



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112170** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00

C07K 16/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 08680	(72) Винахідник(и): Декерт Джутта (US), Лежен Паскаль (FR), Мейо Мішель Ф (US), Парк Пітер Ю (US)
(22) Дата подання заявки: 08.12.2011	(73) Власник(и): САНОФІ, 54, rue la Boetie, F-75008 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10306395.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/061357 A1, 03.06.2010 WO 2010/061359 A1, 03.06.2010 WO 2008/047242 A2, 24.04.2008 WALSBY ELISABETH J ET AL, "The NF-KB Inhibitor LC-1 Has Single Agent Activity in Multiple Myeloma Cells and Synergizes with Bortezomib", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, (201006), vol. 9, no. 6, ISSN 1535-7163, PAGE 1574 - 1582
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.12.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.11.2013, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/072228, 08.12.2011	

(54) ПРОТИПУХЛИННА КОМБІНАЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АНТИТІЛО, ЯКЕ СПЕЦИФІЧНО РОЗПІЗНАЄ CD38, І БОРТЕЗОМІБ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить антитіло, яке специфічно розпізнає CD38, і бортезоміб.

UA 112170 C2

Даний винахід стосується комбінацій моноклональних антитіл, направлених проти CD38, і бортезомібу, які є терапевтично придатними при лікуванні неопластичних захворювань.

CD38 являє собою трансмембранний глікопротеїн II типу 45 кДа з довгим С-кінцевим позаклітинним доменом і коротким N-кінцевим цитоплазматичним доменом. Білок CD38 являє собою біфункціональний екзофермент, який може каталізувати конверсію NAD^+ в циклічну АДФ-рибозу (сADPR), а також гідролізувати сADPR до АДФ-рибози. Експресія CD38 підвищується, і він пов'язаний з багатьма гематопоетичними злоякісними новоутвореннями.

Моноклональні антитіла 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39, які специфічно розпізнають CD38, описані в заявці PCT WO2008/047242, повністю включеній в даний опис за допомогою посилання. Вказані антитіла до CD38 здатні знищувати CD38^+ клітини за допомогою трьох різних цитотоксичних механізмів: індукція апоптозу, антитілозалежна клітинна цитотоксичність (ADCC) і комплементзалежна цитотоксичність (CDC). Крім того, ці антитіла здатні безпосередньо індукувати апоптоз CD38^+ клітин, навіть за відсутності стромальних клітин або продукованих клітинами стромальних цитокінів.

Термін "антитіло" використовують в даному описі в самому широкому значенні, і воно конкретно включає моноклональні антитіла (включаючи непроцесовані моноклональні антитіла) будь-якого ізотипу, такого як IgG, IgM, IgA, IgD і IgE, поліклональні антитіла, поліспецифічні антитіла, химерні антитіла і фрагменти антитіл. Характерне антитіло IgG складається з двох ідентичних важких ланцюгів і двох ідентичних легких ланцюгів, які сполучені дисульфідними зв'язками. Кожний важкий і легкий ланцюг містить константну ділянку і варіабельну ділянку. Кожна варіабельна ділянка містить три сегменти, які називаються "ділянками, що визначають комплементарність" ("CDR") або "гіперваріабельними ділянками", які переважно відповідальні за зв'язування епітопу антигену. Як правило, їх позначають як CDR1, CDR2 і CDR3, нумеруючи послідовно від N-кінця. Найбільш висококонсервативні ділянки варіабельних ділянок поза CDR називаються "каркасними ділянками".

Як використовують в даному описі, " V_H " або " VH " стосується варіабельної ділянки важкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, включаючи важкий ланцюг Fv-, scFv-, dsFv-, Fab-, Fab'- або F(ab')₂-фрагмента. Посилання на " V_L " або " VL " стосується варіабельної ділянки легкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, включаючи легкий ланцюг Fv-, scFv-, dsFv-, Fab-, Fab'- або F(ab')₂-фрагмента.

Антитіло 38SB13 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:50, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:38, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:1, 2 і 3, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:4, 5 і 6.

