



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118255** (13) **C2**  
(51) МПК (2018.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

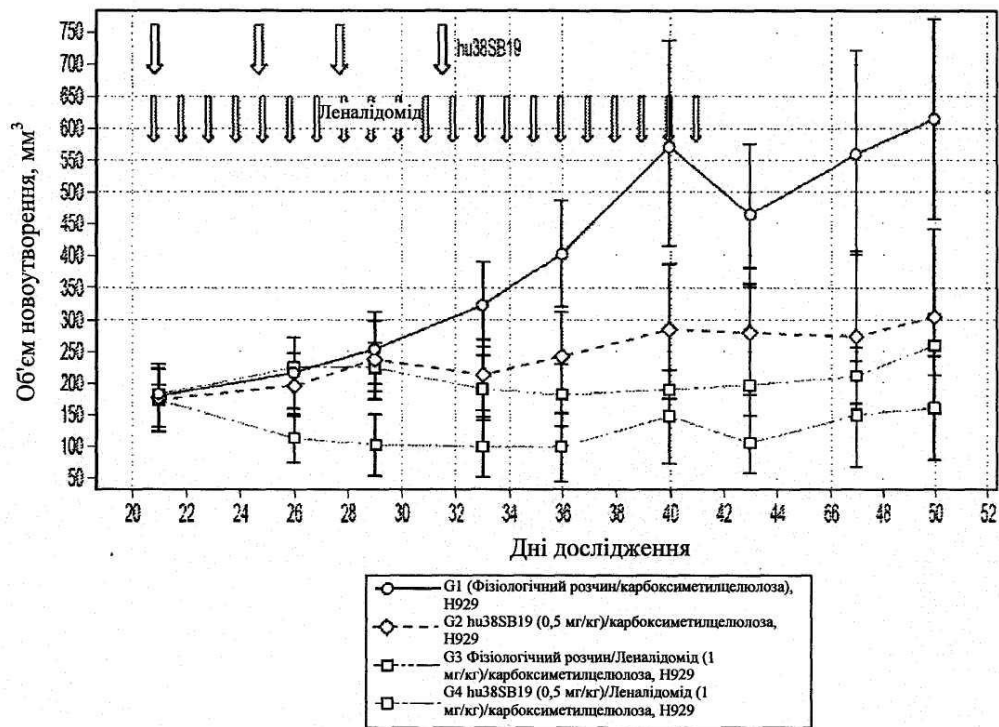
(21) Номер заявки: **а 2015 06686**  
(22) Дата подання заявки: **06.12.2013**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.12.2018**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/734,524, 61/769,247, 61/808,372**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **07.12.2012, 26.02.2013, 04.04.2013**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.11.2015, Бюл.№ 22**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.12.2018, Бюл.№ 24**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2013/073540, 06.12.2013**

(72) Винахідник(и):  
**Ханн Байрон К. (US),  
Мартін III Томас Г. (US),  
Афтаб Блейк Т. (US),  
Томкінсон Блейк (US)**  
(73) Власник(и):  
**САНОФІ,**  
54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France (FR),  
**ДЗЕ РІДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНІВЕРСІТІ ОФ КАЛІФОРНІЯ,**  
1111 Franklin Street, Twelfth Floor, Oakland, California  
94607-5200, United States of America (US)  
(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 20100092489 A1, 15.04.2010  
US 20120201827 A1, 09.08.2012  
WO 2012041800 A1, 05.04.2012  
US 20090148449 A1, 11.06.2009  
Anonymous, NCT01084252 on 2012.09.13: ClinicalTrials.gov Archive, 12.09.2012. [Інтернет-публікація] URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01084252/2012\\_09\\_13](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01084252/2012_09_13), (знайдене 26.12.2017)  
A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma / Paul G. Richardson, Emily Blood, Constantine S. Mitsiades et. al. // Blood. – 2006. – Vol. 108 (10). – P. 3458-3464  
Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab / Michael. S. van der Veer, Michel de Weers, Berris van Kessel et. al. // Haematologica. – 2011. - Vol. 96(2). – P. 284-290  
Improved Myeloma Targeting by Combination of the Human Anti-CD38 Antibody Daratumumab with Lenalidomide and Bortezomib / Michael. S. van der Veer, Michel de Weers, Berris van Kessel et. al. // Blood. – 2010. - Vol. 116 (21). - P. 1249  
Lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma / Niels WCJ van de Donk, Güllü Görgün, Richard WJ Groen et. al. // Cancer Management and Research. – 2012. – P. 253–268  
In vivo therapeutic synergy of SAR650984, a humanized anti-CD38 antibody, in combination with melphalan in a multiple myeloma xenograft / Lejeune Pascale Blanc veronique, Jacqueline Courta et. al. // Proceedings of the American association for cancer research annual meeting. – 2009. - Vol. 50. - P. 676  
EP 2191840 A1, 02.06.2010  
Anonymous, NCT01749969 on 2012.12.14: ClinicalTrials.gov Archive, 14.12.2012, [Інтернет-публікація] URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01749969/2012\\_12\\_14](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01749969/2012_12_14), (знайдене 26.12.2017)  
A phase IB dose escalation trial of SAR650984 (anti-CD-38 mab) in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma / Martin Thomas, Baz RAchid, Benson Don et al. // The hematology journal. – 2014. - Vol. 99 (1). - P. 114  
EP 2191843 A1, 02.06.2010  
WO 2008047242 A2, 24.04.2008

UA 118255 C2

**(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ АНТИТІЛО ДО CD38 І ЛЕНАЛІДОМІД****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування множинної мієломи у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості антитіла до CD38 та терапевтично ефективної кількості сполуки леналідоміду, де суб'єкт піддавався щонайменше двом попереднім терапіям множинної мієломи, де щонайменше одна зі щонайменше двох попередніх терапій включала в себе прийом імуномодуючого лікарського препарату. Винахід також стосується композиції та набору для лікування множинної мієломи.



Фіг. 10А

# ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка запитує переваги попередньої заявки США № 61/734524, яка подана 7 грудня 2012 року, попередньої заявки США № 61/769247, яка подана 26 лютого 2013 року, і попередньої заявки США № 61/808372, яка подана 4 квітня 2013 року, зміст яких включено в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

## ПОСИЛАННЯ НА ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ, ОТРИМАНИХ ЧЕРЕЗ EFS-WEB

Зміст текстового файлу ASCII переліку послідовностей під назвою "20130404\_034543\_001P3\_seq", розмір якого 56,7 КБ, який створений 4 квітня 2013 року (технічно змінений у четвер, 4 квітня 2013 року, у 11:12:48, і створений у п'ятницю, 26 липня 2013 року, у 12:23:47) і представлений в електронному вигляді за допомогою EFS-Web, включено в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

### 1. ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Галузь даного винаходу стосується антитіл до CD38, Леналідоміду і лікування злоякісного новоутворення.

### 2. ОПИС ПОПЕРЕДНЬОГО РІВНЯ ТЕХНІКИ

Множинна мієлома (ММ) являє собою В-клітинне злоякісне новоутворення. При ММ аномальні клітини плазми накопичуються в кістковому мозку, де вони перешкоджають виробленню нормальних клітин. Сучасна терапія ММ включає введення інгібіторів протеасом, таких як Бортезоміб, імуномодуючих препаратів, таких як Леналідомід і Талідомід, і хіміотерапію таку як Мелфалан і Преднізолон. У той час як ці агенти мають поліпшену виживаність при множинній мієломі, незмінно резистентність стає проблематичною, і пацієнти гинуть від своєї хвороби. Множинна мієлома, таким чином, залишається, у кінцевому рахунку, фатальною, із медіаною виживаності тільки близько 3 до 5 років.

CD38 експресується на злоякісних клітинах плазми. CD38 являє собою трансмембранний глікопротеїн II типу масою 45 кДа із довгим С-кінцевим позаклітинним доменом і коротким N-кінцевим цитоплазматичним доменом. Білок CD38 являє собою біфункціональний ектофермент, який може каталізувати перетворення НАД<sup>+</sup> у циклічну АДФ-рибозу (сADPR), а також гідролізувати сADPR в АДФ-рибозу. CD38 активується і спричиняє багато гематопоетичних злоякісних новоутворень.

Таким чином, деякі запропоновані способи лікування ММ включають введення антитіл до CD38. Див., наприклад, WO 2012/041800; de Weers et al. (2011) J Immunol 186: 1840-1848; і Van der Veer et al. (2011) Haematologica 96(2): 284-290. На жаль, подібно різним препаратам і хіміотерапіям, не всі антитіла однакові, і не всі антитіла відносно того самого антигену виявляють аналогічні активності.

Існує, таким чином, потреба в нових і ефективних способах лікування для продовження виживаності і поліпшення результатів лікування множинної мієломи, а в більш загальному значенні - раку крові.

### ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Як попередній загальний опис, так і наступний докладний опис є тільки ілюстративними і пояснювальними і призначені для забезпечення додаткового пояснення заявленого винаходу. Прикладені креслення включені для забезпечення додаткового розуміння винаходу і включені до складу, і становлять частину даного опису, ілюструють кілька варіантів здійснення даного винаходу, і разом із описом служать для пояснення принципів даного винаходу.

Даний винахід далі витлумачується за допомогою посилання на креслення, де:

Фіг. 1А демонструє швидкість росту новоутворення в моделях ксенотрансплантата, імплантованого за допомогою клітин H929 (моделі H929).

Фіг. 1В демонструє швидкість росту новоутворення в моделях ксенотрансплантата, імплантованого за допомогою клітин RPMI8226 (моделі RPMI8226).

Фіг. 2А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях RPMI8226 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 2В демонструє вагу тіла моделей RPMI8226 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначений час (стрілки).

Фіг. 3А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях RPMI8226 після лікування зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 3В демонструє вагу тіла моделей RPMI8226 після лікування зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 4А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях RPMI8226 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (верхні стрілки) і зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (нижні стрілки).

Фіг. 4В демонструє вагу тіла моделей RPMI8226 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (верхні стрілки) і зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (нижні стрілки).

5 Фіг. 5А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 5В демонструє вагу тіла моделей H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 6А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

10 Фіг. 6В демонструє вагу тіла моделей H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 7А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

15 Фіг. 7В демонструє вагу тіла моделей H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 8А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях H929 після лікування зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (стрілки).

Фіг. 8В демонструє вагу тіла моделей H929 після лікування зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (стрілки).

20 Фіг. 9А являє собою графік, який демонструє середні вологі ваги новоутворення моделей RPMI8226, після зазначеного лікування Леналідомідом і/або hu38SB19 (mAb).

Фіг. 9В являє собою графік, який демонструє серединні вологі ваги новоутворення моделей RPMI8226, після зазначеного лікування Леналідомідом і/або hu38SB19 (mAb).

25 Фіг. 10А демонструє об'єм пухлини новоутворень у моделях H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (верхні стрілки) і зазначеною дозою Леналідоміду у зазначені моменти часу (нижні стрілки).

Фіг. 10В демонструє вагу тіла моделей H929 після лікування зазначеною дозою hu38SB19 у зазначені моменти часу (верхні стрілки) і зазначеною дозою Леналідоміду в зазначені моменти часу (нижні стрілки).

30 Фіг. 11А являє собою графік, який демонструє середні вологі ваги новоутворення моделей H929 після зазначеного лікування Леналідомідом і/або hu38SB19 (mAb).

Фіг. 11В являє собою графік, який демонструє серединні вологі ваги новоутворення H929 моделей після зазначеного лікування Леналідомідом і/або hu38SB19 (mAb).

35 Фіг. 12 являє собою графік, який демонструє густину клітинної поверхні CD38 у клітинних лініях множинної мієломи.

Фіг. 13 являє собою графік, який демонструє, що hu38SB19 інгібує ріст пухлини RPMI-8226 у монотерапії, тобто як єдиний активний інгредієнт.

Фіг. 14 являє собою графік, який демонструє, що лікування як hu38SB19, так і Леналідомідом інгібує ріст пухлин RPMI-8226.

40 СУТЬ ВИНАХОДУ

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується способу лікування злоякісного новоутворення у суб'єкта, який включає введення одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду суб'єкту. У деяких варіантах здійснення рак являє собою гематологічне злоякісне новоутворення. У деяких варіантах здійснення рак являє собою множинну мієлому. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рецидив множинної мієломи або множинну мієлому, яка не піддається лікуванню. У деяких варіантах здійснення одна або декілька сполук Леналідоміду являють собою Леналідомід. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 вводять у ефективній кількості, переважно в синергічній кількості. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 і/або одна або декілька сполук Леналідоміду вводять у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах здійснення щонайменше одне із одного або декількох антитіл до CD38 здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення щонайменше одне із одного або декількох антитіл до CD38 містить один або декілька визначаючих комплементарність областей, які мають амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається із SEQ ID NO: 13, 14, 81, 15, 16, 17, 18, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 і 36. У деяких варіантах здійснення щонайменше одне із одного або декількох антитіл до CD38 вибирають із групи, яка складається із: а) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID

NO: 13, 15 і або SEQ ID NO: 14, або SEQ ID NO: 81, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 16, 17 і 18; b) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 25, 26 і 27, і легкий ланцюг, який

5 містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 28, 29 і 30; c) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 1, 2 і 3, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 4, 5 і 6; d) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які

10 мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 7, 8 і 9, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 10, 11 і 12; e) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 19, 20 і 21, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які

15 мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 22, 23 і 24; і f) антитіла, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 31, 32 і 33, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, які складаються із SEQ ID NO: 34, 35 і 36. У деяких варіантах здійснення антитіло містить важкий ланцюг, який містить варіабельну область VH, представлену SEQ ID NO: 66, і легкий ланцюг, який має варіабельну область VL, представлену або SEQ ID NO: 62, або SEQ ID NO: 64. У

20 деяких варіантах здійснення антитіло містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку VH, представлену SEQ ID NO: 72, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку VL, представлену або SEQ ID NO: 68, або SEQ ID NO: 70. У деяких варіантах здійснення, одне або декілька антитіл до CD38 вводять внутрішньовенно. У деяких варіантах здійснення одну або декілька сполук Леналідоміду вводять перорально. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 і одну або декілька сполук Леналідоміду вводять послідовно. У деяких

25 варіантах здійснення спосіб додатково включає введення сполуки Дексаметазону, переважно Дексаметазону суб'єкту. У деяких варіантах здійснення, сполуку Дексаметазону вводять перорально. У деяких варіантах здійснення, сполуку Дексаметазону вводять у малих дозах. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38, одну або декілька сполук Леналідоміду і сполуку Дексаметазону вводять послідовно. У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає введення анти-коагулюючих агентів суб'єкту. У деяких варіантах здійснення анти-коагулюючий агент вибирають із групи, яка складається із Аспіріну, Варфарину, і низькомолекулярного Гепарину. У деяких варіантах здійснення одне або декілька

30 антитіл до CD38, одну або декілька сполук Леналідоміду і анти-коагулюючий агент вводять послідовно.

