

1. Спосіб отримання кон'югатів "похідне мономерного каліхеаміцину/антитіло" із зниженим вмістом низькокон'югованої фракції (LCF), що мають формулу:



де:

Pr являє собою антитіло;

X являє собою гідролізований лінкер, здатний вивільняти каліхеаміцин з вказаного кон'югата після його зв'язування і проникнення в клітини-мішені;

W являє собою каліхеаміцин;

m означає середнє навантаження очищеного продукту кон'югата, при якому каліхеаміцин становить 4-10 % за масою кон'югата; і

$(-\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{W})_m$ являє собою похідне каліхеаміцину,

де вказаний спосіб включає стадії:

(1) додавання похідного каліхеаміцину до антитіла, де похідне каліхеаміцину становить 4,5-11 % за масою антитіла;

(2) інкубування похідного каліхеаміцину і антитіла в ненуклеофільному і сумісному з білком буферному розчині з рН в межах від 7 до 9 з отриманням кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/антитіло", де розчин, додатково, містить (а) органічний співрозчинник, і (b) добавку, що містить щонайменше одну $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ карбонову кислоту або її сіль, і де інкубування проводять при температурі в межах від приблизно 30 °C до приблизно 35 °C протягом періоду часу в діапазоні від приблизно 15 хвилин до 24 годин; і

(3) проведення процесу розділювальної хроматографії кон'югата, отриманого на стадії (2), для відділення кон'югатів "похідне мономерного каліхеаміцину/антитіло" з навантаженням в межах від 4 до 10 % за масою каліхеаміцину і із вмістом низькокон'югованої фракції (LCF), що складає нижче 10 процентів некон'югованого антитіла, похідного каліхеаміцину і агрегованих кон'югатів.

2. Спосіб за п. 1, де антитіло вибране з групи, яка складається з моноклонального антитіла, химерного антитіла, антитіла людини, гуманізованого антитіла, одноланцюжкового антитіла і біологічно активного фрагмента антитіла, де біологічно активний фрагмент являє собою Fab, модифікований Fab, Fab', F(ab')_2 або Fv, або мономер або димер важкого ланцюга.

3. Спосіб за п. 2, де гуманізоване антитіло націлене проти антигену клітинної поверхні CD22.
4. Спосіб за п. 1, де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить послідовність SEQ ID NO:19, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить послідовність SEQ ID NO:27.
5. Спосіб за п. 1, де антитіло є гуманізованим антитілом і містить легкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:28.
6. Спосіб за п. 1, де антитіло є гуманізованим антитілом і містить важкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:30.
7. Спосіб за п. 1, де антитіло містить легкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:28, і важкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:30.
8. Спосіб за п. 1, де антитіло містить послідовність SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.
9. Спосіб за п. 8, де антитіло містить залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27 для CDR-H2.
10. Спосіб за п. 3, де гуманізоване анти-CD22 антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, яке являє собою варіант антитіла, отриманий відповідно до протоколу здійснення афінного дозрівання і що має підвищену специфічність до CD22 людини.
11. Спосіб за п. 1, де каліхеаміцин являє собою гамма-каліхеаміцин або N-ацетил-гамма-каліхеаміцин.
12. Спосіб за п. 1 або 11, де каліхеаміцин функціоналізований 3-меркапто-3-метилбутаноїлгідрозидом.
13. Спосіб за п. 1, де вказаним гідролізованим лінкером є 4-(4-ацетилфенокси)бутанова кислота (AcBut).
14. Спосіб за п. 1, де добавкою, що використовується в стадії (2)(b), є октанова кислота або її сіль.
15. Спосіб за п. 1, де добавкою, що використовується в стадії (2)(b), є деканова

кислота або її сіль.

16. Спосіб за п. 1, де добавку, що використовується в стадії (2)(b), вводять в концентрації менше ніж 200 мМ.

17. Спосіб за п. 16, де добавку вводять в концентрації менше ніж 100 мМ.

18. Спосіб за п. 17, де добавку вводять в концентрації менше ніж 50 мМ

19. Спосіб за п. 1, де процесом розділювальної хроматографії на стадії (3) є ексклюзійна хроматографія (SEC).

20. Спосіб за п. 1, де процесом розділювальної хроматографії на стадії (3) є ВЕРХ, РЕРХ або хроматографія на Сефакрилі S-200.

21. Спосіб за п. 1, де процесом розділювальної хроматографії на стадії (3) є гідрофобна хроматографія (ГФХ).

22. Спосіб за п. 21, де гідрофобну хроматографію (ГФХ) здійснюють з використанням як хроматографічного середовища фенілсефарози 6 Fast Flow, бутилсефарози 4 Fast Flow, октилсефарози 4 Fast Flow, Toyopearl Ether-650M, метилового ГФХ-середовища Macro-Prep або трет-бутилового ГФХ-середовища Macro-Prep.

23. Спосіб за п. 21, де вказану гідрофобну хроматографію (ГФХ) здійснюють з використанням як хроматографічного середовища бутилсефарози 4 Fast Flow.

24. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" із зниженим вмістом низькокон'югованої фракції (LCF), нижче 10 процентів, що має формулу:



де:

Pr являє собою анти-CD22 антитіло;

X являє собою гідролізований лінкер, здатний вивільнювати каліхеаміцин з вказаного кон'югата після його зв'язування і проникнення в клітини-мішені;

W являє собою каліхеаміцин;

m означає середнє навантаження очищеного продукту кон'югата, при якому каліхеаміцин становить 4-10 % за вагою кон'югата; і

$(-\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{W})_m$ являє собою похідне каліхеаміцину.

25. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло вибране з групи, що складається з моноклонального

антитіла, химерного антитіла, антитіла людини, гуманізованого антитіла, одноланцюжкового антитіла і біологічно активного фрагмента антитіла, де біологічно активний фрагмент являє собою Fab, модифікований Fab, Fab', F(ab')₂ або Fv, або мономер або димер важкого ланцюга.

26. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:19, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:27.

27. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло являє собою гуманізоване антитіло і містить легкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO:28.

28. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло являє собою гуманізоване антитіло і містить важкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO:30.

29. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло містить легкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:28, і важкий ланцюг, що містить послідовність SEQ ID NO:30.

30. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де вказане анти-CD22 антитіло має специфічність до CD22 людини і містить важкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фіг. 1 як H1 (SEQ ID NO:1) для CDR-H1, як H2 (SEQ ID NO:2) або H2' (SEQ ID NO:13), або H2" (SEQ ID NO:15), або H2''' (SEQ ID NO:16) для CDR-H2, або як H3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:3) для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фіг. 1 як L1 (SEQ ID NO:4) для CDR-L1, як L2 (SEQ ID NO:5) для CDR-L2, або як L3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:6) для CDR-L3.

31. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де антитіло містить важкий ланцюг, де його варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15 або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, або SEQ ID NO:3 для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен

містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2, або SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

32. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло містить SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

33. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 32, де анти-CD22 антитіло містить залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27 для CDR-H2.

34. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 25, де гуманізоване анти-CD22 антитіло являє собою CDR-прищеплене анти-CD22 антитіло.

35. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 34, де гуманізованим анти-CD22 антитілом є CDR-прищеплене антитіло, яке являє собою варіант антитіла, отриманий відповідно до протоколу здійснення афінного дозрівання і що має підвищену специфічність до CD22 людини.

36. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен, що містить акцепторні каркасні області людини і донорні CDR, що не є людськими.

37. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 36, де акцепторні каркасні області людини варіабельного домену важкого ланцюга антитіла засновані на SEQ ID NO:21 і 22 і містять залишки в положеннях 1, 28, 48, 72 і 97 послідовності SEQ ID NO:8.

38. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 37, де анти-CD22 антитіло додатково містить донорні залишки в положеннях 68 і 70 послідовності SEQ ID NO:8.

39. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 36, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить акцепторну каркасну область людини, засновану на SEQ ID NO:17 і 18, і таку, що

додатково містить донорні залишки в положеннях 2, 4, 42, 43, 50 і 65 послідовності SEQ ID NO:7.

40. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 39, де анти-CD22 антитіло додатково містить донорні залишки в положенні 3 послідовності SEQ ID NO:7.

41. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:7, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:8.

42. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 25, де анти-CD22 антитіло містить гібрид CDR, що містить усічену донорну послідовність CDR, де пропущена частина донорного CDR заміщена іншою послідовністю і утворює функціональний CDR.

43. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де каліхеаміцин являє собою гамма-каліхеаміцин або N-ацетил-гамма-каліхеаміцин.

44. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24 або 43, де каліхеаміцин функціоналізований 3-меркапто-3-метилбутаноїлгідрозидом.

45. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де гідролізований лінкер являє собою 4-(4-ацетилфенокси)масляну кислоту (AcBut).

46. Спосіб отримання стабільної ліофілізованої композиції кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/антитіло", де спосіб включає:

(а) розчинення кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/антитіло" за п. 24 до кінцевої концентрації 0,5-2 мг/мл в розчині, що містить кріозахисний агент в концентрації 1,5-5 % за масою, полімерний наповнювач в концентрації 0,5-1,5 % за масою, електроліти в концентрації 0,01 М - 0,1 М, агент, що сприяє розчиненню, в концентрації 0,005-0,05 % за масою, буферний агент в концентрації 5-50 мМ, необхідний для доведення кінцевого значення рН розчину до 7,8-8,2, і воду;

(b) розподіл вищезгаданого розчину по посудинах при температурі від +5 °С до +10 °С;

(c) заморожування вказаного розчину при температурі заморожування від

-35 °C до -50 °C;

(d) проведення попередньої стадії ліофілізації замороженого розчину для його первинного сушіння під тиском 20-80 мікропаскаль і при температурі зберігання від

-10 °C до -40 °C протягом 24-78 годин; і

(e) проведення повторної стадії сушіння ліофілізованого продукту стадії (d) під тиском 20-80 мікропаскаль і при температурі зберігання від +10 °C до +35 °C протягом 15-30 годин.