Антитіло 38SB18 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:52, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:40, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:7, 8 і 9, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:10, 11 і 12.

Антитіло 38SB19 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO 54, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:42, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:13, 14 (або 81) і 15, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:16, 17 і 18.

Антитіло 38SB30 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:56, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:44, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:19, 20 і 21, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:22, 23 і 24.

Антитіло 38SB31 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:58, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:46, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:25, 26 і 27, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:28, 29 і 30.

Антитіло 38SB39 містить щонайменше один важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:60, і щонайменше один легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:48, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:31, 32 і 33, і вказаний легкий ланцюг містить три послідовні CDR, що містять амінокислотні послідовності, які складаються з SEQ ID NO:34, 35 і 36.

Гібридомні клітинні лінії, що продукують 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 антитіла миші до CD38 були депонованими в Американській колекції типових культур (10801 University Bid, Manassas, VA, 20110-2209, USA), 21 червня 2006 року, під реєстраційними номерами PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 і PTA-7671 відповідно (як описано в WO2008/047242, повністю включений в даний опис за допомогою посилання).

Термін "гуманізоване антитіло", як використовують в даному описі, стосується химерного антитіла, яке містить мінімальну послідовність, що виділяється з імуноглобуліну, що не належить людині. Метою гуманізації є зниження імуногенності ксеногенного антитіла, такого як антитіло миші, для введення людині, при цьому зберігаючи повну антигенну афінність зв'язування і специфічність антитіла. Гуманізовані антитіла або антитіла, адаптовані для невідторгнення іншими ссавцями, можна отримувати декількома способами, такими як зміна поверхні і трансплантація CDR. Як використовують в даному описі, спосіб зміни поверхні використовують в поєднанні з молекулярним моделюванням, статистичним аналізом і мутагенезом для зміни поверхонь не CDR варіабельних ділянок антитіла для доведення до схожості з поверхнями, відомих антитіл хазяїна-мішені. Спосіб трансплантації CDR включає заміщення ділянок, що визначають комплементарність, наприклад, антитіла миші, в каркасному домені людини, наприклад, див. WO 92/22653, повністю включену в даний опис за допомогою посилання. Гуманізовані химерні антитіла можуть містити константні ділянки і варіабельні ділянки, відмінні від ділянок, що визначають комплементарність (CDR), що виділяються по суті або виключно з відповідних ділянок антитіла людини, і CDR, що виділяються по суті або виключно у ссавця, що не є людиною.

Стратегії і способи зміни поверхні антитіл і інші способи зниження імуногенності антитіл у різного хазяїна, описані в патенті США 5639641, який, таким чином, повністю включений за допомогою посилання. Антитіла можна гуманізувати різними іншими способами, включаючи трансплантацію CDR (EP 0239400, WO 91/09967, патенти США №№ 5530101 і 5585089), заміну поверхневих амінокислот або зміну поверхні (EP 0592106, EP 0519596, 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, повністю включені в даний опис за допомогою посилання), перестановку ланцюгів (патент США № 5565332, повністю включений в даний опис за допомогою посилання) і визначення залишків конформаційної рухливості (PCT/US2008/074381, повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Антитіла людини можна отримувати різними відомими в даній галузі способами, включаючи способи фагового дисплея. Див. також патенти США №№ 4444887, 4716111, 5545806 і 5814318, і публікації міжнародних патентних заявок номера WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 і WO 91/10741 (вказані посилання повністю включені за допомогою посилання).

Антитіла до CD38 фармацевтичної комбінації за даним винаходом являють собою гуманізовані антитіла, які розпізнають CD38 і знищують CD38⁺ клітини шляхом апоптозу, ADCC і CDC. У додатковому варіанті здійснення гуманізовані антитіла за винаходом здатні знищувати вказані CD38⁺ клітини шляхом апоптозу навіть за відсутності стромальних клітин або продукованих клітинами строми цитокінів.

Один з варіантів здійснення такого гуманізованого антитіла являє собою гуманізоване антитіло 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 або 38SB39 або їх зв'язуючий епітоп фрагмент.