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується композиції, яка містить: а) щонайменше одне антитіло до CD38, переважно антитіло, здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і

40 комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і, b) щонайменше одну сполуку Леналідоміду, переважно Леналідомід; і, необов'язково c) сполуку Дексаметазону, переважно Дексаметазон; і, необов'язково, d) анти-коагулюючий агент. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується композиції, яка містить антитіло: а) щонайменше одне антитіло до CD38; і, b) щонайменше одну сполуку Леналідоміду; і, необов'язково і) сполуку Дексаметазону; і/або ii) анти-коагулюючий агент. У деяких варіантах здійснення антитіло здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і

45 комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення сполука Леналідоміду являє собою Леналідомід. У деяких варіантах здійснення сполука Дексаметазону являє собою Дексаметазон.

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується набору, який містить: а) першу композицію, яка містить щонайменше одне антитіло до CD38, переважно антитіло, здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і b) другу композицію, яка

50 містить щонайменше одну сполуку Леналідоміду, переважно Леналідомід. У деяких варіантах здійснення композиції в наборі упаковані для послідовного введення суб'єкту. У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення даного винаходу набір додатково містить сполуку Дексаметазону, переважно Дексаметазон, і/або анти-коагулюючий агент. У деяких варіантах здійснення сполука Дексаметазону і/або анти-коагулюючий агент упаковані для послідовного введення суб'єкту.

55

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується набору, який містить щонайменше одне антитіло до CD38, здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC), упаковані разом із етикеткою, яка має одне або декілька повідомлень про те, що щонайменше одне антитіло до CD38 повинно бути введене в комбінації із Леналідомідом, і, необов'язково, із Дексаметазоном і/або анти-коагулюючим агентом. У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення даного винаходу набір додатково містить сполуку Дексаметазону, переважно Дексаметазон і/або анти-коагулюючий агент. У деяких варіантах здійснення сполука Дексаметазону і/або анти-коагулюючий агент, упаковані для послідовного введення суб'єкту.

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується комбінації: (i) щонайменше одного антитіла до CD38, переважно антитіла, здатного убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і, (ii) щонайменше однієї сполуки Леналідоміду, переважно Леналідоміду; і, необов'язково, (iii) сполуки Дексаметазону, переважно Дексаметазону; і, необов'язково, (iv) анти-коагулюючого агента. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується комбінації, яка містить, а) щонайменше одне антитіло до CD38; і b) щонайменше одну сполуку Леналідоміду; і, необов'язково і) сполуку Дексаметазону; і/або ii) анти-коагулюючий агент. У деяких варіантах здійснення антитіло здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення сполука Леналідоміду являє собою Леналідомід. У деяких варіантах здійснення сполука Дексаметазону являє собою Дексаметазон. У деяких варіантах здійснення комбінація призначена для послідовного застосування в лікуванні гематологічного злоякісного новоутворення, переважно множинної мієломи.

У деяких варіантах здійснення даний винахід спрямований на використання, (i) щонайменше одного антитіла до CD38, переважно антитіла, здатного убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC), і комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і, (ii) щонайменше однієї сполуки Леналідоміду, переважно Леналідоміду; і, необов'язково, (iii) сполуки Дексаметазону, переважно Дексаметазону; і, необов'язково, (iv) анти-коагулюючого агента для лікування гематологічного злоякісного новоутворення, переважно множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується застосування, а) щонайменше одного антитіла до CD38; і, b) щонайменше однієї сполуки Леналідоміду; і, необов'язково і) сполуки Дексаметазону; і/або ii) анти-коагулюючого агента для лікування гематологічного злоякісного новоутворення, переважно множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення антитіло здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах здійснення антитіло являє собою hu38SB19. У деяких варіантах здійснення сполука Леналідоміду являє собою Леналідомід. У деяких варіантах здійснення сполука Дексаметазону являє собою Дексаметазон.

У деяких із різних варіантів здійснення даного винаходу суб'єкт, який підлягає лікуванню, являє собою ссавця. У деяких із різних варіантів здійснення даного винаходу, суб'єкт, який підлягає лікуванню, являє собою піддослідну тварину, таку як миша. У деяких із різних варіантів здійснення даного винаходу суб'єкт, який підлягає лікуванню, являє собою людину.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується способів лікування злоякісного новоутворення в суб'єкта, які включають введення одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду суб'єкту. У контексті даної заявки "лікувати" або "лікування" означає полегшення симптомів, усунення етіології симптомів тимчасово або на постійній основі, або запобігання або уповільнення появи симптомів зазначеного розладу або стану. У контексті даного розкриття ефективність сполуки Леналідоміду значно поліпшується при введенні в сполученні із одним або декількома антитілами до CD38 відповідно до даного винаходу. Насправді, введення одного або декількох антитіл до CD38, які виявляють (а) здатність убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, (b) антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC), і (c) комплементзалежної цитотоксичності (CDC), як думають, значно підвищує ефективність сполук Леналідоміду для лікування гематологічних злоякісних новоутворень, зокрема ММ, до ступеня, неочікувано більшого, ніж в інших антитіл до CD38, які не мають усі трьох (а)-(с) активностей. Таким чином, у деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 здатні (а) убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, (b) антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC), і (c) комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах

здійснення одне або декілька антитіл до CD38 і/або одну або декілька сполук Леналідоміду вводять у терапевтично ефективній кількості. У контексті даної заявки "терапевтично ефективна кількість" речовини стосується кількості цієї речовини, яка приводить до полегшення одного або декількох симптомів, усунення етіології симптомів тимчасово або на постійній основі, і/або

5 запобігання або зменшення появи симптомів зазначеного розладу або стану у більшості суб'єктів, які страждають і піддаються аналогічному лікуванню від зазначеного захворювання або порушення.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак, у якому CD38 експресується клітинами злоякісного новоутворення. У деяких варіантах здійснення рак являє собою гематологічне злоякісне новоутворення крові, кісткового мозку, і/або лімфатичних вузлів. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак крові. Рак крові включає мієлому, лімфому і лейкомію. Рак крові може, наприклад, бути вибраний із групи, яка складається із множинної мієломи, неходжкінської лімфоми, лімфоми Ходжкіна, лейкозу ворсистих клітин, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу і гострого лімфобластного лейкозу. У деяких варіантах здійснення рак являє собою множинну мієлому (MM). У деяких

15 варіантах здійснення рак являє собою рецидивну MM або MM, яка не піддається лікуванню. У контексті даної заявки, рецидивна MM стосується клінічно активних MM після періоду ремісії, і MM, яка не піддається лікуванню, стосується прогресуючого або стабільного захворювання в процесі лікування, або прогресуючого захворювання протягом 3 останніх місяців із попереднього лікування. Див. Dimopoulis et al. (2010) Eur J Haematology 88: 1-15.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою ссавця, переважно людину. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою дорослу людину, наприклад щонайменше 18-річну. У деяких варіантах здійснення суб'єкт потребує лікування злоякісного новоутворення. У деяких варіантах здійснення суб'єкту був діагностований рак. У деяких варіантах здійснення рак знаходиться у частковій або повній ремісії, однак, одну або декілька сполук Леналідоміду і одну або декілька антитіл до CD38 вводять суб'єкту, щоб зменшити імовірність рецидиву. У деяких

25 варіантах суб'єкт має індекс стану за Карнофським, який дорівнює або перевищує 60 %. Індекс Карнофського змінюється від 100 до 0, де 100 являє собою "ідеальне" здоров'я і 0 являє собою смерть (Karnofsky and Burchenal, 1949, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press). У деяких варіантах здійснення суб'єкти піддані щонайменше одній або двом попереднім терапіям множинної мієломи, індукційна терапія розглядається як одна попередня терапія. У деяких варіантах здійснення суб'єкт представляв доказ того, що або рак прогресував, у той час як суб'єкт піддавався попередній терапії, або що суб'єкт був несприйнятливий до попередньої

30 терапії.

У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38 специфічно зв'язують CD38. У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38 виступають проти CD38 або його епітопа. У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38 являють собою моноклональні антитіла. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 згідно із даним винаходом являють собою моноклональні антитіла, описані в заявці WO 2008/047242, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 являють собою моноклональні антитіла 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39, описані в заявці WO 2008/047242, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до

40 CD38 здатні убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом трьох різних цитотоксичних механізмів: індукції апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC).

Термін "антитіло" у контексті даної заявки використовується в найширшому значенні і містить у собі моноклональні антитіла (включаючи повнорозмірні моноклональні антитіла) будь-якого ізотипу, такі як IgG, IgM, IgA, IgD і IgE, поліклональні антитіла, мультиспецифічні антитіла, химерні антитіла, і фрагменти антитіл. У контексті даної заявки, префікс "анти" у поєднанні із антигеном указує, що дане антитіло реагує зі заданим антигеном. Антитіла, які реагують із конкретними антигенами, можуть бути отримані синтетичними і/або рекомбінантними способами, такими як селекція бібліотек рекомбінантних антитіл у фагових або подібних векторах або шляхом імунізації тварини антигеном або антиген-кодууючою нуклеїновою

50 кислотою.

Типові IgG антитіла складаються із двох ідентичних важких ланцюгів і двох ідентичних легких ланцюгів, які з'єднані дисульфідними зв'язками. Кожен важкий і легкий ланцюг містить константну ділянку і варіабельну ділянку. Кожна варіабельна ділянка містить три сегменти, які називаються "ділянки, які визначають комплементарність" ("CDR") або "гіперваріабельні

60

ділянки", які у першу чергу відповідають за зв'язування епітопа антигену. Вони звичайно згадуються як CDR1, CDR2 і CDR3, нумеруються послідовно від N-кінця. Більш висококонсервативні частини варіабельних ділянок за межами CDR, називаються "каркасні ділянки". У контексті даної заявки, "V<sub>H</sub>" або "VH" стосуються варіабельної ділянки важкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, зокрема важкого ланцюга Fv, ScFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента. Посилання на "V<sub>L</sub>" або "VL" стосується варіабельної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, зокрема легкого ланцюга Fv, ScFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента.

Антитіла, згідно із даним винаходом, можуть бути, наприклад, мишачими, химерними і/або гуманізованими антитілами. У контексті даної заявки, "химерне антитіло" являє собою антитіло, у якому константна ділянка або її частина змінена, замінена або виміняна так, що варіабельна ділянка зв'язана із константною ділянкою іншого виду або такою, яка належить до іншого класу або підкласу антитіл. "Химерне антитіло" також стосується антитіла, у якому варіабельна ділянка або її частина змінена, замінена або виміняна так, що константна ділянка зв'язана із варіабельною ділянкою іншого виду або такою, яка належить до іншого класу або підкласу антитіл. Способи отримання химерних антитіл відомі в даній галузі техніки. Див., наприклад, Morrison, 1985, Science, 229: 1202; Oi et al., 1986, BioTechniques, 4: 214; Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods, 125: 191-202; Патенти США. № 5807715; 4816567; і 4816397, які включені в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті. Термін "гуманізоване антитіло" у контексті даної заявки стосується химерного антитіла, яке містить мінімальну послідовність, отриману із нелюдського імуноглобуліну. Метою гуманізації є зниження імуногенності ксеногенного антитіла, такого як мишаче антитіло, для введення в організм людини, при збереженні повної зв'язувальної здатності антигену і специфічності антитіла. Гуманізовані антитіла, або антитіла, призначені для невідторгнення іншими ссавцями, можуть бути отримані із використанням декількох технологій, таких як зміна поверхні і трансплантація CDR. У контексті даної заявки, технологія зміни поверхні використовує комбінацію молекулярного моделювання, статистичного аналізу і мутагенезу для зміни не CDR поверхонь варіабельних ділянок антитіла, щоб вони були схожі на поверхні відомих антитіл цільового хазяїна. Технологія трансплантації CDR включає заміни гіперваріабельних ділянок, наприклад, мишачих антитіл, на людські каркасні ділянки, наприклад, див. WO 92/22653. Гуманізовані химерні антитіла переважно мають константні ділянки і варіабельні ділянки, відмінні від визначаючих комплементарність ділянок (CDR), отриманих в основному або винятково із відповідних ділянок антитіла людини і CDR, отриманих в основному або винятково зі ссавців, відмінних від людини.

Стратегії і способи зміни поверхні антитіл і інші способи зниження імуногенності антитіл в іншому хазяїні розкриті в патенті США. № 5639641, який включений у дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті. Антитіла можуть бути гуманізовані із використанням різних інших способів, включаючи CDR-трансплантацію (EP 0239400, WO 91/09967; патенти США № 5530101; і 5585089), облицювання або шліфування (EP 0592106; EP0519596; Padlan E.A., 1991, Molecular Immunology 28 (4/5): 489-498; Studnicka G.M. et al., 1994, Protein Engineering, 7 (6): 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, PNAS, 91: 969-973), перестановку ланцюгів (патент США. № 5565332), і ідентифікацію гнучких залишків (PCT/US2008/074381). Людські антитіла можуть бути отримані за допомогою різних способів, відомих у даній галузі, зокрема фагових дисплейних способів. Див. також патенти США № 4444887, 4716111, 5545806, 5814318 і номери публікацій міжнародних патентних заявок WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 і WO 91/10741 (зазначені посилання включені за допомогою посилання у всій своїй повноті).

У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 згідно із даним винаходом здатні убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC). У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38, згідно із даним винаходом, здатні убивати зазначені клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу навіть при відсутності клітин стромы або стромальних цитокінів. Ці активності можуть бути оцінені згідно із описаним в заявці WO 2008/047242, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

У деяких варіантах здійснення згідно з винаходом, одне або декілька антитіл до CD38 вибирають із групи, яка складається із 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, 38SB39 і антитіл, які перехресно конкурують із 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 або 38SB39. Гібридомні клітинні лінії, які продукують 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 мишачі антитіла до CD38 були депоновані в Американській колекції типових культур (10801 University Bld, Manassas, VA 20110-2209, USA) 21 червня 2006 року під депозитними номерами PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668, і PTA-7671 відповідно (згідно із описаним



у заявці WO 2008/047242, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті).