47. Спосіб за п. 46, де каліхеаміцин похідного каліхеаміцину являє собою гамма-каліхеаміцин або N-ацетилкаліхеаміцин.

48. Спосіб за п. 46, де антитіло вибране з групи, що складається з моноклонального антитіла, химерного антитіла, антитіла людини, гуманізованого антитіла, одноланцюжкового антитіла і біологічно активного фрагмента, де біологічно активний фрагмент антитіла являє собою Fab, модифікований Fab, Fab', F(ab')₂ або Fv, або мономер або димер важкого ланцюга.

49. Спосіб за п. 48, де антитіло являє собою моноклональне антитіло людини.

50. Спосіб за п. 48, де антитіло являє собою химерне антитіло.

51. Спосіб за п. 48, де антитіло являє собою антитіло людини.

52. Спосіб за п. 48, де антитіло являє собою гуманізоване антитіло.

53. Спосіб за п. 46, де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:19, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:27.

54. Спосіб за п. 46, де гуманізоване антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, що має специфічність відносно CD22 людини, і містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:28.

55. Спосіб за п. 46, де гуманізоване антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, що має специфічність відносно CD22 людини, і містить важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:30.

56. Спосіб за п. 46, де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:28, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:30.

57. Спосіб за п. 46, де антитіло має специфічність відносно CD22 людини і містить

важкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як H1 (SEQ ID NO:1) для CDR-H1, як H2 (SEQ ID NO:2) або H2' (SEQ ID NO:13), або H2" (SEQ ID NO:15), або H2''' (SEQ ID NO:16) для CDR-H2, або як H3 (SEQ ID NO:3) для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як L1 (SEQ ID NO:4) для CDR-L1, як L2 (SEQ ID NO:5) для CDR-L2 або як L3 (SEQ ID NO:6) для CDR-L3.

58. Спосіб за п. 46, де антитіло містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, або SEQ ID NO:3 для CDR-H3, і легкого ланцюга, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 або SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

59. Спосіб за п. 46, де антитіло містить SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

60. Спосіб за п. 59, де антитіло містить залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27 для CDR-H2.

61. Спосіб за п. 46, де гуманізоване антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, яке являє собою варіант антитіла, що має підвищену специфічність відносно CD22 людини, де варіант антитіла отриманий відповідно до протоколу здійснення афінного дозрівання.

62. Спосіб за п. 46, де антитіло містить варіабельний домен, що містить акцепторні каркасні області людини і донорні CDR, що не є людськими.

63. Спосіб за п. 62, де акцепторні каркасні області людини варіабельного домену важкого ланцюга анти-CD22 антитіла засновані на SEQ ID NO:21 і 22 і містять донорні залишки в положеннях 1, 28, 48, 72 і 97 послідовності SEQ ID NO:8.

64. Спосіб за п. 63, де антитіло, крім того, містить донорні залишки в положеннях 68 і 70 послідовності SEQ ID NO:8.
65. Спосіб за п. 62, де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить акцепторну каркасну область людини, засновану на SEQ ID NO:17 і 18, і, крім того, містить донорні залишки в положеннях 2, 4, 42, 43, 50 і 65 послідовності SEQ ID NO:7.
66. Спосіб за п. 65, де антитіло, додатково, містить донорний залишок в положенні 3 послідовності SEQ ID NO:7.
67. Спосіб за п. 46, де антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:7, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:8.
68. Спосіб за п. 46, який додатково, необов'язково містить біоактивний агент в терапевтично ефективній кількості.
69. Спосіб за п. 68, де біоактивним агентом є цитотоксичний засіб.
70. Спосіб за п. 68, де біоактивним агентом є фактор росту.
71. Спосіб за п. 68, де біологічним агентом є гормон.
72. Спосіб за п. 68, де біологічним агентом є антитіло.
73. Спосіб за п. 46, де кріозахисний агент вибраний з групи, що містить альдит, маніт, сорбіт, інозит, поліетиленгліколь, альдонову кислоту, уронову кислоту, альдарову кислоту, альдози, кетози, аміноцукри, альдити, інозити, гліцеральдегіди, арабінозу, ліксозу, пентозу, рибозу, ксилозу, галактозу, глюкозу, гексозу, ідозу, манозу, талозу, гептозу, глюкозу, фруктозу, глюконову кислоту, сорбіт, лактозу, маніт, метил- α -глюкопіранозид, мальтозу, ізоаскорбінову кислоту, аскорбінову кислоту, лактон, сорбозу, глюкарову кислоту, еритрозу, треозу, арабінозу, алозу, альтрозу, гулозу, ідозу, талозу, еритрулозу, рибулозу, ксилулозу, псикозу, тагатозу, глюкуронову кислоту, глюконову кислоту, глюкарову кислоту, галактуронову кислоту, мануронову кислоту, глюкозамін, галактозамін, сахарозу, трегалозу, нейрамінову кислоту, арабінани, фруктани, фукани, галактани, галактуронани, глюкани, манани, ксилани, леван, фукоідан, карагенан, галактокаролозу, пектини, пектинові кислоти, амілозу, пулулан, глікоген, амілопектин, целюлозу, декстран, пстулан, хітин, агарозу, кератин, хондротин, дерматан, гіалуронову кислоту, альгінову кислоту, ксантанову камедь, крохмаль,

сахарозу, глюкозу, лактозу, трегалозу, етиленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліцерин и пентаеритрит.