CDR антитіл 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 визначають моделюванням і теоретично розраховують їх молекулярні структури. Таким чином, в одному з варіантів здійснення даний винахід стосується гуманізованих антитіл або їх зв'язуючого епітоп фрагмента, що містить одну або більше CDR, що містять амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 і 81. В одному з варіантів здійснення наданий гуманізований варіант 38SB13, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:1, 2, і 3, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають

комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:4, 5 і 6. В іншому варіанті здійснення наданий гуманізований варіант 38SB18, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:7, 8 і 9, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:10, 11 і 12. В іншому варіанті здійснення наданий гуманізований варіант 38SB19, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:13, 14 (або 81) і 15, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:16, 17 і 18. В іншому варіанті здійснення наданий гуманізований варіант 38SB30, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:19, 20 і 21, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:22, 23 і 24. В іншому варіанті здійснення наданий гуманізований варіант 38SB31, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:25, 26 і 27, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:28, 29 і 30. В іншому варіанті здійснення наданий гуманізований варіант 38SB39, який містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:31, 32 і 33, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні ділянки, що визначають комплементарність, які містять амінокислотні послідовності, надані SEQ ID NO:34, 35 і 36.

В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується гуманізованих антитіл або їх фрагментів, які містять V_H , що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи з SEQ ID NO:66 і 72. В одному з варіантів здійснення надане гуманізоване антитіло 38SB19, яке містить V_H , що містить амінокислотну послідовність, надану SEQ ID NO:66. В іншому варіанті здійснення надане гуманізоване антитіло 38SB31, яке містить V_H , що містить амінокислотну послідовність, надану SEQ ID NO:72.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується гуманізованих антитіл або їх фрагментів, які містять V_L , що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи з SEQ ID NO:62, 64, 68 і 70. В одному з варіантів здійснення надане гуманізоване антитіло 38SB19, яке містить V_L , що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи з SEQ ID NO:62 і 64. В іншому варіанті здійснення надане гуманізоване антитіло 38SB31, яке містить V_L , що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи з SEQ ID NO: 68 і 70.

Показано, що кожний з гуманізованих варіантів антитіл 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 і 38SB39 є особливо ефективним як протиракові засоби, їх отримання, фізичні властивості і сприятливі фармакологічні властивості описані в WO 2008/047242, яка повністю включена в даний опис за допомогою посилання. В основному, дози, що застосовуються для лікування індивідуума, що є людиною, які залежать від чинників, характерних для індивідуума, що підлягає лікуванню, знаходяться в діапазоні від 1 до 150 мг/кг, від 10 до 100 мг/кг або від 50 до 100 мг/кг при пероральному введенні або від 1 до 150 мг/кг, від 10 до 100 мг/кг або від 50 до 100 мг/кг при внутрішньовенному введенні.

Бортезоміб являє собою дипептид боронової кислоти ((1R)-3-метил-1-((2S)-3-феніл-2-((піразин-2-ілкарбоніл)аміно)пропаноїл)аміно)бутил]боронова кислота, торгове найменування: Velcade™) з протипухлинною дією (Richardson et al., N. Engl. J. Med., 352:2487-2498, 2005). Бортезоміб являє собою високоспецифічний зворотний інгібітор 26S-протеасоми. У нормальних клітинах протеасома регулює експресію і функцію білків за допомогою деградації убіквітинізованих білків, крім того, вона залучена в елімінацію неправильно згорнутих білків. Механізм дії бортезомібу включає стабілізацію NF- κ B, p21, p27, p53, Bid і Bax, інгібування активації кавеоліну-1 і активацію JNK, а також реакцію на стрес ендоплазматичного ретикулума (Boccadoro et al., Cancer Cell Int., 5(1): 18, 2005). Незважаючи на те, що найвірогідніше залучені багато які механізми, інгібування протеасоми, таким чином, може забезпечувати активацію загибелі клітин, що програмується в неопластичних клітинах в залежності від придушення проапоптотичних шляхів. Зокрема, засіб інгібує ядерний фактор (NF)- κ B, таким чином,

перешкоджаючи опосередкованій NF-каппаВ виживаності клітин, зростанню пухлини і ангиогенезу. Таким чином, бортезоміб застосовують для лікування множинної мієломи і лімфоми мантийних клітин. Бортезоміб, як правило, вводять внутрішньовенно.