У контексті даної заявки посилання на SEQ ID NO стосується послідовностей, викладених у переліку послідовностей, представленою в даній заявці, а також викладеного в заявці WO 2008/047242, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті. У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 1, 2 і 3, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності представлені SEQ ID NO: 4, 5 і 6. Прикладом такого антитіла є антитіло 38CB13, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 50, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 38.

У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38 згідно із даним винаходом можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 7, 8 і 9, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 10, 11 і 12. Прикладом такого антитіла є антитіло 38CB18, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 52, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 40.

У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15 і або SEQ ID NO: 14, або SEQ ID NO: 81, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 16, 17, і 18. Прикладом такого антитіла є антитіло 38CB19, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 54, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 42. Конкретні приклади гуманізованих версій 38CB19 (hu38SB19) включають антитіла, які містять важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 66, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену або SEQ ID NO: 62, або SEQ ID NO: 64. hu38SB19 являє собою гуманізоване антитіло до CD38, яке у даний час проходить клінічні дослідження на CD38-позитивних гематологічних злоякісних новоутвореннях, зокрема на множинній мієломі. Попередні і поточні дослідження показують, що активність відносно мієломи, зв'язана із цим агентом, втягує механізми ADCC, і CDC, а також нову, пряму апоптотичну і анти-АДФ-рибозильну циклазну активність. Див. Marie-Cecile Wetzels, Celine Nicolazzi, Francois Vallee et al. hu38SB19: characterization of a potent phase I humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma and other hematologic malignancies. AACR Annual meeting 2013, Abstract # 4735.

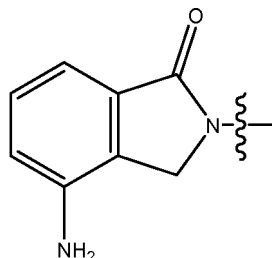
У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 19, 20, і 21, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 22, 23, і 24. Прикладом такого антитіла є антитіло 38SB30, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 56, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 44.

У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 25, 26, і 27, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 28, 29, і 30. Прикладом такого антитіла є антитіло 38SB31, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 58 і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 46. Конкретні приклади гуманізованих версій 38SB31 (hu38SB31) включають антитіла, які містять важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 72, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену або SEQ ID NO: 68, або SEQ ID NO: 70.

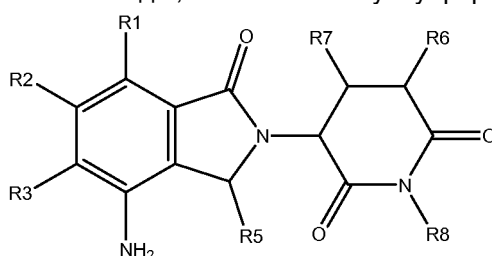
У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, можуть, наприклад, містити важкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 31, 32 і 33, і легкий ланцюг, який містить три послідовних CDR, які мають амінокислотні послідовності, представлені SEQ ID NO: 34, 35, і 36. Прикладом такого антитіла є антитіло 38SB39, яке містить важкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>H</sub>, представлену SEQ ID NO: 60, і легкий ланцюг, який має варіабельну ділянку V<sub>L</sub>, представлену SEQ ID NO: 48.

У деяких варіантах здійснення антитіла до CD38, згідно із даним винаходом, є гуманізованими антитілами, які складаються із двох ідентичних важких ланцюгів і двох ідентичних легких ланцюгів, причому кожен ланцюг складається із однієї константної ділянки і однієї варіабельної ділянки.

- 5 У контексті даної заявки "сполука Леналідоміду" стосується Леналідоміду ((RS)-3-(4-аміно-оксо-3H-ізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону) і похідних Леналідоміду. У контексті даної заявки "похідні Леналідоміду" стосуються сполук, які мають 4-аміно-1-оксо-3H-2-ізоіндоліл, тобто



- 10 який може або не може бути заміщеним, як частина своєї структурної формули. Наприклад, "похідні Леналідоміду" включають похідні, які мають наступну формулу:



- 15 де R1-R8 кожен незалежно являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, аміно або алкіламін, де R5 може додатково бути з'єднаним подвійним зв'язком киснем. У деяких варіантах здійснення R5 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R8 являє собою H. У деяких варіантах здійснення і R5, і R8 являють собою H.

- У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 вводять в ефективній кількості. У контексті даної заявки ефективна кількість одного або декількох антитіл до CD38 являє собою кількість, яка приводить до додаткових або синергетичних ефектів із одним або декількома сполуками Леналідоміду. У контексті даної заявки "синергічна кількість" - це кількість, яка призводить до синергетичного ефекту. У контексті даної заявки "синергічний ефект" стосується ефекту комбінації одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду, що більше, ніж їх очікуваний сумарний ефект. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 вводять до, під час і/або після введення однієї або декількох сполук Леналідоміду. У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 і одну або декілька сполук Леналідоміду вводять спільно у вигляді однієї композиції, наприклад, у вигляді суміші.

- Таким чином, у деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується композицій, які містять суміш щонайменше одного антитіла до CD38 і щонайменше однієї сполуки Леналідоміду. У деяких варіантах здійснення, суміш містить щонайменше одне антитіло до CD38 у кількості, яка призводить до додаткового або синергічного ефекту із щонайменше однією сполукою Леналідоміду у суб'єкта при введенні обох. У деяких варіантах здійснення щонайменше одне антитіло до CD38 у суміші являє собою антитіло, яке здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і щонайменше одну сполуку Леналідоміду.

- 35 Для цілей даного винаходу, способи і композиції, за даним винаходом, не обмежуються винятково тими, які отримують шляхом фізичної асоціації антитіл до CD38 і сполук Леналідоміду, але також і ті, які допускають роздільне введення, що може бути одночасним або рознесеним на визначений період часу. Таким чином, у деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується першої композиції, яка містить одне або декілька антитіл до CD38, і другої композиції, яка містить одну або декілька сполук Леналідоміду. У деяких варіантах здійснення щонайменше одне антитіло до CD38 являє собою антитіло, що здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC); і щонайменше одну сполуку Леналідоміду. У деяких варіантах здійснення кількість одного або декількох антитіл до CD38, надана першою

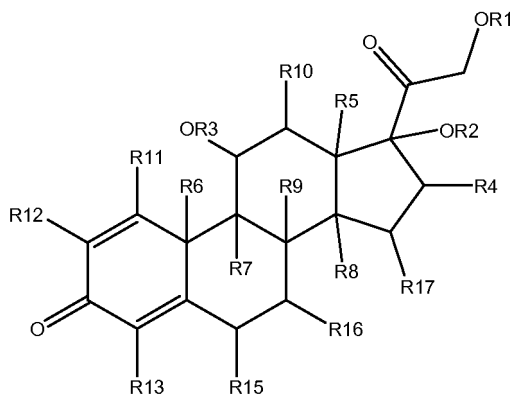
композицією, являє собою кількість, яка приводить до додаткового або синергічного ефекту із щонайменше однією сполукою Леналідоміду в другій композиції у суб'єкта при введенні обох.

У деяких варіантах здійснення перша і друга композиції можуть бути упаковані у вигляді набору. Таким чином, у деяких варіантах здійснення даний винахід стосується наборів, які містять першу композицію, яка містить одне або декілька антитіл до CD38, і другу композицію, яка містить одну або декілька сполук Леналідоміду. У деяких варіантах здійснення перша і друга композиції можуть бути змішані разом до введення суб'єкту. У деяких варіантах здійснення перша і друга композиції можуть бути введені одночасно або послідовно (тобто рознесені на визначений період часу) так, щоб отримати максимальну ефективність, адитивність, синергізм, або їх комбінацію в композиції. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується наборів, які містять щонайменше одне антитіло до CD38 упакованого разом із етикеткою, яка має одне або декілька повідомлень про те, що антитіла до CD38 повинні або можуть бути введені в комбінації із Леналідомідом і, необов'язково, із Дексаметазоном і/або анти-коагулюючим агентом. Набори, за даним винаходом, можуть додатково містити одне або декілька повідомлень, що антитіло повинне або може бути введене суб'єкту, який страждає від раку крові, такого як множинна мієлома (наприклад, рецидивна або множинна мієлома, яка не піддається лікуванню). У деяких варіантах здійснення одне або декілька антитіл до CD38 у наборах за даним винаходом являють собою антитіла, які здатні убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC).

У деяких варіантах здійснення композиції, за даним винаходом, являють собою фармацевтичні композиції. У контексті даної заявки термін "фармацевтична композиція" стосується композиції, яка містить щонайменше один активний компонент (наприклад, антитіло до CD38 або сполуку Леналідоміду) і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі фахівцям у даній галузі, і, як правило, залежать від вибраного шляху введення. Фармацевтичні композиції, за даним винаходом, можуть бути надані в будь-якій формі або композиції, які придатні для вибраного способу введення, такі як, наприклад, розчин у випадку внутрішньовенного способу введення, наприклад, капсули, пігулки або таблетки, у випадку перорального введення і т. д.

Схема лікування активними компонентами і фармацевтичною композицією, описаними в контексті даної заявки, може бути вибрана лікуючими лікарями на основі своїх знань у даній галузі, зокрема інформації, опублікованої регулюючими органами. Наприклад, Леналідомід звичайно вводять перорально. За даними Європейського агентства по лікарських засобах (EMA), рекомендована доза Леналідоміду становить 25 мг перорально один раз у день на 1-21 дні повторних 28-денних циклів. Оскільки, однак, спільне введення одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду приводить до додаткового або синергетичних ефектів, дозування сполуки Леналідоміду може бути відповідним чином скоректовано, наприклад, доза змінена і/або схема лікування змінена. Звичайно лікуючі лікарі можуть переглянути яку дозу і схему використовувати залежно від стану і статусу захворювання пацієнта і на основі клінічних і лабораторних даних.

Леналідомід схвалений для лікування ММ у поєднанні із Дексаметазоном, способи і композиції, за даним винаходом, можуть додатково містити Дексаметазон, що є членом глюкокортикоїдного класу стероїдних препаратів, і діє як протизапальний засіб і імуносупресант. Таким чином, у деяких варіантах здійснення способи лікування, за даним винаходом, додатково включають введення сполуки Дексаметазону суб'єкту, якого лікують за допомогою одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду. Аналогічно, композиції і набори за даним винаходом, які містять одне або декілька антитіл до CD38 і/або одну або декілька сполук Леналідоміду можуть додатково містити сполуку Дексаметазону. У контексті даної заявки "сполука Дексаметазону" стосується Дексаметазону ((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-фтор-11,17-дигідрокси-17-(2-гідроксіацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагідро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-ону) і похідних Дексаметазону. У контексті даної заявки "похідне Дексаметазону" стосується сполуки, яка має наступну структурну формулу:



де R1-R17, кожен незалежно, являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, аміно або алкіламін. У деяких переважних варіантах R1-R3 являють собою H. У деяких переважних варіантах здійснення R4-R6 являють собою метил. У деяких переважних варіантах здійснення R7 являє собою галоген, переважно фтор. У деяких переважних варіантах здійснення R8 являє собою H. У деяких переважних варіантах R1-R3 являють собою H, R4-R6 являють собою метил, R7 являє собою галоген, переважно фтор, а R8 являє собою H.

У деяких варіантах здійснення, сполука Дексаметазону може бути введена перорально. Згідно з ЕМА, у поєднанні із Леналідомідом, рекомендована доза Дексаметазону становить 40 мг перорально один раз у день у 1-4, 9-12 і 17-20 дні кожного 28-денного циклу протягом перших 4 циклів терапії, а потім 40 мг один раз у день у 1-4 дні кожні 28 днів. Лікуючі лікарі можуть також повторно оцінити, які дози Дексаметазону використовувати на основі клінічних і лабораторних даних.

Однак, у деяких варіантах здійснення, сполуку Дексаметазону можна вводити в нижчій дозі, ніж доза, яка рекомендується для Дексаметазону ЕМА. Дійсно, недавні дослідження показують, що Леналідомід плюс низька доза Дексаметазону зв'язані із кращою короткостроковою загальною виживаністю і нижчою токсичністю, ніж Леналідомід плюс високі дози Дексаметазону у пацієнтів із уперше діагностованою мієломою (Rajkumar et al. (2010) Lancet Onco. 11: 29-37). Таким чином, у деяких варіантах здійснення даного винаходу, сполуку Дексаметазону вводять у низьких дозах. Термін "низька доза" у даному контексті стосується будь-якої дози щонайменше на 20, 30 або 40 % нижче, ніж доза Дексаметазону, рекомендована ЕМА на дату першого маркетингового схвалення комбінації Леналідомід плюс Дексаметазон. Наприклад, введення 40 мг Дексаметазону на 1, 8, 15, і 22 дні 28-денного циклу розглядається як низька доза Дексаметазону.

У деяких варіантах здійснення способи і композиції, за даним винаходом, можуть додатково включати анти-коагулюючий агент, такий як, наприклад, Аспірин, Варфарин, низькомолекулярний Гепарин або еквівалентну кількість антитромбоцитарного терапевтичного засобу. Наприклад, у деяких варіантах здійснення способи лікування, за даним винаходом, додатково включають введення анти-коагулюючого агента суб'єкту, якого лікують за допомогою одного або декількох антитіл до CD38 і однієї або декількох сполук Леналідоміду. Аналогічно, композиції і набори, за даним винаходом, які містять одне або декілька антитіл до CD38 і/або одну або декілька сполук Леналідоміду, можуть додатково містити анти-коагулюючий агент.

Композиції за даним винаходом можуть бути використані як лікарський засіб і/або для застосування у виробництві лікарського засобу. У деяких варіантах здійснення композиції, за даним винаходом, можуть бути використані як лікарський засіб і/або для застосування у виробництві лікарського засобу, для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення, такого як гематологічне злоякісне новоутворення крові, кісткового мозку, і/або лімфатичних вузлів, переважно раку крові.

Декілька документів наводяться в тексті даного опису. Кожний із документів у контексті даної заявки (зокрема будь-яка стаття в журналі або теза доповіді, опубліковані або неопубліковані у патентній заявці, виданому патенті, специфікації виробника, інструкції і т. д.) включений у дану заявку за допомогою посилання. Проте, не визнається дійсним, що будь-який документ, який цитований у даній заявці, дійсно являє собою попередній рівень техніки відносно даного винаходу.