74. Спосіб за п. 73, де кріозахисним агентом є сахароза.

75. Спосіб за п. 74, де сахароза присутня в концентрації 1,5 % за масою.

76. Спосіб за п. 46, де полімерним наповнювачем є декстран 40, присутній в концентрації 0,9 % за масою.

77. Спосіб за п. 46, де полімерним наповнювачем є гідроксіетильований крохмаль 40, присутній в концентрації 0,9 % за масою.

78. Спосіб за п. 46, де електролітом є хлорид натрію, присутній в концентрації 0,05 М.

79. Спосіб за п. 46, де агентом, що підвищує розчинність, є поверхнево-активна речовина.

80. Спосіб за п. 79, де поверхнево-активною речовиною є полісорбат 80, присутній в концентрації 0,01 % за масою.

81. Спосіб за п. 46, де забуференим агентом є трометамін, присутній в концентрації 0,02 М.

82. Спосіб за п. 46, де рН розчину стадії (а) становить 8,0.

83. Спосіб за п. 46, де розчин на стадії (b) розподіляють по судинах при температурі +5 °С.

84. Спосіб за п. 46, де на стадії (c) заморожування вказаного розчину в судинах здійснюють при температурі -45 °С.

85. Спосіб за п. 46, де на стадії (d) заморожений розчин піддають попередній стадії ліофілізації для первинного сушіння під тиском 60 мікропаскаль і при температурі зберігання -30 °С протягом 60 годин.

86. Спосіб за п. 46, де на стадії (e) ліофілізований продукт стадії (d) піддають другій стадії сушіння під тиском 60 мікропаскаль і при температурі зберігання +25 °С протягом 24 годин.

87. Композиція, що містить терапевтично ефективну дозу кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, отримана:

(а) розчиненням кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" до кінцевої концентрації 0,5-2 мг/мл в розчині, що містить кріозахисний агент в концентрації 1,5-5 % за масою, полімерний наповнювач в концентрації 0,5-

1,5% за масою, електроліти в концентрації 0,01 М - 0,1 М, агент, що сприяє розчиненню, в концентрації 0,005-0,05 % за масою, забуферювальний агент в концентрації 5-50 мМ, необхідний для доведення кінцевого значення рН розчину до 7,8-8,2, і воду;

(b) розподілом вищезгаданого розчину по посудинах при температурі від +5 °С до +10 °С;

(c) заморожуванням вказаного розчину при температурі заморожування від -35 °С до -50 °С;

(d) проведенням попередньої стадії ліофілізації замороженого розчину для його первинного сушіння під тиском 20-80 мікропаскаль і при температурі зберігання від -10 °С до -40 °С протягом 24-78 годин; і

(e) проведенням повторної стадії сушіння ліофілізованого продукту стадії (d) під тиском 20-80 мікропаскаль і при температурі зберігання від +10 °С до +35 °С протягом 15-30 годин.

88. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло вибране з групи, що складається з моноклонального антитіла, химерного антитіла, антитіла людини, гуманізованого антитіла, одноланцюжкового антитіла і біологічно активного фрагмента, де біологічно активний фрагмент антитіла являє собою Fab, модифікований Fab, Fab', F(ab')₂ або Fv, або мономер або димер важкого ланцюга.

89. Композиція за п. 88, де анти-CD22 антитіло являє собою моноклональне антитіло людини.

90. Композиція за п. 88, де анти-CD22 антитіло являє собою химерне антитіло.

91. Композиція за п. 88, де анти-CD22 антитіло являє собою антитіло людини.

92. Композиція за п. 88, де анти-CD22 антитіло являє собою гуманізоване антитіло.

93. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:19, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO: 27.

94. Композиція за п. 87, де гуманізоване анти-CD22 антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, що має специфічність відносно CD22 людини, і містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:28.

95. Композиція за п. 87, де гуманізоване антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, що має специфічність відносно CD22 людини, і містить важкий ланцюг з

послідовністю SEQ ID NO:30.

96. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:28, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:30.

97. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло має специфічність відносно CD22 людини, і містить важкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як H1 (SEQ ID NO:1) для CDR-H1, як H2 на фіг. 1 (SEQ ID NO:2) або H2' (SEQ ID NO:13), або H2" (SEQ ID NO:15), або H2''' (SEQ ID NO:16) для CDR-H2, або як H3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:3) для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як L1 (SEQ ID NO:4) для CDR-L1, як L2 на фіг. 1 (SEQ ID NO:5) для CDR-L2, або як L3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:6) для CDR-L3.

