC Ser	AGT Ser	CTG Leu	GAG Glu	CCT Pro 80	240
GAA Glu	GAT Asp	TTT Phe	GCA Ala	GTC Val 85	TAT Tyr	TAC Tyr	TGT Cys	CAA Gln	CAG Gln 90	AGT Ser	GGC Gly	AGC Ser	TGG Trp	CCT Pro 95	CAC His	288
ACG Thr	TTC Phe	GGA Gly	GGG Gly 100	GGG Gly	ACC Thr	AAG Lys	GTG Val	GAA Glu 105	ATT Ile	AAG Lys						321