У цей час виявлено і для даного винаходу, що ефективність гуманізованих антитіл до CD38 можна значно поліпшувати при їх введенні в комбінації щонайменше з однією речовиною, яка є терапевтично придатною в лікуванні типів раку і має механізм, ідентичний або відмінний від механізму гуманізованих антитіл до CD38, і яка обмежена в даному винаході бортезомібом.

Крім того, що активність залежить від використовуваної дози, можна використати більш низькі дози і збільшувати активність, в той же час знижуючи токсичність явищ. Поліпшену ефективність комбінації за винаходом можна продемонструвати визначенням терапевтичного синергізму. Комбінація виявляє терапевтичний синергізм, якщо вона терапевтично перевершує найкращий засіб дослідження, що застосовується окремо в його максимально переносимій дозі або в його найбільш високій дозі, що тестується, при якій не отримують токсичність у видів тварин.

Цю ефективність можна кількісно оцінювати, наприклад, за допомогою \log_{10} загибелі клітин, який визначають за наступною формулою:

$$\log_{10} \text{ загибелі клітин} = T - C (\text{доба}) / 3,32 \times T_d$$

в якій T-C являє собою затримку росту пухлини, яка є середнім часом в добах для пухлин групи, що отримувала лікування, (T) і пухлин контрольної групи (C) до досягнення попереднього визначеного значення (1 г, наприклад), і T_d являє собою час в добах, необхідний для подвоєння об'єму пухлини у контрольних тварин [T.H. Corbett et al., Cancer, 40:2660-2680 (1977), F.M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B., Methods in Cancer Research, 17:3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)]. Вважають, що продукт є активним, якщо \log_{10} загибелі клітин є більшим або дорівнює 0,7. Вважають, що продукт є дуже активним, якщо \log_{10} загибелі клітин є більшим або дорівнює 2,8.

Комбінація виявляє терапевтичний синергізм, коли \log_{10} загибелі клітин є більшим значення \log_{10} загибелі клітин найкращого компонента, що вводиться окремо в його максимально переносимій дозі або в його найбільш високій дозі, що тестується.

Ефективність комбінацій відносно солідних пухлин можна визначати експериментально наведеним нижче способом.

Тваринам, як правило, мишам, що піддаються експерименту, підшкірно трансплантують з однієї сторони або з двох сторін пухлинні клітини або фрагмент на 0 добу. Тварин, що несуть пухлини, у випадковому порядку розподіляли по групах в залежності від розміру їх пухлини до піддавання різним видам лікування і контролю. Хіміотерапію починають, коли пухлини досягають попереднього визначеного розміру після трансплантації в залежності від типу пухлини, і спостерігають тварин кожну добу. Різні групи тварин зважують щодобово під час лікування доти, поки, не отримують максимальну втрату маси, і настає подальше повне відновлення маси. Потім групи зважують один раз або двічі на тиждень до закінчення випробування.

Пухлини вимірюють від 1 до 5 разів на тиждень в залежності від часу подвоєння об'єму пухлини доти, поки пухлина не досягає приблизно 750 мг, або доти, поки тварина не гине (якщо це відбувається до того, як пухлина досягне 750 мг). Тваринам проводять розтин відразу після евтаназії або загибелі.

Протипухлинну активність визначають відповідно до різних зареєстрованих параметрів.

Результати, що отримуються з комбінаціями hu38SB19 і бортезомібом, які застосовуються в їх оптимальних дозах, наведені в даному описі як приклади.

Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять комбінації за винаходом.

Компоненти, з яких складається комбінація, можна вводити одночасно, з невеликим інтервалом, окремо або тривало протягом певного періоду часу так, щоб отримувати максимальну ефективність комбінації, де для кожного введення можна змінювати його тривалість від швидкого введення до безперервної перфузії.