98. Композиція за п. 87, де антитіло містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, або SEQ ID NO:3 для CDR-H3, і легкого ланцюга, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 або SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

99. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло містить SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 для gH1 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH4 на фігурі 6, або залишки 50-66 для gH6 на фігурі 6 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

100. Композиція за п. 99, де анти-CD22 антитіло містить залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27 для CDR-H2.

101. Композиція за п. 88, де гуманізоване анти-CD22 антитіло являє собою CDR-прищеплене антитіло, яке являє собою варіант антитіла, що має підвищену специфічність відносно CD22 людини, де варіант антитіла отриманий відповідно

до протоколу здійснення афінного дозрівання.

102. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен, що містить акцепторні каркасні області людини і донорні CDR, що не є людськими.

103. Композиція за п. 102, де акцепторні каркасні області людини варіабельного домену важкого ланцюга анти-CD22 антитіла засновані на SEQ ID NO:21 і 22 і містять донорні залишки в положеннях 1, 28, 48, 72 і 97 послідовності SEQ ID NO:8.

104. Композиція за п. 103, де анти-CD22 антитіло, додатково, містить донорні залишки в положеннях 68 і 70 послідовності SEQ ID NO:8.

105. Композиція за п. 102, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить акцепторну каркасну область людини, засновану на SEQ ID NO:17 і 18, і, крім того, що містить донорні залишки в положеннях 2, 4, 42, 43, 50 і 65 послідовності SEQ ID NO:7.

106. Композиція за п. 105, де анти-CD22 антитіло, додатково, містить донорний залишок в положенні 3 послідовності SEQ ID NO:7.

107. Композиція за п. 87, де анти-CD22 антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:7, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:8.

108. Композиція за п. 87, де каліхеаміцин в похідному каліхеаміцину являє собою гамма-каліхеаміцин або N-ацетилкаліхеаміцин.

109. Композиція за п. 87, яка додатково, необов'язково містить біоактивний агент.

110. Композиція за п. 109, де біоактивним агентом є цитотоксичний засіб.

111. Композиція за п. 109, де біоактивним агентом є фактор росту.

112. Композиція за п. 109, де біологічним агентом є гормон.

113. Композиція за п. 109, де біологічним агентом є антитіло.

114. Спосіб лікування індивідуума, що страждає проліферативним розладом, при якому експресується CD22, що включає введення терапевтично ефективної дози композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24.

115. Спосіб лікування за п. 114, де терапевтично ефективну дозу вказаної композиції вводять підшкірно, внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтрамедулярно, інтратекально, трансдермально,

черезшкірно, інтраназально, місцево, внутрішньокишково, інтравагінально, під'язиково або ректально.

116. Спосіб лікування за п. 114, де терапевтично ефективну дозу вказаної композиції вводять внутрішньовенно.

117. Спосіб за п. 114, де індивідуюмом є людина, а вказаним проліферативним розладом є рак.

118. Спосіб за п. 117, де раковим захворюванням є злоякісна В-клітинна пухлина.

119. Спосіб за п. 118, де злоякісною В-клітинною пухлиною є лейкоз.

120. Спосіб за п. 119, де клітини вказаного лейкозу експресують антиген клітинної поверхні CD22.

121. Спосіб за п. 118, де злоякісною В-клітинною пухлиною є лімфома.

122. Спосіб за п. 121, де клітини вказаної лімфоми експресують антиген клітинної поверхні CD22.

123. Спосіб за п. 118, де В-клітинною злоякісною пухлиною є неходжкінська лімфома.

124. Спосіб за п. 117, де раковим захворюванням є карцинома.

125. Спосіб за п. 117, де раковим захворюванням є саркома.

126. Спосіб за п. 114, де каліхеаміцином в похідному каліхеаміцину в кон'югаті "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" є гамма-каліхеаміцин або N-ацетилкаліхеаміцин.

127. Спосіб за п. 114, що включає введення терапевтично ефективної дози композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24 з одним або декількома біологічно активними агентами.

128. Спосіб за п. 127, де один або декілька біологічно активних агентів вибрані з групи, що складається з антитіл, факторів росту, гормонів, цитокінів, антигормонів, ксантинів, інтерлейкінів, інтерферонів і цитотоксичних лікарських засобів.

129. Спосіб за п. 128, де біологічно активним агентом є антитіло.

130. Спосіб за п. 129, де антитіло націлене проти антигену клітинної поверхні, що експресується на В-клітинних злоякісних пухлинах.

131. Спосіб за п. 130, де антитіло, направлене проти антигену клітинної поверхні, що експресується на В-клітинних злоякісних пухлинах, вибране з групи, що

складається з анти-CD19, анти-CD20 і анти-CD33 антитіл.

132. Спосіб за п. 131, де анти-CD20 антитілом є ритуксимаб.