Наступні приклади призначені для ілюстрації, але не обмежують даний винахід.

ПРИКЛАДИ

hu38SB19 отримували в розчині 5 мг/мл, зберігали при 4°C. Його розводили в стерильному фізіологічному розчині при підготовці до дозованого введення, зберігали при 4°C і використовували протягом 10 днів після розведення.

Леналідомід купували в компанії AK Scientific Inc. (Mountain View, CA) і готували у вигляді суспензії (вага/об'єм) у 1 % карбоксиметилцелюлозі (Sigma). Підготовку робили за допомогою ступки і товчачика для утворення густої суспензії в середовищі, розбавленому до відповідної концентрації, і використовували для дозованого введення через шлунковий зонд.

Приклад 1: Вплив одночасного введення антитіла до CD38 і Леналідоміду в мишачій моделі ММ

Дані дослідження, згідно із даним прикладом, проводили зі схвалення UCSF IACUC.

Підшкірний ксенотрансплантат множинної мієломи (ММ) мишачих моделей встановлювали із застосуванням клітинних ліній H929 і RPMI8226. Зокрема, 5-6-тижневі самки мишей BALB/C Scid купували в Jackson Lab. Мишей тримали протягом 7-10 днів перед імплантацією. Мишей тримали в спеціальній кімнаті в ізолюванні лабораторії для тварин UCSF Mt Zion. Клітини NCI-H929 і RPMI-8226 придбані із Німецької колекції мікроорганізмів і клітинних культур, DSMZ, (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) і вирощували в стерильній суспензійній культурі в колбах T225 у такий спосіб: NCI-H929: RPMI1640+20 % FBS, + 4 mM L-глутаміну + 1 mM натрію пірувату + 50 мкМ меркаптоетанолу. RPMI-8226: RPMI1640+10 % FBS+4 mM L-глутаміну.

Під час імплантації мишам голили правий бік і область плеча і анестезували за допомогою внутрішньочеревного введення Авертину. Клітини ММ, суспендовані в безсироватковому середовищі RPMI 1640, розбавляли 1:1 Матригелем (BD) до концентрації  $1 \times 10^8$  клітин на мл, вводили підшкірно в правий бік в об'ємі 100 мкл ( $1 \times 10^7$  клітин) за допомогою 1 мл шприца і 25 г голки. Мишей спостерігали два рази в тиждень протягом появи пухлини і один раз у тиждень, коли пухлина була видна, дані вимірювань збирали два рази в тиждень для ваги тіла і об'єму новоутворення. Використовували електронні ваги і каліпери, дані збирали безпосередньо в програму керування дослідженням (керівник дослідження). Коли середній об'єм пухлини досягав 150-200 мм<sup>3</sup>, мишей розділяли на групи для лікування по 8-10 мишей на групу і починали лікування дозами ліків.

Схема прийому hu38SB19 складала 2 рази в тиждень  $\times$  2 тижні (IV латеральна хвостова вена) і Леналідоміду складав раз у день  $\times$  7 днів у тиждень  $\times$  3 тижні (ПО) (перорально, одна доза в день, 7 днів у тиждень, протягом 21 дня). Рівні доз для використання в комбінаційному дослідженні являють собою наступні:

Тип клітин	Леналідомід	hu38SB19
H929	1 мг/кг	0,5 мг/кг
RPMI8226	15 мг/кг	15 мг/кг
мг/кг = мг на кілограм ваги тіла		

Дані збирали за допомогою електронних ваг і каліперів, використовуючи додаток керування дослідженням під назвою StudyLog (директор дослідження). Графіки взяті безпосередньо із додатка. Експериментальні результати представлені на фіг. 1A-11B.

На основі результатів монотерапії hu38SB19 і Леналідоміду в моделі ксенотрансплантата множинної мієломи RPMI-8226 і NCI-H929, NCI-H929 виявилася чутливішою моделлю до обох агентів, у той час як RPMI-8226 виявилася стійкішою до лікування навіть при найвищих дозуваннях (фіг. 1-3, 5-8). Тому в комбінованих дослідженнях, близьку до оптимального дозу для кожного агента вибирали таким чином, щоб оцінити дію комбінованого лікування (Леналідомід + hu38SB19) у моделі NCI-H929, а вищу дозу Леналідоміду і hu38SB19 тестували в моделі RPMI-8226.

Протипухлинну активність визначали згідно зі стандартами NCI на основі співвідношення середньої зміни об'єму пухлини, яка піддається лікуванню/до середньої зміни об'єму пухлини контролю  $\times 100$  (% $\Delta T/\Delta C$ ). Низькі числові значення для  $\Delta T/\Delta C$  описують сильну протипухлинну активність. Протипухлинна активність визначається як  $\Delta T/\Delta C \leq 40$  % при мінімальній активності.  $\Delta T/\Delta C < 10$  % вважається високою протипухлинною активністю.

У моделі RPMI-8226, у монотерапії hu38SB19 при 15 мг/кг/ін'єкція (два рази в тиждень протягом 2 тижнів) виявився неактивним із % $\Delta T/\Delta C$  44 %. У монотерапії Леналідомід при 15 мг/кг/день (лікували дозами щодня протягом трьох тижнів) виявився неактивним (61 % $\Delta T/\Delta C$ ). Комбінаційне лікування hu38SB19 (15 мг/кг/ін'єкція) із Леналідомідом (15 мг/кг/день) мало вищу активність із % $\Delta T/\Delta C$  13 % (фіг. 4). Результати підсумовані в таблиці 1.

Таблиця 1

Протипухлинна ефективність hu38SB19 у комбінації  
із Леналідомідом відносно моделі множинної мієломи RPMI-8226

Агент	Доза в мг/кг (сумарна доза)	Режим введення IV або ПО спосіб	%ΔТ/ΔС	Активність
PBS	-	2 р/т. × 2 т. (IV)		
hu38SB19	15 (60)	2 р/т. × 2 т. (IV)	44	неактивний
Леналідомід	15 (315)	1 р. д./21 д. (ПО)	61	неактивний
hu38SB19 + Леналідомід	15 (60) + 15 (315)	2 р/т. × 2 т. (IV) + 1 р. д./21 д. (ПО)	13	активний

%ΔТ/ΔС серединна зміна об'єму пухлини, яка піддається лікуванню/до серединної зміни об'єму пухлини контролю × 100, IV-внутрішньовенне введення, ПО-пероральне введення, д. = дні, т. = тиждень, р. д. = раз у день, PBS: фосфатно-буферний сольовий розчин.

- У моделі NCI-H929, у монотерапії hu38SB19 при 0,5 мг/кг/ін'єкція (двічі в тиждень протягом 2 тижнів) виявився активним із %ΔТ/ΔС 10 %. У монотерапії Леналідомід при 1 мг/кг/день (лікували дозами щоденно протягом трьох тижнів) виявився активним (21 %ΔТ/ΔС).
- 5 Комбінаційне лікування hu38SB19 (0,5 мг/кг/ін'єкція) із Леналідомідом (1 мг/кг/день) мало вищу активність (регрес пухлини) із %ΔТ/ΔС-8 % (фіг. 10). Результати підсумовані в таблиці 2.

Таблиця 2

Протипухлинна ефективність hu38SB19 у комбінації  
із Леналідомідом відносно моделі множинної мієломи NCI-H929

Агент	Доза в мг/кг (сумарна доза)	Режим введення IV або ПО спосіб	%ΔТ/ΔС	Активність
PBS	-	2 р/т. × 2 т. (IV)		
hu38SB19	0,5 (2)	2 р/т. × 2 т. (IV)	10	активний
Леналідомід	1 (21)	1 р. д./21 д. (ПО)	20	активний
hu38SB19 + Леналідомід	0,5 (2) + 1 (21)	2 р/т. × 2 т. (IV) + 1 р. д./21 д. (ПО)	-8	високоактивний

%ΔТ/ΔС серединна зміна об'єму пухлини, яка піддається лікуванню/до серединної зміни об'єму пухлини контролю × 100, IV-внутрішньовенне введення, ПО-пероральне введення, д. = дні, т. = тиждень, р. д. = раз у день, PBS: фосфатно-буферний сольовий розчин.

- В обох моделях комбіноване лікування інгібує ріст пухлини в набагато більшому ступені, ніж при монотерапії, яка вказує на те, що комбінування лікування hu38SB19 і Леналідомідом блокує ріст пухлинних клітин шляхом потенційних синергічних механізмів. Хоча молекулярні механізми дії Леналідоміду досі невідомі, як правило, вважається, що Леналідомід підвищує природну активність клітин-кілерів, що важливо для антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC), і безпосередньо індукує апоптоз у пухлинних клітинах. Hu38SB19 продемонструвало потужну
- 10 ADCC і активність індуктора спрямованого апоптозу на пухлинних клітинах, і ці дії підсилюються завдяки Леналідоміду, про що свідчать експерименти за даною заявкою.

- Повідомлялося, що деякі CD38 антитіла, такі як Даратумумаб здатні індукувати апоптоз тільки після зшивання із вторинним антитілом без особливої спрямованої дії самого по собі. Проте, у доклінічних дослідженнях hu38SB19 продемонстрував сильну спрямовану
- 15 проапоптотичну активність на пухлинних клітинах без зшивання. Таким чином, ця унікальна властивість hu38SB19 може також привести до більшої загибелі пухлинних клітин у комбінації із Леналідомідом порівняно із іншими антитілами CD38 у поєднанні із Леналідомідом.

Приклад 2: Вплив одночасного введення антитіла до CD38 і Леналідоміду людині

Дослідження фази 1b для оцінки ефекту лікування hu38SB19 у поєднанні із Леналідомідом і низкою дозою Дексаметазону у пацієнтів із рецидивною або резистентною множинною мієломою виконували, як описано нижче.

Основні цілі дослідження фази 1b включають в себе:

- 5 • визначити ефективність і дозу, яка максимально переноситься;
- оцінити безпеку, зокрема імунотоксичність hu38SB19 у поєднанні із Леналідомідом у рецидивній або резистентній множинній мієломі. Оцінити ступінь тяжкості, частоту і рівень усіх токсичних ефектів;
- 10 • оцінити фармакокінетику (PK) hu38SB19 при введенні в комбінації із Леналідомідом і PK Леналідоміду в поєднанні із hu38SB19 і Дексаметазоном;
- оцінити взаємозв'язок між клінічним (побічний ефект і/або реакція пухлини) ефектом і фармакологічними параметрами (PK/фармакодинаміка), і/або біологічними (корелятивна лабораторія) результатами;
- 15 • оцінити активність (швидкість реагування) із застосуванням визначених міжнародною робочою групою по мієломі критеріїв реагування hu38SB19 плюс Леналідомід і Дексаметазон; і
- описати загальну виживаність, виживаність без прогресування (PFS) і час до прогресування захворювання в пацієнтів, які отримували цю комбінацію.

Приблизно від 20 до 40 пацієнтів можуть бути вибрані на основі наступних критеріїв: пацієнти чоловічої або жіночої статі, але повинні бути із діагностованою множинною мієломою і бути у віці щонайменше 18 років. Для кожного пацієнта існує документація щонайменше про 2 попередні терапії (індукційна терапія вважається однією попередньою терапією). Не існує максимальної кількості попередніх курсів лікування, і попередня трансплантація кісткового мозку є прийнятною. Існують підтверджені ознаки прогресування захворювання після безпосередньо попередньої терапії MM або резистентності до безпосередньо попередньої терапії. Пацієнти можуть отримувати попередні імунотоксичні препарати (IMiDs) (наприклад, Леналідомід або Талідомід). Пацієнти із захворюванням, яке піддається вимірюванню. Пацієнти з індексом Карнофського  $\geq 60$  %. Жінки дітородного віку включені, якщо вони мають негативний тест сироватки крові або сечі на вагітність із чутливістю не менше 50 мМО/мл не пізніше 10 до 4 днів, і вдруге не пізніше 24 годин до призначення Леналідоміду для циклу 1 (розпорядження повинні бути заповнені не пізніше 7 днів відповідно до вимог RevAssist®) і повинні або прийняти на себе зобов'язання тривалого стримування від гетеросексуальних контактів, або почати застосовувати два прийнятні способи контролю над народжуваністю, один дуже ефективний спосіб і один додатковий ефективний спосіб у цей же час щонайменше 28 днів, перш ніж вона починає приймати Леналідомід. Жінки дітородного віку повинні також погодитися на постійне тестування на вагітність. Здатність розуміти мету і ризики дослідження і надати підписану і датовану інформовану згоду, і дозвіл на використання захищеної інформації про здоров'я (згідно з правилами національного і муніципального положення про конфіденційність). Пацієнт повинний бути здатний приймати Аспірин щоденно як профілактичну анти-коагулюючу терапію (пацієнт із непереносимістю аспірину може використовувати варфарин, низькомолекулярний гепарин або еквівалентну кількість антитромбоцитарного терапевтичного засобу).

Крім того, пацієнти, які відповідають щонайменше одному із наступних критеріїв, виключаються:

- 45 • діагноз або лікування іншого злоякісного новоутворення протягом 3 років до набору, за винятком повної резекції базально-клітинної карциноми або плоскоклітинного раку шкіри на місці злоякісного новоутворення, або низького ризику раку простати після радикального лікування;
- попередня протиракова терапія (хіміотерапія, спрямовані агенти, променева терапія і імунотерапія) протягом 21 дня за винятком алкілюючих агентів (наприклад, Мелфалан), де буде потрібно 28 днів, або брав участь в іншому клінічному дослідженні протягом останніх 30 днів;
- 50 • історія вираженого серцево-судинного захворювання протягом останніх 6 місяців, за винятком випадків, коли хвороба добре керована. Виражені серцеві захворювання містять у собі другий/третій ступінь блокади серця; виражену ішемічну хворобу серця (наприклад, стенокардія); Інтервал QTc  $>450$  мс від ізолінії (читається місцевим кардіологом); погано контрольована гіпертонія; застійна серцева недостатність класу II згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (незначне обмеження фізичної активності; зручно в спокої, але і звичайні результати фізичної активності дають втому, серцебиття або задишку) або більше того; фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)  $<50$  %;
- 55 • перед трансплантацією периферичних стовбурових клітин протягом 12 тижнів після першої дози досліджуваного лікування;

- добова потреба в кортикостероїдах (>10 мг/кг раз у день преднізону) (за винятком інгаляційних кортикостероїдів);

- свідчення слизової або внутрішньої кровотечі;

- перед променевою терапією або хірургічною процедурою протягом 4 тижнів після першої дози досліджуваного лікування;

- зафіксована активна інфекція, яка вимагає парентерального або перорального лікування антибіотиками;

- серйозні психічні захворювання, активний алкоголізм або наркоманія, які можуть перешкоджати або перешкодити наступній оцінці;

- будь-які захворювання, які, на думку дослідника, накладали б надмірний ризик на пацієнта. Приклади таких захворювань включають будь-які захворювання нирок, які існували раніше (гострі або хронічні, не вважаючи ниркову недостатність, яка сприймається як вторинна відносно ММ, гіпертензія, епілепсія в активній формі або легеневі захворювання, що накладає надмірний ризик на пацієнта;

- гіперчутливість до будь-якого із компонентів досліджуваної терапії, іншими словами не сприйнятливості до премедикації із застосуванням стероїдів і H2-блокаторів;

- зафіксовано вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) або активну вірусну інфекцію гепатиту В або С;

- нейропатія  $\geq 3$  ступеня або хвороблива невропатія  $\geq 2$  ступеня (Загальна Термінологія Критеріїв Побічних Ефектів Національного Інституту Раку [NCI CTCAE] v 4.0);

- шлунково-кишкові аномалії, зокрема кишкова непрохідність, неможливість прийому препаратів усередину, необхідність у внутрішньовенній (IV) аліментації, виразкова хвороба або попередні хірургічні процедури або резекція кишечника, який погіршує усмоктування; і

- вагітність.