Інтервал між щонайменше одним введенням антитіла, що специфічно розпізнає CD38, і щонайменше одним введенням бортезомібу становить приблизно 1 місяць або менше, або приблизно 2 тижні або менше, або приблизно 1 добу або менше.

Таким чином, з метою даного винаходу комбінації не обмежені тільки такими, які отримують фізичною асоціацією компонентів, а також такими, які дозволяють окреме введення, яке може бути одночасним або тривалим протягом певного періоду часу.

Композиції за винаходом переважно являють собою композиції, які можна вводити парентерально. Однак ці композиції можна вводити перорально, підшкірно або інтраперитонеально у випадку локальних регіональних терапій.

Композиції для парентерального введення, як правило, являють собою фармацевтично прийнятні стерильні розчини або суспензії, які необов'язково можна отримувати, як необхідно в момент використання. Для отримання неводних розчинів або суспензій можна використати природні рослинні олії, такі як оливкова олія, сезамова олія або рідкий вазелін, або ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Стерильні водні розчини можуть складатися з розчину продукту у воді. Водні розчини є придатними для внутрішньовенного введення, отриманий рН є відповідним чином підведеним, і розчин отримують ізотонічним, наприклад, з достатньою кількістю хлориду натрію або глюкози. Стерилізацію можна провести нагріванням або будь-яким іншим способом, який не надає негативної дії на композицію. Комбінації також можуть знаходитися в формі ліпосом або в формі асоціації з носіями, такими як циклодекстрини або поліетиленгліколи.

Композиції для перорального, підшкірного або інтраперитонеального введення переважно можуть являти собою водні суспензії або розчини.

У комбінаціях за винаходом, застосування компонентів яких може бути одночасним, окремим або тривалим протягом певного періоду часу, особливо переважно, щоб кількість гуманізованого антитіла до CD38 складала від 10 до 90% по масі комбінації, де можливо, що цей вміст варіює в залежності від природи асоційованої речовини, бажаної ефективності і від природи підлягаючого лікуванню раку.

Комбінації за винаходом є особливо придатними при лікуванні деяких типів раку, включаючи (але, не обмежуючись ними) наступні: карциному і аденокарциному, включаючи карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, голови і шиї, передміхурової залози, нирки, печінки, легені, яєчника, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози і шкіри, і включаючи плоскоклітинну карциному; гемопоетичні пухлини лімфоїдного походження, включаючи множинні мієломи, лейкоз, гострий і хронічний лімфоцитарний (або лімфоїдний) лейкоз, гострий і хронічний лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, неходжкінську лімфому (наприклад, Беркіта); гемопоетичні пухлини мієлоїдного походження, включаючи гострий і хронічний мієлогенні (мієлоїдні або мієлоцитарні) лейкоз і промієлоцитарний лейкоз, пухлини мезенхімального походження, включаючи фібросаркому, остеосаркому і рабдоміосаркому, пухлини центральної і периферичної нервової системи, включаючи астроцитому, нейробластому, гліому і шваноми, і інші пухлини, включаючи меланому, тератокарциному, пігментну ксеродерму, кератоакантому і семиному і інші типи раку, які ще визначають, в яких експресується CD38. Вони в основному є придатними для лікування лейкозу, лімфоми і типів раку, стійких до протиракових засобів, що широко використовуються, оскільки антитіла до CD38 за винаходом мають унікальний механізм дії.

В одному з варіантів здійснення протипухлинна ефективність комбінації становить приблизно 11-42% Т/С. Т/С(%) являє собою відношення середній об'єм пухлини тих, що отримували лікування/середній об'єм пухлини контролю×100.

В іншому варіанті здійснення протипухлинна ефективність комбінації становить приблизно 0-10% Т/С.

Таким чином, один з аспектів винаходу являє собою вказані вище комбінації для застосування при лікуванні раку. В іншому аспекті винахід також стосується застосування вказаних вище комбінацій для отримання лікарського засобу для лікування раку.