133. Спосіб за п. 128, де цитокіни або фактори росту вибрані з групи, що складається з інтерлейкіну 2 (IL-2), TNF, CSF, GM-CSF і G-CSF.

134. Спосіб за п. 128, де гормоном є стероїдний гормон, вибраний з естрогенів, андрогенів, прогестинів і кортикостероїдів.

135. Спосіб за п. 128, де цитотоксичний лікарський засіб вибраний з групи, що складається з доксорубіцину, даунорубіцину, ідарубіцину, акларубіцину, зорубіцину, мітоксантрону, епірубіцину, карубіцину, ногаламіцину, меногарилу, пітарубіцину, валрубіцину, цитарабіну, гемцитабіну, трифлуридину, анцитабіну, еноцитабіну, азоцитидину, доксифлуридину, пентостатину, броксуридину, капецитабіну, кладрибіну, децитабіну, флоксуридину, флударабіну, гугеротину, пуроміцину, тегафуру, тіазофурину, адриаміцину, цисплатину, карбоплатину, циклофосфаміду, дакарбазину, вінбластину, вінкрестину, мітоксантрону, блеоміцину, мехлоретаміну, преднізону, прокарбазину, метотрексату, фторурацилів, етопозиду, таксолу, аналогів таксолу і мітоміцину.

136. Спосіб за п. 128, де терапевтично ефективну дозу композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24, вводять разом з однією або декількома комбінаціями цитотоксичних агентів, що використовуються як складова частина курсу лікування, де вказана комбінація цитотоксичних агентів вибрана з:

A. CHOPP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізон і прокарбазин);

B. CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин і преднізон);

C. COP (циклофосфамід, вінкрестин і преднізон);

D. CAP-BOP (циклофосфамід, доксорубіцин, прокарбазин, блеоміцин, вінкрестин і преднізон);

E. m-BACOD (метотрексат, блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, дексаметазон і лейковорин);

F. ProMACE-MOPP (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, мехлоетамін, вінкрестин, преднізон і прокарбазин);

G. ProMACE-CytaBOM (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, цитарабін, блеоміцин і вінкристин);

H. MACOP-B (метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, преднізон, блеоміцин і лейковорин);

I. MOPP (мехлоетамін, вінкристин, преднізон і прокарбазин);

J. ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

K. MOPP (мехлоетамін, вінкристин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABV (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин і вінбластин);

L. MOPP (мехлоетамін, вінкристин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

M. ChlVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин і преднізон);

N. IMVP-16 (іфосфамід, метотрексат і етопозид);

O. MIME (метил-gag, іфосфамід, метотрексат і етопозид);

P. DHAP (дексаметазон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

Q. ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

R. SEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

S. CAMP (ломустин, мітоксантрон, цитарабін і преднізон);

T. CVP-1 (циклофосфамід, вінкристин і преднізон);

U. ESHOP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну, вінкристин і цисплатин);

V. EPOCH (етопозид, вінкристин і доксорубіцин, що вводиться протягом 96 годин з ударними дозами циклофосфаміду і преднізолу, що вводиться перорально);

W. ICE (іфосфамід, циклофосфамід і етопозид);

X. SEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

Y. CHOP-B (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон і блеоміцин); і

Z. P/DOCE (епірубіцин або доксорубіцин, вінкристин, циклофосфамід і преднізон).

137. Спосіб за п. 128, де терапевтично ефективну дозу композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24, вводять перед

введенням однієї або декількох комбінацій цитотоксичних агентів, що використовуються як складова частина курсу лікування, де комбінація цитотоксичних агентів вибрана з:

A. CNOPP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

B. CNOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин і преднізон);

C. COP (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);

D. CAP-BOP (циклофосфамід, доксорубіцин, прокарбазин, блеоміцин, вінкрисин і преднізон);

E. m-BACOD (метотрексат, блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, дексаметазон і лейковорин);

F. ProMACE-MOPP (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

G. ProMACE-CytaBOM (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, цитарабін, блеоміцин і вінкрисин);

H. MACOP-B (метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, преднізон, блеоміцин і лейковорин);

I. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

J. ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

K. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABV (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин і вінбластин);

L. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

M. ChlVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин і преднізон);

N. IMVP-16 (іфосфамід, метотрексат і етопозид);

O. MIME (метил-gag, іфосфамід, метотрексат і етопозид);

P. DHAP (дексаметазон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

Q. ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

R. CEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

S. CAMP (ломустин, мітоксантрон, цитарабін і преднізон);

T. CVP-1 (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);

U. ESHOP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну, вінкрисин і цисплатин);

V. EPOCH (етопозид, вінкрисин і доксорубіцин, що вводиться протягом 96 годин з ударними дозами циклофосфаміду і преднізолу, що вводиться перорально);