Пацієнтів лікували hu38SB19 у поєднанні із Леналідомідом і Дексаметазоном. hu38SB19 вводили внутрішньовенно у вигляді розчину.

Леналідомід вводили перорально у вигляді капсул. Дексаметазон вводили перорально у вигляді таблеток. Тривалість дослідження для кожного пацієнта містить у собі період скринінгу, який включає до 21 дня, і щонайменше 4 тижні лікування при відсутності важкої побічної реакції, яка обмежує дозу токсичності або прогресування захворювання плюс до 60 днів після лікування наступного лікарського спостереження. Загальна тривалість дослідження може становити до одного року.

Наступні параметри вимірювали під час і/або наприкінці дослідження:

- кількість пацієнтів із побічними ефектами при лікуванні hu38SB19 у поєднанні із Леналідомідом;

- оцінка часткової реакції, повної реакції, виживаності без прогресування, і виживаності;

- оцінка наступних параметрів РК: площа під кривою (AUC), максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) і період напіврозпаду плазми крові (T<sub>1/2</sub>);

- кількість CD38 рецепторів, зайнятих hu38SB19; і

- кількість анти-SAR антитіл у відповідь на hu38SB19.

Приклад 3: Ефективність антитіл до CD38 in vivo у моделях пухлини множинної мієломи в монотерапії або в комбінації із Леналідомідом у людини зі стандартним лікуванням імунomodуючим засобом спрямованої дії Леналідомідом.

A. Матеріали і способи

Густина CD38: густину CD38 визначали за допомогою анти до CD38-PE Quantibrite (BD Biosciences; Cat.342371) згідно із рекомендованими протоколами виробника.

Реагенти і сполуки: hu38SB19 надавали Sanofi Oncology у розчині 5 мг/мл і зберігали при 4°C. hu38SB19 розводили стерильним фізіологічним розчином при підготовці до дозованого введення і використовували протягом 10 днів після розведення. hu38SB19 вводили два рази в тиждень  $\times$  2 тижня IV. Леналідомід (TC27682) купували в компанії AK Scientific Inc. (Mountain View, CA) і готували у вигляді суспензії (вага/об'єм) у 1 % карбоксиметилцелюлозі (Sigma). Підготовку робили за допомогою ступки і товчачика для утворення густої суспензії в середовищі, розведеному до відповідної концентрації, і використовували для дозованого введення через шлунковий зонд. Леналідомід вводили раз у раз в день  $\times$  7 днів у тиждень  $\times$  3 тижні перорально.

Піддослідні тварини: 5-6-тижневі самки мишей BALB/C Scid купували в Jackson Lab. Мишей тримали протягом 7-10 днів перед імплантацією клітинних ліній множинної мієломи (MM). Мишей тримали в спеціальній кімнаті в ізольованій лабораторії для тварин UCSF Mt Zion.

Клітинна культура: клітини RPMI-8226 придбані із Німецької колекції мікроорганізмів і клітинних культур, DSMZ, (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) і



виросщували в стерильній суспензійній культурі в колбах T225. RPMI-8226 культивували в RPMI1640+10 % FBS+4 mM L-глутаміну.

5 Модель ксенотрансплантата: Під час імплантації мишам голили правий бік і область плеча. Клітини MM, суспендовані в безсироваткове середовище RPMI 1640, розбавляли 1:1 Матригелем (BD) до концентрації  $1 \times 10^8$  клітин на мл, вводили підшкірно в правий бік в об'ємі 100 мкл ( $1 \times 10^7$  клітин) за допомогою 1 мл шприца і 25 г голки. Мишей спостерігали два рази в тиждень протягом появи пухлини і один раз у тиждень, коли пухлина була видна, дані вимірювань збирали два рази в тиждень для ваги тіла і об'єму новоутворення. Використовували електронні ваги і каліпери, дані збирали безпосередньо в програму керування дослідженням (керівник дослідження). Коли середній об'єм пухлини досягав 150-200 мм<sup>3</sup>, мишей розділяли на групи для лікування по 8-10 мишей на групу і починали лікування дозами ліки.

В. Короткий виклад і висновки.

15 hu38SB19 являє собою гуманізоване антитіло до CD38, анти-мієломний ефект якого включає механізми ADCC, CDC, і прямий апоптоз. На фіг. 21 показана густина клітинної поверхні CD38 у клітинних лініях множинної мієломи. Див. Kim D, Park CY, Medeiros BC, Weissman IL. Низький рівень CD19-CD45/-високий рівень CD38/CD138 + клітини плазми збагачують онкогенні клітини мієломи людини. *Leukemia*. 2012 Dec, 26 (12): 2530-7. CD38-позитивні клітини плазми множинної мієломи демонструють перемінні густини клітинної поверхні CD38. Як повідомлялося, усі клітинні лінії, за винятком XG-6, є CD38-позитивними. Див. Bataille R, Jigo G, Robillard N, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*. 2006 Sept, 91 (9): 1234-40. Зв'язування hu38SB19 зі CD38 також впливає на ADPRC-ферментативну активність CD38. In vivo hu38SB19 демонструє потужний протипухлинний ефект у ксенотрансплантатах множинної мієломи, хвороба в основному характеризується експресією пухлинних плазматичних клітин CD38. Фіг. 13 показує, що моновведення hu38SB19 приводить до дозозалежного інгібування росту пухлини в задньобічних моделях RPMI-8226. Величина і значення інгібування росту пухлини наприкінці дослідження зростає зі збільшенням дози hu38SB19. Фіг. 14 показує, що режим комбінованої схеми лікування hu38SB19 і Леналідомідом приводить до значного інгібування росту пухлини в моделі ксенотрансплантата RPMI-8226, яка не чутлива до монотерапії Леналідомідом. Ці дані демонструють, що монотерапія hu38SB19 інгібує ріст RPMI-8226 і з'єднується із суб-ефективними дозами Леналідоміду, що викликає значне інгібування росту пухлини. Узяті разом, ці дані сприяють подальшому аналізу hu38SB19, як у монотерапії, так і в комбінації із стандартною схемою лікування надання медичної допомоги, як потенційної терапії для лікування множинної мієломи.

В об'ємі необхідному, щоб зрозуміти або завершити розкриття даного винаходу, усі публікації, патенти і патентні заявки, згадані в даному описі, спеціально включені у вигляді посилання на них у тому ж об'ємі, як якщо б кожна в такий спосіб була окремо включена.

40 Таким чином, описані зразкові варіанти здійснення даного винаходу, це потрібно зазначити для фахівців у даній галузі, у межах розкриття є тільки прикладами і що різні інші варіанти, адаптації і модифікації можуть бути зроблені в межах обсягу даного винаходу. Таким чином, даний винахід не обмежується конкретними варіантами здійснення, як показано в даному документі, але обмежується тільки наступною формулою винаходу.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI  
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

<120> КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИТІЛА ДО CD38 І ЛЕНАЛІДОМІД

<130> 034543.001P3

<160> 81

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn  
1 5

<210> 2  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 3  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr  
1 5

<210> 4  
<211> 15  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn  
1 5 10 15

<210> 5  
<211> 7  
<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> Билнок

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr  
1 5

<210> 7

<211> 5

<212> Билнок

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn  
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> Билнок

<213> Mus sp.

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> Билнок

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr  
1 5

<210> 10

<211> 15

<212> Билнок

<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 11  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.  
  
 <400> 11  
  
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 12  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.  
  
 <400> 12  
  
 Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 13  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.  
  
 <400> 13  
  
 Asp Tyr Trp Met Gln  
 1 5

<210> 14  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.  
  
 <400> 14  
  
 Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 15  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.  
  
 <400> 15  
  
 Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 16  
 <211> 11

<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala  
1 5 10

<210> 17  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile  
1 5

<210> 18  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 19  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn  
1 5

<210> 20  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg  
1 5 10 15

Asp

<210> 21  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 22  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 23  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr  
1 5

<210> 24  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr  
1 5

<210> 25  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser  
1 5

<210> 26  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu  
1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe  
 1 5

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr  
 1 5

<210> 30  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 31  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His  
 1 5

<210> 32  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 33  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 34  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala  
 1 5 10

<210> 35  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser  
 1 5

<210> 36  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 37  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(336)

<400> 37  
 aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48  
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15



cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr  
                   20                                  25                                  30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144  
 Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
                   35                                  40                                  45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                   50                                  55                                  60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp  
                   65                                  70                                  75                                  80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288  
 Pro Val Glu Ala Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn  
                   85                                  90                                  95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336  
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
                   100                                  105                                  110

<210> 38  
 <211> 112  
 <212> Билнок  
 <213> Mus sp.

<400> 38

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                                  5                                  10                                  15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr  
                   20                                  25                                  30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
                   35                                  40                                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                   50                                  55                                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp  
                   65                                  70                                  75                                  80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn  
                   85                                  90                                  95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
                   100                                  105                                  110

<210> 39  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

```

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat      96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
          20           25           30

ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc      144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc      192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50           55           60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat      240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65           70           75           80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat      288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
          85           90           95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg      336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105          110

<210> 40
<211> 112
<212> Білок
<213> Mus sp.

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
          20           25           30

Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50           55           60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65           70           75           80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn

```

	85		90		95	
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg						
	100		105		110	
<p>&lt;210&gt; 41          &lt;211&gt; 324          &lt;212&gt; ДНК          &lt;213&gt; Mus sp.</p>						
<p>&lt;220&gt;          &lt;221&gt; CDS          &lt;222&gt; (1)..(324)</p>						
<p>&lt;400&gt; 41</p>						
gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga						48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly						
1	5		10		15	
<p>gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt</p>						
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val						96
	20		25		30	
<p>gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att</p>						
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile						144
	35		40		45	
<p>tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc</p>						
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly						192
	50		55		60	
<p>agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct</p>						
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala						240
65	70		75		80	
<p>gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac</p>						
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr						288
	85		90		95	
<p>acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg</p>						
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg						324
	100		105			
<p>&lt;210&gt; 42          &lt;211&gt; 108          &lt;212&gt; Білок          &lt;213&gt; Mus sp.</p>						
<p>&lt;400&gt; 42</p>						
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly						
1	5		10		15	
<p>Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val</p>						
	20		25		30	
<p>Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile</p>						
	35		40		45	

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 43  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 43  
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala  
20 25 30  
gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144  
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192  
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80  
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288  
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr  
85 90 95  
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg  
100 105

<210> 44  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg  
100 105

<210> 45  
<211> 324  
<212> DHK  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 45  
gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30  
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288  
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 46  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 46

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 47  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 47

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96  
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn  
20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144  
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile  
35 40 45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288  
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95  
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324  
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 48  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 49  
<211> 342  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(342)

<400> 49  
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48  
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac				96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr				
	20	25	30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg				144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met				
	35	40	45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt				192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe				
	50	55	60	
aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt				240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe				
	65	70	75	80
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt				288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys				
	85	90	95	
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc				336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val				
	100	105	110	
tct gca				342
Ser Ala				
<210>	50			
<211>	114			
<212>	Білок			
<213>	Mus sp.			
<400>	50			
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu				
1	5	10	15	
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr				
	20	25	30	
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met				
	35	40	45	
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe				
	50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe				
	65	70	75	80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys				
	85	90	95	
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val				
	100	105	110	



## Ser Ala

<210> 51  
 <211> 342  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(342)

<400> 51  
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48  
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
 20 25 30  
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144  
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45  
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192  
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240  
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288  
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336  
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 tct gca 342  
 Ser Ala

<210> 52  
 <211> 114  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 52  
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ala

<210> 53  
<211> 360  
<212> DHK  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

<400> 53  
cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360  
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 54  
 <211> 120  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 55  
 <211> 357  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(357)

<400> 55

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144

```

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
    35                      40                      45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc      192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
    50                      55                      60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac      240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
    65                      70                      75                      80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt      288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
    85                      90                      95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc      336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
    100                      105                      110

acc act ctc aca gtc tcc tca
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
    115

```

<210> 56  
 <211> 119  
 <212> Білок  
 <213> Mus sp.