Інший варіант здійснення винаходу являє собою промисловий виріб, що містить:

а) пакувальний матеріал;

б) комбінацію антитіла, що специфічно розпізнає CD38, і щонайменше бортезомібу, де вказане антитіло здатне знищувати CD38⁺ клітини шляхом апоптозу, антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC) і

с) етикетку або вкладиш в упаковку, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, який вказує, що вказана їх комбінація є ефективною для лікування раку.

Приклад

У цьому прикладі продемонстрована ефективність *in vivo* комбінації антитіла до CD38/бортезомібу за винаходом відносно інгібування зростання пухлини.

Введення препарату, що тестується

Лікування hu38SB19 і бортезомібом починали після закінчення тридцяти чотирьох діб після інокуляції клітин, і дози розраховували на основі маси тіла окремих тварин, що визначається з останнього вимірювання, яке проводиться до дозування. Введення PBS і антитіла hu38SB19 проводили шляхом інтраперитонеальної (і/п) ін'єкції і бортезоміб, за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції в хвостову вену з використанням 1,0 мл шприца, оснащеного голкою 27 калібру, 1/2 дюйми.

Конкретний план дослідження

У самиць мишей СВ. 17 SCID ініціювали модель підшкірного ксенотрансплантату множинної мієломи NCI-H929 шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^7 клітин на мишу, суспендованих в 0,1 мл середовища для культивування, яке не містить сироватки.

Після закінчення тридцяти трьох діб після інокуляції пухлинних клітин шістдесят чотири миші у випадковому порядку розподіляли у 8 груп ($n=8$) по об'єму пухлини. Об'єми пухлин знаходилися в діапазоні від 86,7 до 355,2 ($(189,0 \pm 74,3)$, середнє значення \pm SD) мм^3 . Маса тіла мишей знаходилася в діапазоні від 17,2 до 22,4 ($(19,4 \pm 1,1)$, середнє значення \pm SD) грам. Мишей в кожній групі ідентифікували по отвору у вусі.

Групи, що отримували лікування, включали контроль PBS (200 мкл/миша/обробка), антитіло hu38SB19 (5,0 мг/кг/обробка), бортезоміб (1,0, 0,6 і 0,4 мг/кг/обробка) і групи трьох комбінацій з hu38SB19 (5,0 мг/кг/обробка) і бортезомібом (1,0, 0,6 і 0,4 мг/кг/обробка). PBS, hu38SB19 і бортезоміб вводили двічі на тиждень протягом одного тижня (34 і 37 діб сукупно для 2 видів лікування). Лікування починали на 34 добу після інокуляції пухлинних клітин.

Об'єми пухлин вимірювали від одного до двох разів на добу щотижня в трьох напрямках з використанням циркуля. Об'єм пухлини виражали в мм^3 (або мг) з використанням формули:

$$V = \text{довжина} \times \text{ширина} \times \text{висота} \times 1/2.$$

Масу тіла вимірювали двічі на тиждень як приблизний показник токсичності засобу, що тестується. Об'єм пухлини і масу тіла визначали і реєстрували за допомогою програмного забезпечення Labcat.

20 Результати

Протипухлинну активність антитіла hu38SB19 і бортезомібу окремо і в комбінації оцінювали у самиць мишей SCID, які несуть підшкірні ксенотрансплантати пухлини NCI-H929, моделі множинної мієломи людини.

Використали наступні кінцеві точки:

25 Токсичність визнавали при дозуванні лікарського засобу, що включає $\geq 20\%$ втрати маси тіла або $\geq 10\%$ загибелі.

Протипухлинну ефективність визначали, розраховуючи:

$T/C(\%) = \text{середній об'єм пухлини що отримували лікування} / \text{середню об'єм пухлини контролю} \times 100$,

30 де $T/C \leq 42\%$ є мінімальним рівнем протипухлинної активності. $T/C < 10\%$ розцінюють, як високий рівень протипухлинної активності;

$$\log_{10} \text{ загибелі клітин} = (T - C \text{ значення в добах}) / (3,32 \times T_d \text{ в добах}),$$

де T, C і T_d є такими, як визначено вище. Протипухлинну активність не визнавали для \log_{10} загибелі клітин $< 0,7$.

