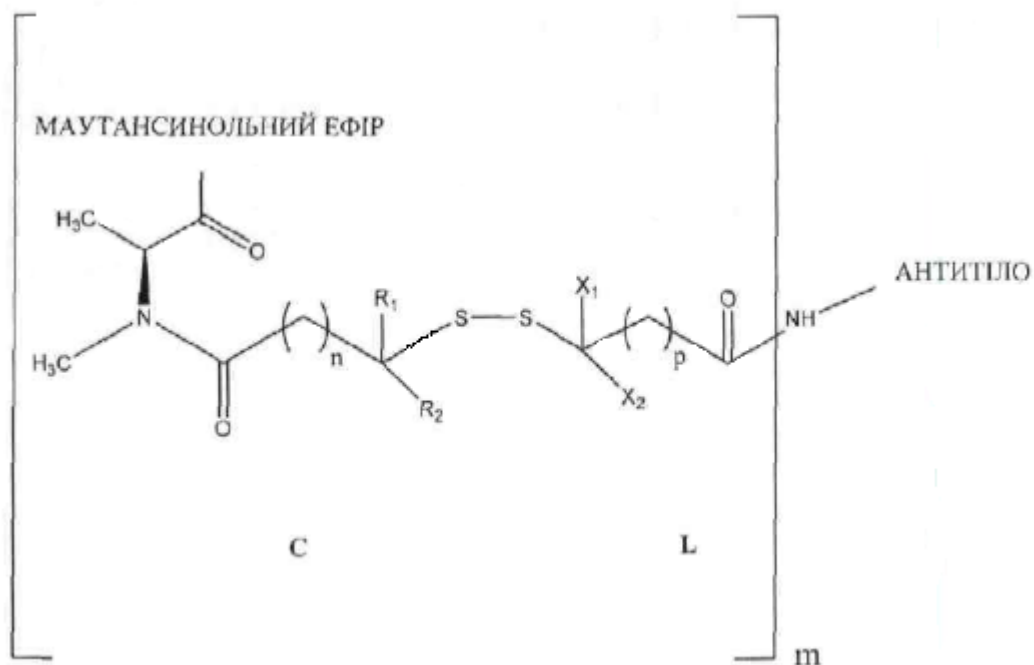


1. Кон'югат антитіло-ліки формули



де антитіло являє собою альфа V інтегринове субодиничне специфічне антитіло людини, де зазначене антитіло здатне інтерналізуватись клітиною, що експресує зазначену альфа V субодиницю, де даний маутансинол підданий етерифікації по C-3: R_1 , R_2 , X_1 та X_2 являють собою, незалежно, H, Me, C_2H_5 , лінійний алкіл або алкеніл, що має від 1 до 10 вуглецевих атомів, розгалужений або циклічний алкіл або алкеніл, що має від 3 до 10 вуглецевих атомів, феніл, заміщений феніл або гетероциклічну арильну складову, або гетероциклоалкільную складову; n дорівнює 1-5; p дорівнює 1-5; m дорівнює 1-10, та його фармацевтично прийнятні солі та ефіри.

2. Кон'югат антитіла за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ньому дане антитіло конкурує за зв'язування з альфа V інтегрином людини з моноклональним антитілом CNTO 95 або його фрагментом, що має таку саму активність, як саме антитіло.

3. Кон'югат антитіла за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ньому молекула антитіла являє собою моноклональне антитіло CNTO 95 або рекомбінантне антитіло, котре має принаймні одну із варіабельних ділянок (CDR) CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 1-6 або, як показано, консервативні заміщення принаймні однієї CDR.

4. Кон'югат антитіла за п. 2, який **відрізняється** тим, що в ньому дане моноклональне антитіло конкурує з Mab CNTO 95 зв'язуванням з живими клітинами, які експресують альфаVбета3 інтегрин людини.

5. Кон'югат антитіла за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ньому молекула антитіла є специфічною щодо епітопу в амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 9.