W. ICE (іфосфамід, циклофосфамід і етопозид);

X. CEP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

Y. CNOP-B (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізон і блеоміцин); і

Z. P/DOCE (епірубіцин або доксорубіцин, вінкрисин, циклофосфамід і преднізон).

138. Спосіб за п. 128, де терапевтично ефективну дозу композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24, вводять після введення однієї або декількох комбінацій цитотоксичних агентів, що використовуються як складова частина курсу лікування, де вказана комбінація біологічно активних агентів вибрана з:

A. CNOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

B. CNOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин і преднізон);

C. COP (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);

D. CAP-BOP (циклофосфамід, доксорубіцин, прокарбазин, блеоміцин, вінкрисин і преднізон);

E. m-BACOD (метотрексат, блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, дексаметазон і лейковорин);

F. ProMACE-MOPP (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

G. ProMACE-CytaBOM (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, цитарабін, блеоміцин і вінкрисин);

H. MACOP-B (метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, точна доза преднізону, блеоміцин і лейковорин);

I. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);

J. ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

K. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABV (адріаміцин/доксوروبіцин, блеоміцин і вінбластин);

L. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABVD (адріаміцин/доксوروبіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);

M. ChlVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин і преднізон);

N. IMVP-16 (іфосфамід, метотрексат і етопозид);

O. MIME (метил-gag, іфосфамід, метотрексат і етопозид);

P. DHAP (дексаметазон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

Q. ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну і цисплатин);

R. SEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

S. CAMP (ломустин, мітоксантрон, цитарабін і преднізон);

T. CVP-1 (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);

U. ESHOP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну, вінкрисин і цисплатин);

V. EPOCH (етопозид, вінкрисин і доксوروبіцин, що вводиться протягом 96 годин з ударними дозами циклофосфаміду і преднізолу, що вводиться перорально);

W. ICE (іфосфамід, циклофосфамід і етопозид);

X. SEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

Y. CNOP-B (циклофосфамід, доксوروبіцин, вінкрисин, преднізон і блеоміцин); і

Z. P/DOCE (епірубін або доксوروبіцин, вінкрисин, циклофосфамід і преднізон).

139. Спосіб за п. 128, де терапевтично ефективну дозу композиції, що містить кон'югат "мономерний каліхеаміцин/анти-CD22 антитіло" за п. 24, вводять разом з антитілом, націленим проти антигену клітинної поверхні, присутнього на злоякісних В-клітинних пухлинах, і де спосіб передбачає введення, але необов'язково, однієї або декількох комбінацій цитотоксичних агентів, що використовуються як складова частина курсу лікування, де вказана комбінація цитотоксичних агентів вибрана з:

- A. CHOPP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);
- B. CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин і преднізон);
- C. COP (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);
- D. CAP-BOP (циклофосфамід, доксорубіцин, прокарбазин, блеоміцин, вінкрисин і преднізон);
- E. m-BACOD (метотрексат, блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, дексаметазон і лейковорин);
- F. ProMACE-MOPP (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);
- G. ProMACE-CytaBOM (преднізон, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, лейковорин, цитарабін, блеоміцин і вінкрисин);
- H. MACOP-B (метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, точна доза преднізону, блеоміцину і лейковорину);
- I. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин);
- J. ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);
- K. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABV (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин і вінбластин);
- L. MOPP (мехлоетамін, вінкрисин, преднізон і прокарбазин), що вводиться почергово з ABVD (адріаміцин/доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);
- M. ChlVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин і преднізон);
- N. IMVP-16 (іфосфамід, метотрексат і етопозид);
- O. MIME (метил-gag, іфосфамід, метотрексат і етопозид);
- P. DHAP (дексаметазон, висока доза цитарабіну і цисплатин);
- Q. ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну і цисплатин);
- R. CEPP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);
- S. CAMP (ломустин, мітоксантрон, цитарабін і преднізон);
- T. CVP-1 (циклофосфамід, вінкрисин і преднізон);
- U. ESHOP (етопозид, метилпреднізолон, висока доза цитарабіну, вінкрисин і цисплатин);

V. EPOCH (етопозид, вінкрисин і доксорубіцин, що вводиться протягом 96 годин з ударними дозами циклофосфаміду і преднізолу, що вводиться перорально);

W. ICE (іфосфамід, циклофосфамід і етопозид);

X. CEP(B) (циклофосфамід, етопозид, прокарбазин, преднізон і блеоміцин);

Y. CHOP-B (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізон і блеоміцин); і

Z. P/DOCE (епірубіцин або доксорубіцин, вінкрисин, циклофосфамід і преднізон).

140. Спосіб за п. 139, де антитіло, націлене проти антигену клітинної поверхні, що експресується на В-клітинних злоякісних пухлинах, вибране з групи, яка складається з анти-CD19, анти-CD20 і анти-CD33 антитіл.

141. Спосіб за п. 140, де анти-CD20 антитіло являє собою ритуксимаб.

142. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:19, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:27.

143. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло являє собою гуманізоване антитіло і містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:28.

144. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло являє собою гуманізоване антитіло і містить важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:30.

145. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:28, і варіабельний домен важкого ланцюга, що містить SEQ ID NO:30.

146. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло має специфічність відносно CD22 людини і містить важкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як H1 (SEQ ID NO:1) для CDR-H1, як H2 на фіг. 1 (SEQ ID NO:2) або H2' (SEQ ID NO:13), або H2" (SEQ ID NO:15), або H2''' (SEQ ID NO:16) для CDR-H2, або як H3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:3) для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей, представлених на фігурі 1 як L1 (SEQ

ID NO:4) для CDR-L1, як L2 на фіг. 1 (SEQ ID NO:5) для CDR-L2 або як L3 на фіг. 1 (SEQ ID NO:6) для CDR-L3.

147. Спосіб за п. 114, де антитіло містить варіабельний домен важкого ланцюга, яке містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 gH1 на фіг. 6, або залишки 50-66 gH4 на фіг. 6, або залишки 50-66 gH6 на фіг. 6 для CDR-H2, або SEQ ID NO:3 для CDR-H3, і містить легкий ланцюг, де варіабельний домен містить CDR, що має щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 або SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

148. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" містить SEQ ID NO:1 для CDR-H1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO:13, або SEQ ID NO:15, або SEQ ID NO:16, або залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27, або залишки 50-66 gH1 на фіг. 6, або залишки 50-66 gH4 на фіг. 6, або залишки 50-66 gH6 на фіг. 6 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

149. Спосіб за п. 114, де анти-CD22 антитіло кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" містить SEQ ID NO:1 для CDR-H1, залишки 50-66 послідовності SEQ ID NO:27 для CDR-H2, SEQ ID NO:3 для CDR-H3, SEQ ID NO:4 для CDR-L1, SEQ ID NO:5 для CDR-L2 і SEQ ID NO:6 для CDR-L3.

150. Спосіб лікування агресивних лімфом, що включає введення пацієнту, потребує лікування, терапевтично ефективної композиції кон'югата "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24 разом з одним або декількома біологічно активними агентами.

151. Спосіб за п. 150, де вказаним кон'югатом "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" є СМС-544.

152. Спосіб за п. 1, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від аспарагіну в положенні 55 за Кабатом.

153. Спосіб за п. 152, де амінокислотим залишком в положенні 55 за Кабатом є глутамін.

154. Спосіб за п. 1, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить

амінокислотний залишок, відмінний від треоніну в положенні 57 за Кабатом.

155. Спосіб за п. 154, де амінокислотим залишком в положенні 57 за Кабатом є аланін або валін.

156. Спосіб за п. 1, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від лізину в положенні 60 за Кабатом.

157. Спосіб за п. 156, де амінокислотним залишком є аргінін.

158. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від аспарагіну в положенні 55 за Кабатом.

159. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 158, де амінокислотним залишком в положенні 55 за Кабатом є глутамін.

160. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від треоніну в положенні 57 за Кабатом.

161. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 160, де амінокислотним залишком в положенні 57 за Кабатом є аланін або валін.

162. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 24, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від лізину в положенні 60 за Кабатом.

163. Кон'югат "похідне мономерного каліхеаміцину/анти-CD22 антитіло" за п. 162, де амінокислотним залишком є аргінін.

164. Спосіб за п. 46, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від аспарагіну в положенні 55 за Кабатом.

165. Спосіб за п. 164, де амінокислотним залишком в положенні 55 за Кабатом є глутамін.

166. Спосіб за п. 46, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від треоніну в положенні 57 за Кабатом.

167. Спосіб за п. 166, де амінокислотним залишком в положенні 57 за Кабатом є аланін або валін.

168. Спосіб за п. 46, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від лізину в положенні 60 за Кабатом.

169. Спосіб за п. 168, де амінокислотним залишком в положенні 57 за Кабатом є

аргінін.

170. Композиція за п. 87, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від аспарагіну в положенні 55 за Кабатом.

171. Композиція за п. 170, де амінокислотним залишком в положенні 55 за Кабатом є глютамін.

172. Композиція за п. 87, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від треоніну в положенні 57 за Кабатом.

173. Композиція за п. 172, де амінокислотним залишком в положенні 57 за Кабатом є аланін або валін.

174. Композиція за п. 87, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від лізину в положенні 60 за Кабатом.

175. Композиція за п. 174, де амінокислотним залишком є аргінін.

176. Спосіб за п. 114, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від аспарагіну в положенні 55 за Кабатом.

177. Спосіб за п. 176, де амінокислотним залишком в положенні 55 за Кабатом є глютамін.

178. Спосіб за п. 114, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від треоніну, в положенні 57 за Кабатом.

179. Спосіб за п. 178, де амінокислотним залишком в положенні 57 за Кабатом є аланін або валін.

180. Спосіб за п. 114, де антитіло містить послідовність CDR-H2, що містить амінокислотний залишок, відмінний від лізину в положенні 60 за Кабатом.

181. Спосіб за п. 180, де амінокислотним залишком є аргінін.