<400> 56

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1                      5                      10                      15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
    20                      25                      30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
    35                      40                      45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
    50                      55                      60

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
    65                      70                      75                      80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
    85                      90                      95

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
    100                      105                      110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
    115

```

<210> 57

<211> 351  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(351)

<400> 57  
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48  
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96  
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144  
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192  
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60  
gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240  
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336  
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110  
ctc aca gtc tcc tca 351  
Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 58  
<211> 117  
<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 58  
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 59  
<211> 360  
<212> DHK  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

<400> 59  
aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48  
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt 96  
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30  
gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc 144  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg 192  
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val  
50 55 60  
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe  
65 70 75 80  
ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288  
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa 336  
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 60  
<211> 120

<212> Білок  
<213> Mus sp.

<400> 60

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe  
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 61  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 61  
gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96  
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30  
gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile  
35 40 45  
tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192  
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240  
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288  
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95

act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 62  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 63  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 63  
gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48  
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96



```

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
      20      25      30
gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
      35      40      45
tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
      50      55      60
agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
      65      70      75      80
gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
      85      90      95
aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100      105

```

<210> 64  
 <211> 108  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 64

```

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
  1      5      10      15
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
      20      25      30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
      35      40      45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
      50      55      60
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
      65      70      75      80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      100      105

```

<210> 65  
 <211> 360  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 65

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr  
1 5 10 15

tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240  
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80

atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360  
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 66

<211> 120

<212> Билор

<213> Homo sapiens

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr  
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 67  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 67  
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30  
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc gcc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
tcc gcc agc gcc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288  
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95  
acc ttt gcc gcc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 68  
<211> 108  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 68  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 69  
<211> 324  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 69  
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly  
1 5 10 15  
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30  
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288  
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95  
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 70  
 <211> 108  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 71  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(351)

<400> 71

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144  
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192  
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336  
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110  
ctg acc gtg tcc tcc 351  
Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 72  
<211> 117  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110  
Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 73  
<211> 36  
<212> ДНК  
<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc 36

```

<210> 74
<211> 32
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<400> 74
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

<210> 75
<211> 32
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> Змішані основи відрізняються наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,
Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76
<211> 35
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(35)
<223> Змішані основи відрізняються наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,
Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77
<211> 31
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(31)
<223> Змішані основи відрізняються наступним чином: H=A+T+C, S=G+C,
Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77
ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78
<211> 46
<212> ДНК
<213> Mus sp.