35 Ті, що вижили, з відсутністю пухлини (TFS): відповідає повній регресії нижче межі пальпації (63 мг) протягом всієї тривалості дослідження (> 100 діб після останнього лікування). Терапевтичний синергізм: комбінація має терапевтичний синергізм, якщо вона є більш активною, ніж найкращий окремий засіб дослідження.

40 Антитіло Hu38SB19 окремо в дозі 5,0 мг/кг/ін'єкція має неістотну протипухлинну активність з % T/C 41% і \log_{10} загибелі клітин 0,5 (див. таблицю 1).

Аналогічно, бортезоміб окремо був неактивним в дозах 0,4 і 0,6 мг/кг/ін'єкція з T/C 45 і 75% і \log_{10} загибелі клітин 0,1 і 0,3 відповідно. Не спостерігали TFS при дозі 0,6 мг/кг/ін'єкція, тоді як окремих TFS отримували з дозою 0,4 мг/кг/ін'єкція. Тільки найбільш висока тестована доза бортезомібу (1,0 мг/кг/ін'єкція) була в деякій мірі активною з % T/C 15% і отриманням 2 TFS, однак \log_{10} загибелі клітин становив тільки 0,6.

45 З іншого боку, комбінація антитіла hu38SB19 (5,0 мг/кг/ін'єкція) і бортезомібу є активною навіть при більш низьких дозах. Фактично, коли hu38SB19 вводять в дозі 0,4 і 0,6 мг/кг/ін'єкція, % T/C становить 8,7 і 11% відповідно. В обох випадках \log_{10} загибелі клітин становив приблизно 1 (0,9 і 1,5 відповідно), і 3 TFS з 8 мишей, що отримуються з комбінаціями.

50 Таким чином, для комбінації антитіла hu38SB19 (5 мг/кг/ін'єкція) і бортезомібу (0,4, 0,6 і 1,0 мг/кг/ін'єкція) показана більш висока активність в порівнянні з окремим найкращим засобом дослідження (бортезомібом).

Автори роблять висновок, що для комбінації антитіла hu38SB19 і бортезомібу показаний терапевтичний синергізм.

55

Таблиця 1

Комбінація Hu38SB19 і бортезомібу проти множинної мієломи NCI-H929, імплантованої мишам SCID									
Засіб, шлях введення	Дозування в мг/кг/ін'єкція (загальна доза)	План в добах	Середня втрата маси тіла в % на мишу при максимальному зниженні (добі максимального зниження)	Час, за який середня пухлина досягає 750 мг в добах	% T/C	T-C в добах	log загибелі клітин	TFS на добу 176	Коментарі
PBS			*	62					
Hu38SB19, і/п	5 (10)	34,37	*	92	41	30	0,5	2/8	Несуттєво активний
	1,0 (2,0)	34,37	7,0 (C36)	99	15	37	0,6	2/8	Активний
Бортезоміб, в/в	0,6 (1,2)	34,37	0,6 (C40)	80	45	18	0,3	0/8	Неактивний
	0,4 (0,8)	34,37	0,8 (C36)	69	74	7	0,1	1/8	Неактивний
Hu38SB19, і/п і бортезоміб, в/в	5 (10) і 1,0 (2,0)	34,37	7,5 (C36)	142	0	80	1,2	6/8	Високо-активний
	5 (10) і 0,6 (1,2)	34,37	2,0 (C40)	156	11	94	1,5	3/8	Активний
	5 (10) і 0,4 (0,8)	34,37	4,7 (C40)	122	8,7	60	0,9	3/8	Високо-активний