6. Кон'югат антитіла за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ньому дане антитіло є людським, гуманізованим або химерним антитілом.
7. Кон'югат антитіла за п. 1, де m дорівнює 3 або 4.
8. Кон'югат антитіла за п. 1, де $n = 2$, R_1 і R_2 обидва являють собою метил, p дорівнює 2 та X_1 та X_2 являють собою H.
9. Спосіб одержання кон'югата за п. 1, що включає стадії: (а) введення однієї або кількох вільних або захищених тіольних груп в молекулу антитіла, котра є специфічною до людських альфа V субодиничних інтегринів; (b) реакції молекули антитіла зі стадії (а) зі сполукою, котра є токсичною до клітин з EC_{50} 10^{-9} М або менше, зазначена сполука має одну або кілька дисульфідних або тіольних груп; і (с) відновлення результуючого кон'югата.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що в ньому дана токсична сполука являє собою маутансиноїд.
11. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що в ньому для введення вільної або захищеної тіольної групи в молекулу антитіла використовуються (2-піридил)-3-дитіопропанової кислоти N-гідроксисукцинімідний ефір (SPDP), (2-піридил)-4-дитіопентанової кислоти N-гідроксисукцинімідний ефір (SPP), або (2-піридил)-4-дитіобутанової кислоти N-гідроксисукцинімідний ефір (SPDB).
12. Фармацевтична композиція, що містить кон'югат за будь-яким з пп. 1-8 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.
13. Спосіб застосування кон'югата за будь-яким з пп. 1-8 для одержання фармацевтичної композиції для лікування раку.
14. Спосіб лікування раку у пацієнта, котрий потребує цього, що включає призначення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості кон'югата згідно з будь-яким із пп. 1-8, де рак являє собою аденокарциному молочної залози, легенеvu аденокарциному, аденокарциному підшлункової залози, аденокарциному товстої кишки, карциному ренальних клітин або аденокарциному шлунка.
15. Спосіб лікування раку за п. 14, де рак являє собою епідермоїдний рак голови та шиї, епідермоїдний рак стравоходу, епідермоїдний рак легень, епідермоїдний рак шкіри або нервікальний епідермоїдний рак.
16. Спосіб застосування кон'югата за будь-яким з пп. 1-8 для лікування або запобігання метастатичному поширенню раку, що включає призначення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості кон'югата згідно з будь-яким із пп. 1-8.
17. Спосіб інгібування росту ракових клітин у ссавця, що потребує цього, який включає призначення даному ссавцю кон'югата моноклонального антитіла згідно з будь-яким з пп. 1-

8, котрий запобігає зв'язуванню CNTO 95 з живими клітинами, що експресують людський альфаVбета3 інтегрин, у кількості, ефективній для інгібування росту зазначених ракових клітин у зазначеного ссавця.

18. Спосіб за п. 17, де кон'югат антитіла вводять внутрішньовенно.

19. Спосіб за п. 18, де кон'югат антитіла застосовують у кількості від 0,05 мг/кг до 12,0 мг/кг ваги тіла.

20. Спосіб за п. 17, де ссавець є людським пацієнтом.

21. Спосіб інгібування ангіогенезу у ссавця, що потребує цього, котрий включає призначення даному ссавцю з хворобою, яка залежить від ангіогенезу, кон'югата моноклонального антитіла згідно з будь-яким із пп. 1-8, котрий запобігає зв'язуванню CNTO 95 з живими клітинами, що експресують людський альфаVбета3 інтегрин, у кількості, ефективній для інгібування зазначеного ангіогенезу, де хвороби, які залежать від ангіогенезу вибираються із групи, яка складається із метастатичного раку, ангіоми, ангіофіброми, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених дітей, неоваскулярної глаукоми, корнеальної хвороби, індукованої ангіогенезом, інволюційних плям, дегенерації жовтої плями, птеригія, ретинальної дегенерації, ретролентальної фіброплазії, гранулярного кон'юктивіту, псоріазу, телеангіектазії, піогенної гранульоми, себорейної екземи, акне та артрити.

22. Спосіб послаблення запальної хвороби у ссавця, що потребує цього, який включає призначення ссавцю, що потребує цього, кон'югата моноклонального антитіла згідно з будь-яким із пп. 1-8, котрий запобігає зв'язуванню CNTO 95 з живими клітинами, які експресують людський альфаVбета3 інтегрин, у кількості, ефективній для послаблення одного або кількох симптомів зазначеної запальної хвороби, котра вибирається із групи, яка складається із ревматоїдного артрити, дегенерації жовтої плями, псоріазу, діабетичної ретинопатії.

23. Спосіб за п. 21, де моноклональне антитіло лікує ангіогенний розлад шкіри, що вибирають із групи, котра складається із псоріазу, венозних виразок, акне, рожевих вугрів, бородавок, екземи, гемангіом та лімфангіогенезу.

24. Спосіб за п. 21, де моноклональне антитіло лікує розлад, який включає корнеальну або ретинальну неоваскуляризацію.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 14-24, де антитіло вводять у комбінації з другим терапевтичним або профілактичним агентом, або засобом.

26. Виріб, що включає кон'югатну композицію за будь-яким з пп. 1-8 та контейнер.

27. Кон'югат антитіла за п. 1, де $n = 2$, R_1 і R_2 обидва являють собою метил, p дорівнює 2.

28. Кон'югат антитіла за п. 1, де антитіло включає (i) всі амінокислотні послідовності важких варіабельних ділянок (CDR) CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 1, 2 та 3, та (ii) всі

амінокислотні послідовності легких варіабельних ділянок (CDR) CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 4, 5 та 6.

29. Кон'югат антитіла за п. 28, де принаймні одна з послідовностей важкої варіабельної ділянки включає послідовність важкої варіабельної ділянки CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 7.

30. Кон'югат антитіла за п. 28, де принаймні одна з послідовностей легкої варіабельної ділянки включає послідовність легкої варіабельної ділянки CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 8.

31. Кон'югат антитіла за п. 1, де антитіло включає важку варіабельну ділянку CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 7, та легку варіабельну ділянку CNTO 95, як показано у SEQ ID NO: 8.

32. Кон'югат антитіла за п. 1, де антитіло являє собою моноклональне антитіло CNTO 95.