<400> 78
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46

```

<210> 79  
 <211> 21  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 79  
 atggagtcac agattcaggt c

21

<210> 80  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 80  
 ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc

32

<210> 81  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15

Gly

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб лікування множинної мієломи у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості антитіла до CD38, яке містить важкий ланцюг, який містить в собі три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 13, 81 і 15, і легкий ланцюг, який містить три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 16, 17 і 18, та терапевтично ефективної кількості сполуки леналідоміду, де суб'єкт
- 10 2. Спосіб за п 1, який **відрізняється** тим, що сполука леналідоміду являє собою леналідомід.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 та сполуку леналідоміду вводять в синергічній кількості.
- 15 4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 здатне вбивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC).
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що зазначене антитіло містить важкий ланцюг, який містить в собі варіабельну ділянку SEQ ID NO: 66, і легкий ланцюг, який містить в
- 20 6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що імуномодулюючий лікарський препарат вибраний з групи, яка складається з леналідоміду і талідоміду.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 вводять внутрішньовенно.
- 25 8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що сполуку леналідоміду вводять перорально.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 і сполуку леналідоміду вводять послідовно.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який додатково включає введення суб'єкту дексаметазону.
- 30 11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що дексаметазон вводять перорально.
12. Спосіб за п. 10 або 11, який **відрізняється** тим, що дексаметазон вводять у низьких дозах.
13. Спосіб за будь-яким із пп. 10-12, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38, сполуку леналідоміду і сполуку дексаметазону вводять послідовно.



14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, який додатково включає введення антикоагулюючого агента суб'єкту.
15. Спосіб за п. 14, де антикоагулюючий агент вибраний з групи, що складається з аспірину, варфарину та низькомолекулярного гепарину.
- 5 16. Спосіб за п. 14 або 15, де антитіло до CD38, сполуку леналідоміду та антикоагулюючий агент вводять послідовно.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 10-13, який додатково включає введення антикоагулюючого агента суб'єкту.
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що антикоагулюючий агент вибирають із групи, яка складається із аспірину, варфарину і низькомолекулярного гепарину.
- 10 19. Спосіб за п. 17 або 18, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38, сполуку леналідоміду, дексаметазон і антикоагулюючий агент вводять послідовно.
20. Композиція для лікування множинної мієломи у суб'єкта, де суб'єкт піддавався щонайменше двом попереднім терапіям множинної мієломи і де щонайменше одна зі щонайменше двох попередніх терапій включала в себе прийом імуномодулюючого лікарського препарату, яка містить:
- 15 а) антитіло до CD38, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 13, 81 і 15, і легкий ланцюг, який містить три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 16, 17 і 18; і
- б) сполуку леналідоміду.
- 20 21. Композиція за п. 20, де сполука леналідоміду являє собою леналідомід.
22. Композиція за п. 20 або 21, де антитіло до CD38 здатне вбивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементазалежної цитотоксичності (CDC).
23. Композиція за будь-яким із пп. 20-22, де зазначене антитіло містить в собі важкий ланцюг, що містить в собі варіабельну ділянку SEQ ID NO: 66, і легкий ланцюг, що містить в собі варіабельну ділянку або SEQ ID NO: 62, або SEQ ID NO: 64.
- 25 24. Композиція за будь-яким з пп. 20-23, яка додатково містить дексаметазон.
25. Композиція за будь-яким з пп. 20-24, яка додатково містить антикоагулюючий агент.
26. Композиція за будь-яким з пп. 20-25, яка **відрізняється** тим, що імуномодулюючий лікарський препарат вибраний із групи, яка складається з леналідоміду і талідоміду.
- 30 27. Набір для лікування множинної мієломи у суб'єкта, який піддавався щонайменше двом попереднім терапіям множинної мієломи, де щонайменше одна зі щонайменше двох попередніх терапій включала в себе прийом імуномодулюючого лікарського препарату, що містить:
- а) першу композицію, яка містить антитіло до CD38, яке містить три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 13, 81 і 15, і легкий ланцюг, який містить три послідовні CDRs SEQ ID NOs: 16, 17 і 18; і
- 35 б) другу композицію, яка містить сполуку леналідоміду.
28. Набір за п. 27, який **відрізняється** тим, що сполука леналідоміду являє собою леналідомід.
29. Набір за п. 27 або 28, який **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 здатне убивати клітини CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементазалежної цитотоксичності (CDC).
- 40 30. Набір за будь-яким з пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що зазначене антитіло містить в собі важкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку SEQ ID NO: 66 і легкий ланцюг, що містить в собі варіабельну ділянку або SEQ ID NO: 62 або SEQ ID NO: 64.
31. Набір за будь-яким з пп. 27-30, який **відрізняється** тим, що композиції упаковують для послідовного введення суб'єкту.
- 45 32. Набір за будь-яким з пп. 27-31, який додатково містить дексаметазон.
33. Набір за п. 32, який **відрізняється** тим, що сполука дексаметазону упакована для послідовного введення суб'єкту.
34. Набір за будь-яким з пп. 27-33, яка додатково містить антикоагулюючий агент.
- 50 35. Набір за п. 34, який **відрізняється** тим, що антикоагулюючий агент упакований для послідовного введення суб'єкту.
36. Набір за будь-яким з пп. 27-35, який **відрізняється** тим, що імуномодулюючий лікарський препарат вибраний з групи, яка складається з леналідоміду і талідоміду.
37. Комбінація для лікування множинної мієломи у суб'єкта, який піддавався щонайменше двом попереднім терапіям множинної мієломи і де щонайменше одна зі щонайменше двох попередніх терапій включала в себе прийом імуномодулюючого лікарського препарату, що містить:
- 55 і) антитіло до CD38, яке містить важкий ланцюг, який містить три послідовні CDR, які мають амінокислотні послідовності SEQ ID NOs: 13, 81 і 15, і легкий ланцюг, який містить три послідовні CDRs, які мають амінокислотні послідовності SEQ ID NOs: 16, 17 і 18; і
- 60

ii) сполуку леналідоміду.

38. Комбінація за п. 37, яка **відрізняється** тим, що сполука леналідоміду являє собою леналідомід.

39. Комбінація за п. 37 або 38, яка **відрізняється** тим, що антитіло до CD38 здатне убивати клітину CD38<sup>+</sup> шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC).

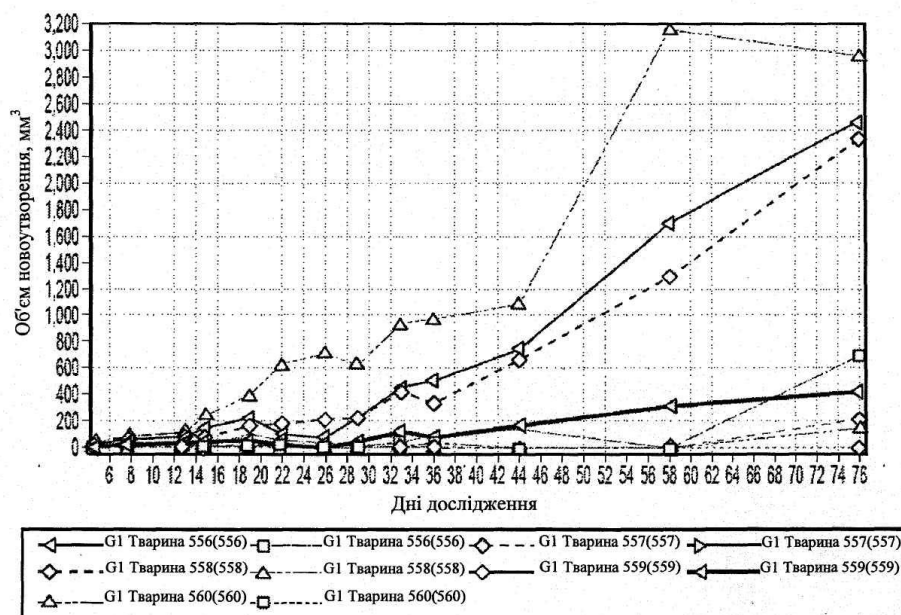
40. Комбінація за будь-яким з пп. 37-39, яка **відрізняється** тим, що зазначене антитіло містить в собі важкий ланцюг, який містить в собі варіабельну ділянку SEQ ID NO: 66, і легкий ланцюг, який містить в собі варіабельну ділянку або SEQ ID NO: 62, або SEQ ID NO: 64.

41. Комбінація за будь-яким з пп. 37-40, яка додатково містить дексаметазон.

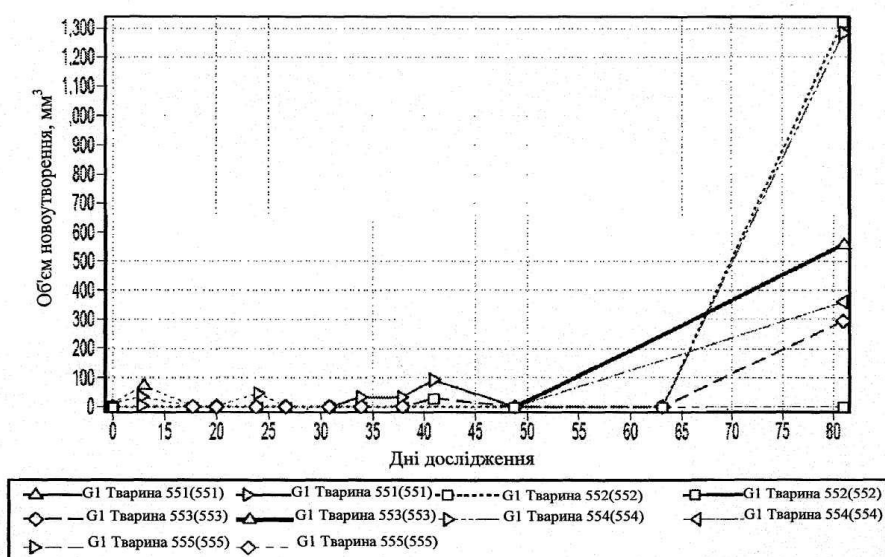
42. Комбінація за будь-яким з пп. 37-41, яка додатково містить антикоагулюючий агент.

43. Комбінація за будь-яким з пп. 37-42, яка **відрізняється** тим, що комбінація призначена для послідовного застосування.

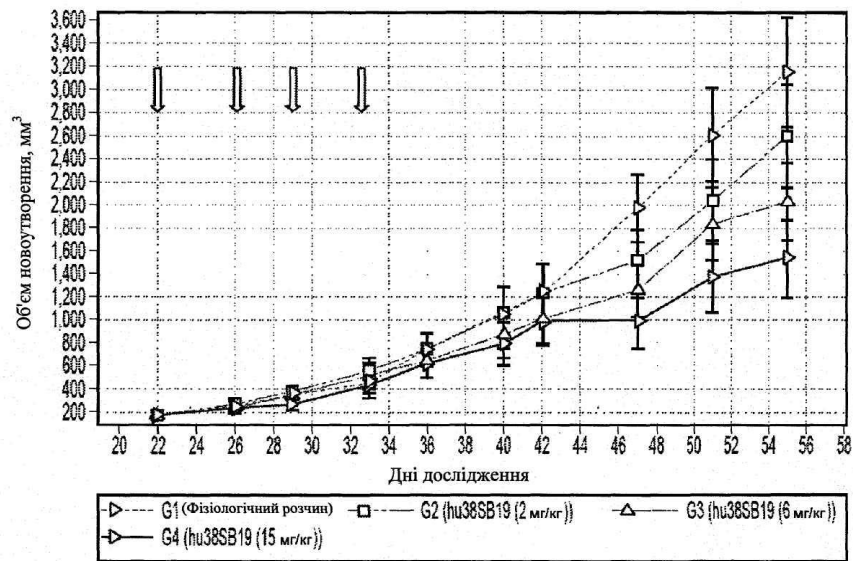
44. Комбінація за будь-яким з пп. 37-43, яка **відрізняється** тим, що імуномодулюючий лікарський препарат вибраний з групи, яка складається з леналідоміду і талідоміду.



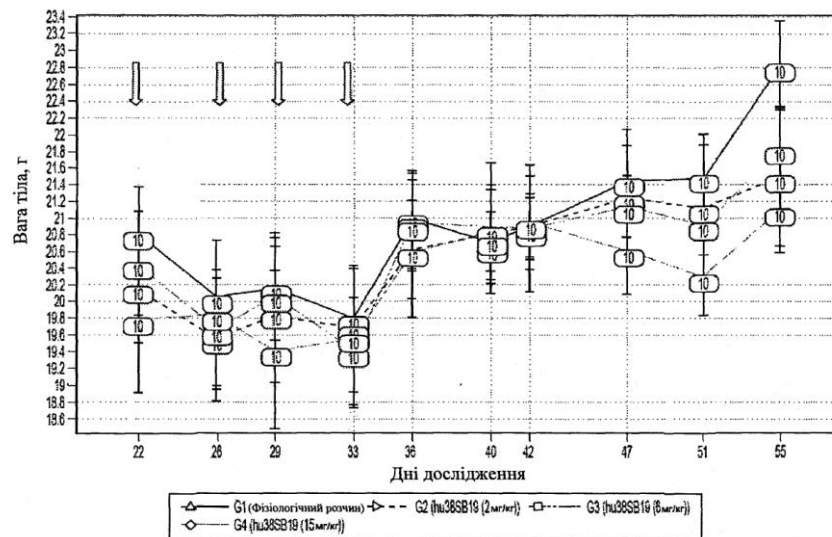
Фіг. 1А



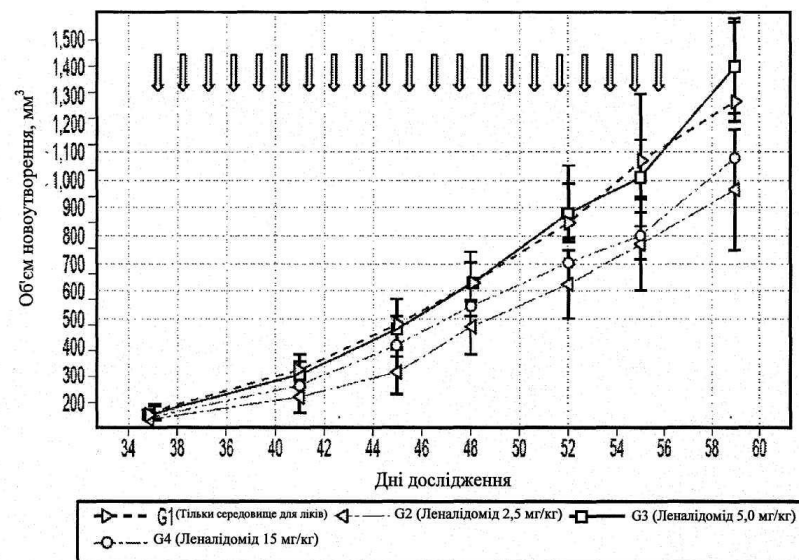
Фіг. 1В



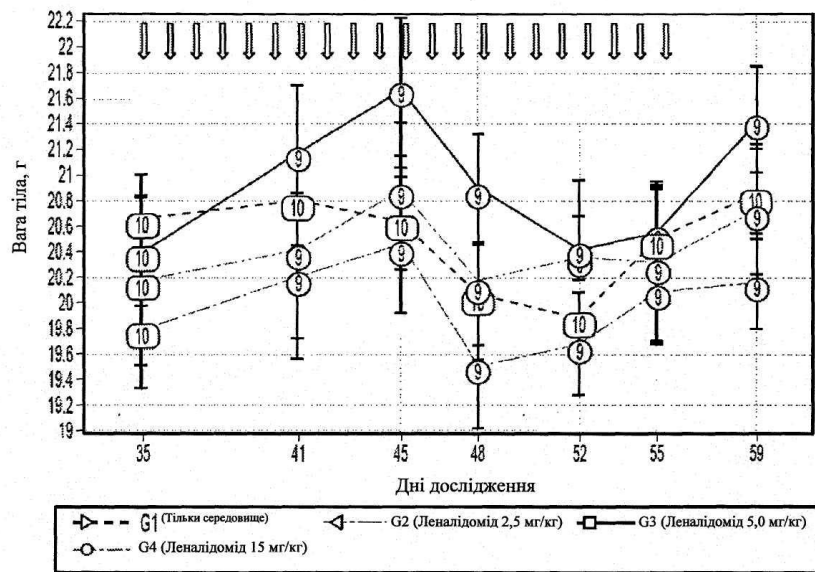
Фіг. 2А



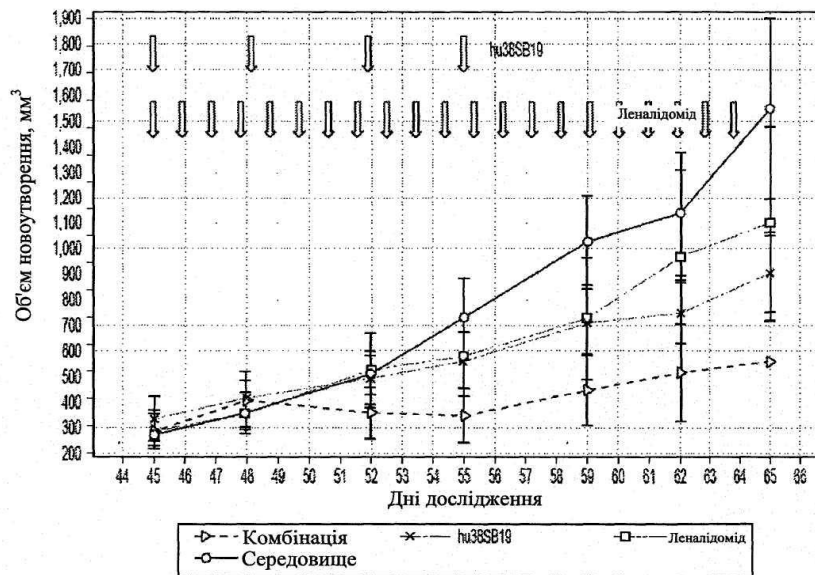
Фіг. 2В



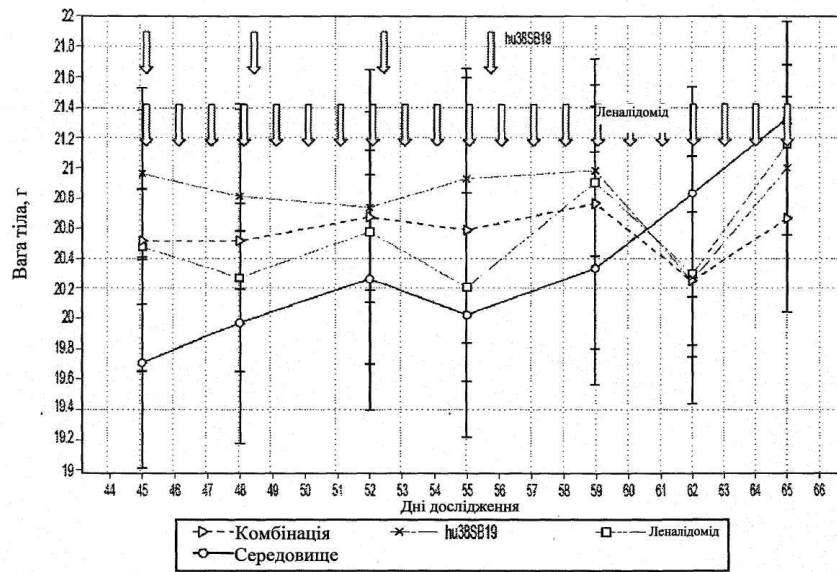
Фіг. 3А



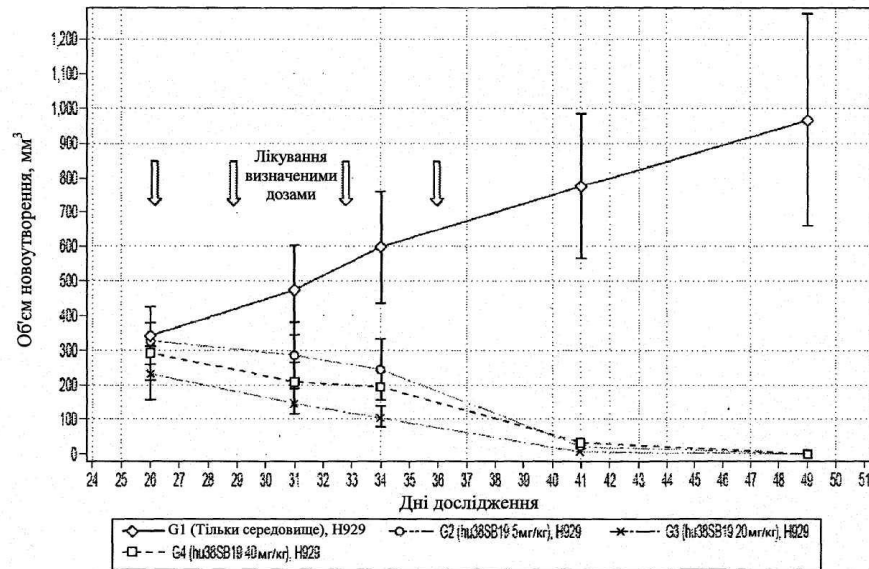
Фіг. 3В



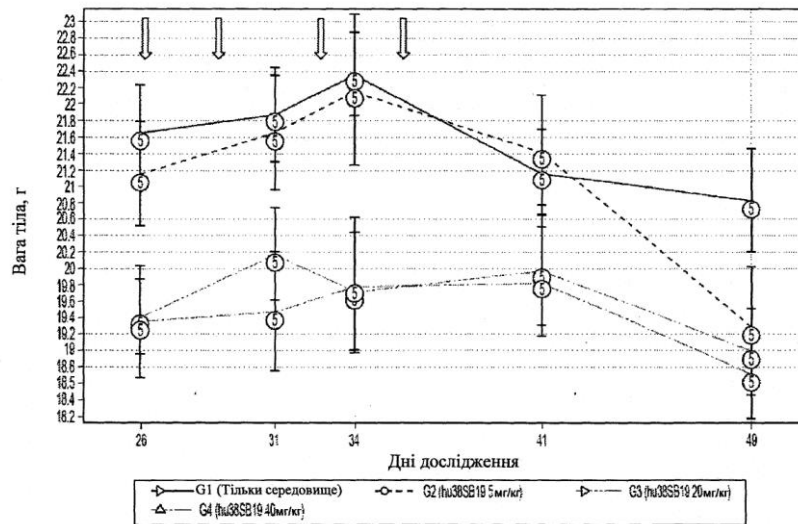
Фіг. 4А



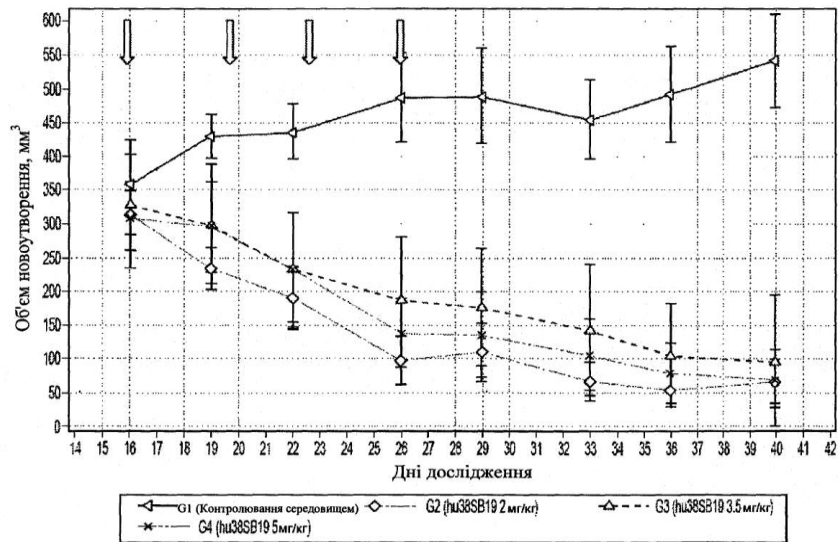
Фіг. 4В



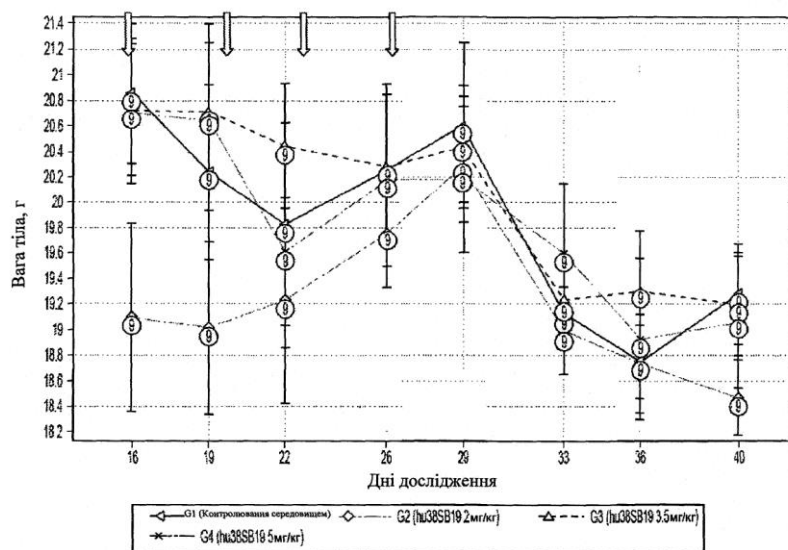
Фіг. 5А



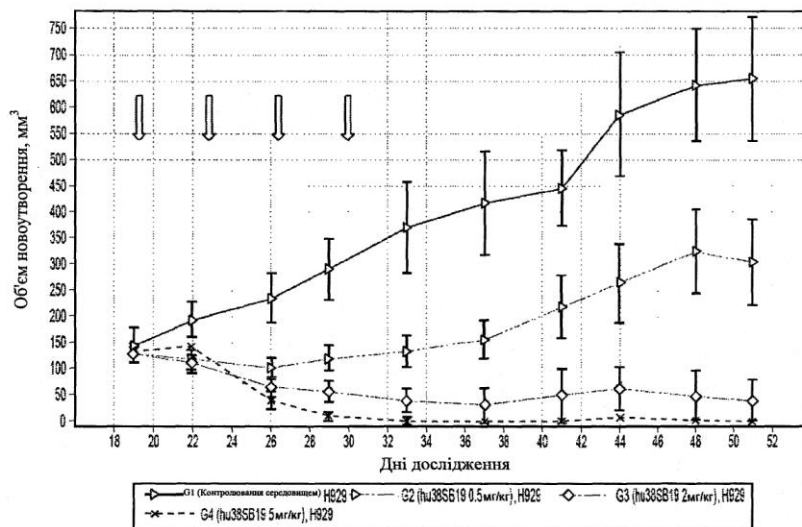
Фіг. 5В



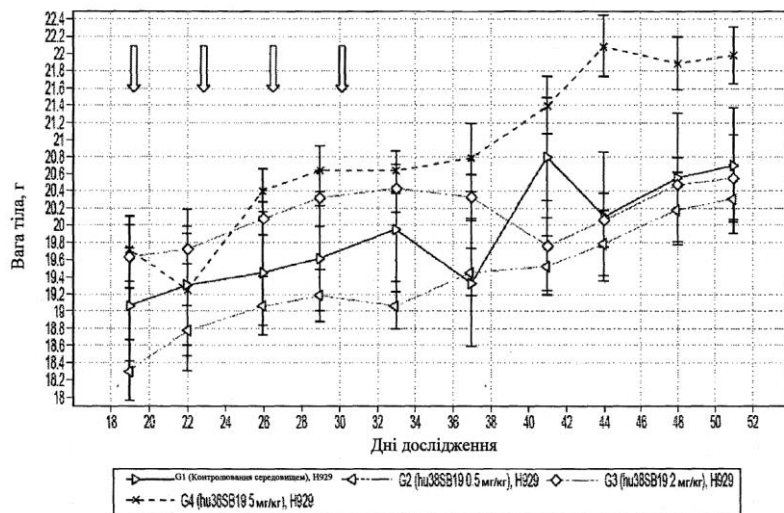
Фіг. 6А



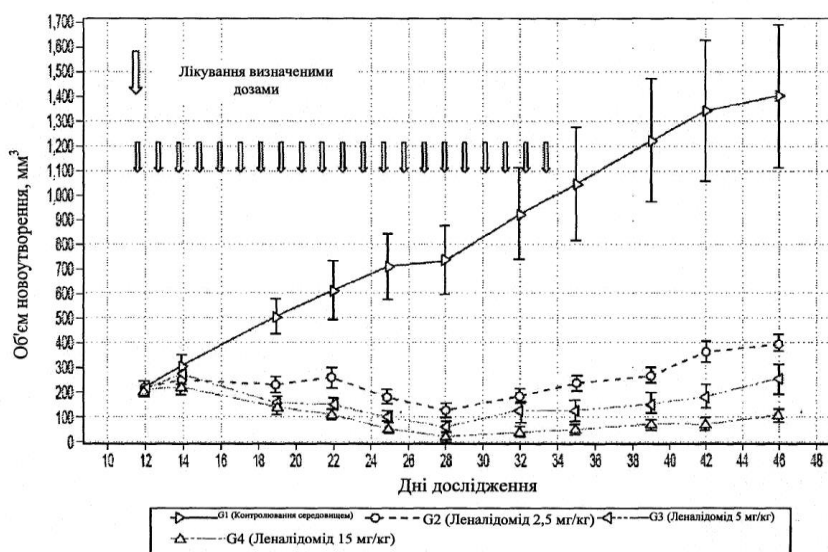
Фіг. 6В



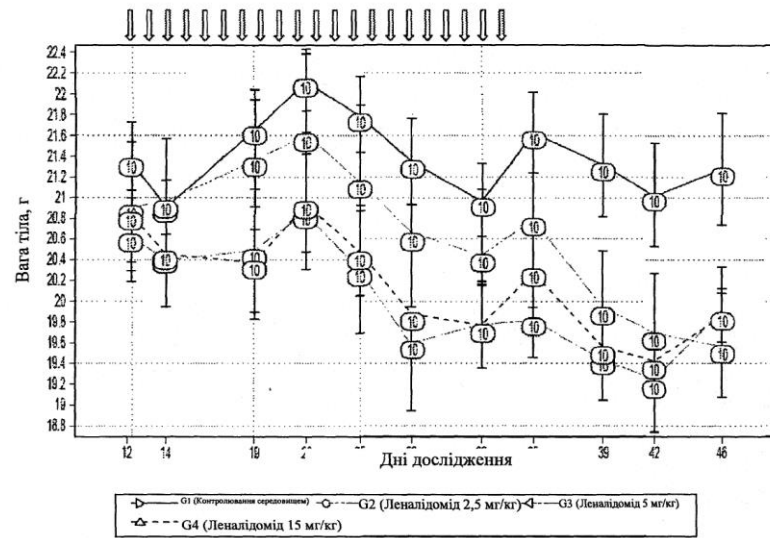
Фіг. 7А



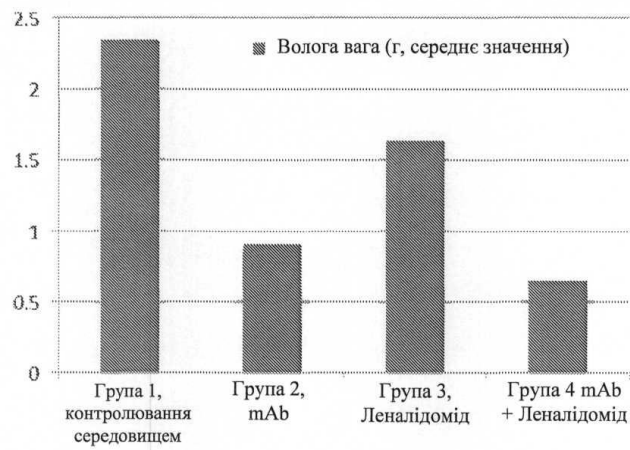
Фіг. 7В



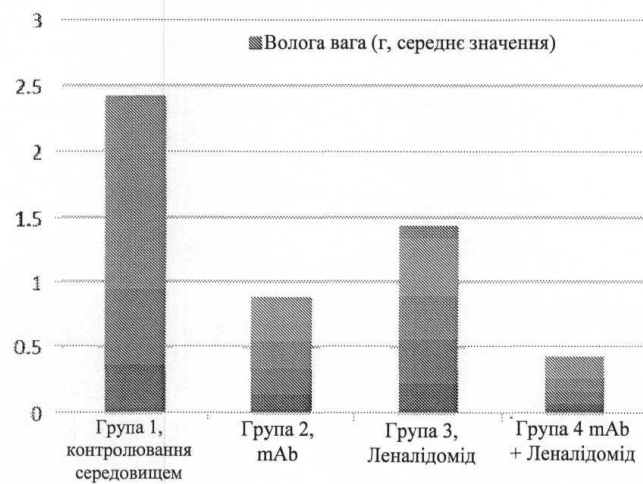
Фіг. 8А



Фіг. 8В

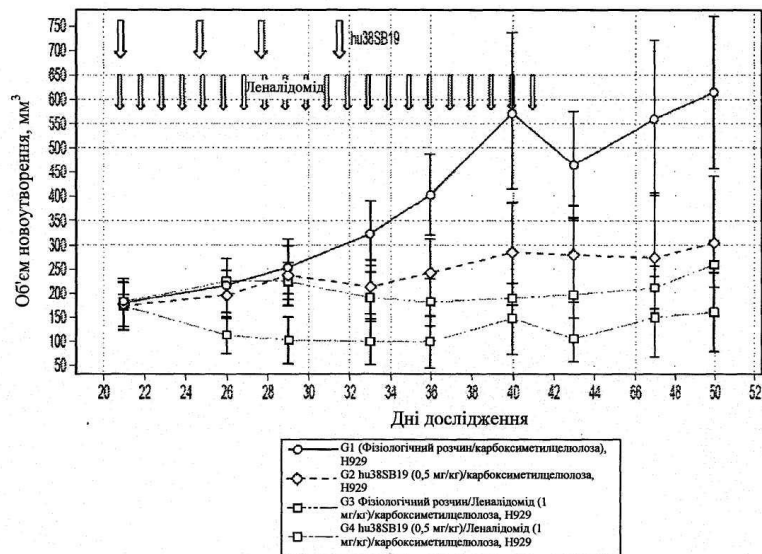


Фіг. 9А

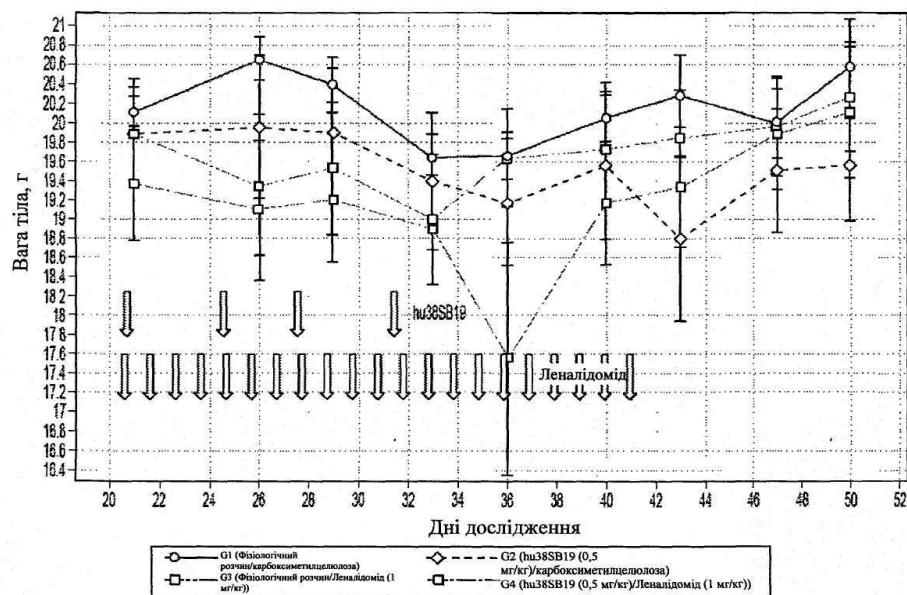


Фіг. 9В

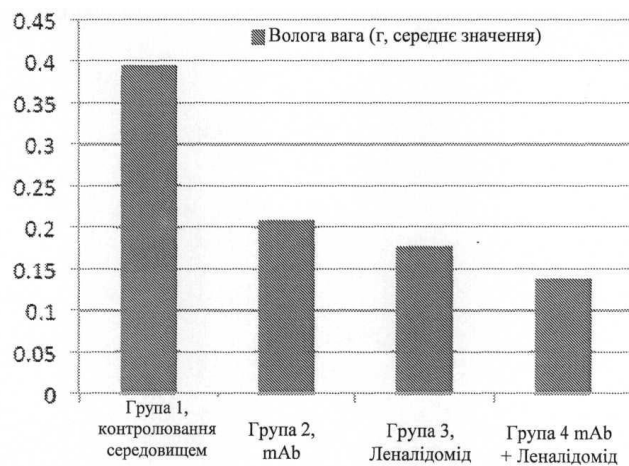




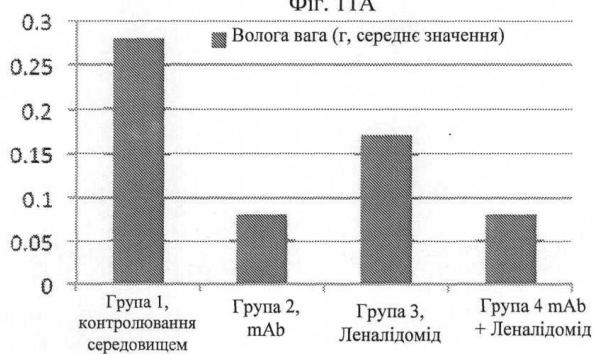
Фіг. 10А



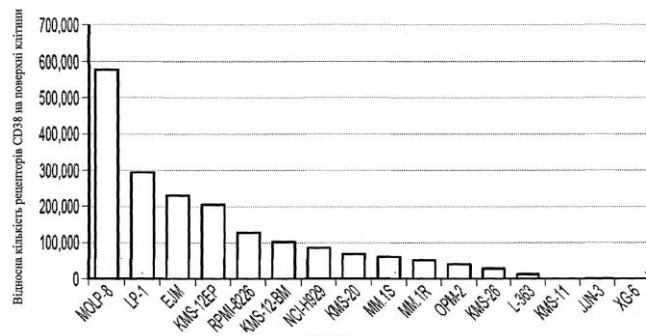
Фіг. 10В



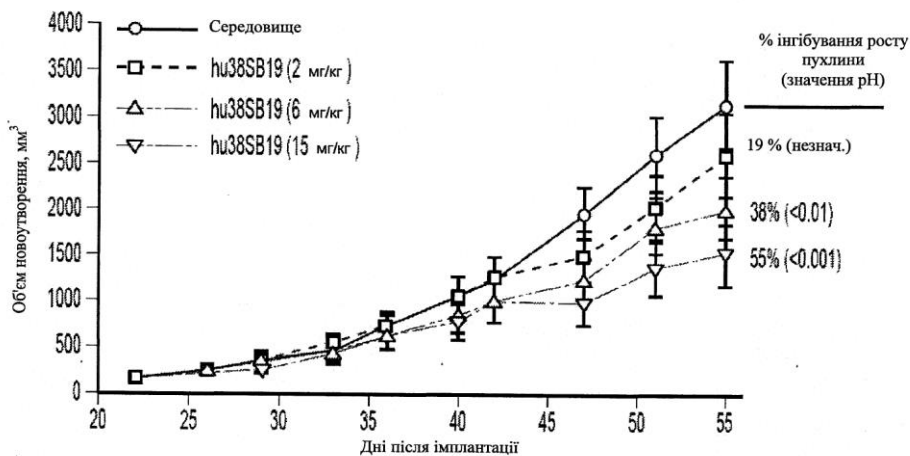
Фіг. 11А



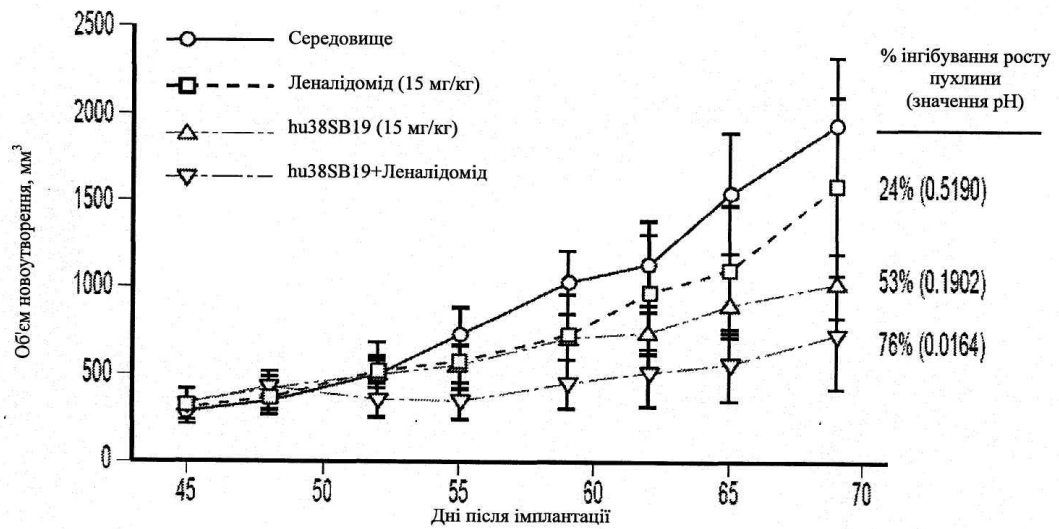
Фіг. 11В



Фіг. 12



Фіг. 13



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601