5 Пухлинні клітини NCI-H929, що імплантуються підшкірно $1,0 \times 10^7$ клітин/миша. Час подвоєння об'єму пухлини= 19,5 діб. Середній розмір пухлини на початку терапії=153-201 мг, T-C = затримка зростання пухлини, TFS = ті, що вижили, з відсутністю пухлини. Склади: hu38SB19=фосфатно-сольовий буфер без Ca^{2+} і Mg^{2+} , pH 7,4, бортезоміб=5% глюкоза у воді.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> ПРОТИПУХЛИННІ КОМБІНАЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ АНТИТІЛА, ЯКІ СПЕЦИФІЧНО РОЗПІЗНАЮТЬ CD38, І БОРТЕЗОМІВ

<130> FR2010-069 PCT

<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> Білок

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 7

<211> 5

<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> Білок

<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> Білок

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10

<211> 15

<212> Білок

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

gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg 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> Білок
<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                               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> Бiлок
 <213> Mus sp.

```

<400> 40

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1                               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	
<210>	41			
<211>	324			
<212>	ДНК			
<213>	Mus sp.			
<220>				
<221>	CDS			
<222>	(1)..(324)			
<400>	41			
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				
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt				96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val				
20 25 30				
gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att				144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile				
35 40 45				
tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc				192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly				
50 55 60				
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct				240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala				
65 70 75 80				
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac				288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro 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>	42			
<211>	108			
<212>	Білок			
<213>	Mus sp.			
<400>	42			
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly				
1 5 10 15				
Asp Arg 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 Lys 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 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> ДНК
<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> Бiлoк
 <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> ДHK
 <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> ДНК
<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 357
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> ДНК
<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> Бинок

<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 Gly Thr Lys Leu 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> Білок
<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 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 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 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
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 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> 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 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> Билок
<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> змішені основи визначені, як вказано нижче: 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> змішені основи визначені, як вказано нижче: 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> змішені основи визначені, як вказано нижче: 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> Штучна

<220>
<223> гуманізоване

<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. Фармацевтична комбінація, що містить антитіло, яке специфічно розпізнає CD38, і щонайменше бортезоміб, де вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні гіперваріабельні ділянки, що містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 13, 14 (або 81) і 15, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні гіперваріабельні ділянки, що містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 16, 17 і 18.
- 10 2. Комбінація за п. 1, де вказане антитіло являє собою химерне або гуманізоване антитіло.
3. Комбінація за будь-яким з пп. 1-2, де вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 66, і де вказаний легкий ланцюг містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 62 або 64.
- 15 4. Фармацевтична комбінація, що містить антитіло, яке специфічно розпізнає CD38, і щонайменше бортезоміб, де вказане антитіло складається з легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 62, і важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 66.
- 20 5. Комбінація за будь-яким одним з пп. 1-4 для застосування в лікуванні раку, де протипухлинна ефективність комбінації складає від приблизно 11 до приблизно 42 % Т/С.
6. Комбінація за будь-яким одним з пп. 1-4 для застосування в лікуванні раку, де протипухлинна ефективність комбінації складає від приблизно 0 до приблизно 10 % Т/С.
7. Фармацевтична комбінація за будь-яким одним з пп. 1-4 для застосування в лікуванні раку.
- 25 8. Комбінація за п. 7, де вказане антитіло являє собою химерне або гуманізоване антитіло.
9. Комбінація за пп. 7-8, де антитіло, що специфічно розпізнає CD38, і бортезоміб вводять окремо.

10. Комбінація за пп. 7-8, де антитіло, що специфічно розпізнає CD38, і бортезоміб вводять з невеликим інтервалом.

11. Комбінація за пп. 7-8, де введення антитіла, що специфічно розпізнає CD38, і бортезомібу є тривалим протягом певного періоду часу так, щоб отримувати максимальну ефективність комбінації.

12. Промисловий виріб, що містить:

а) пакувальний матеріал,

б) комбінацію антитіла, що специфічно розпізнає CD38, і щонайменше бортезомібу, де вказане антитіло містить щонайменше один важкий ланцюг і щонайменше один легкий ланцюг, де вказаний важкий ланцюг містить три послідовні гіперваріабельні ділянки, що містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 13, 14 (або 81) і 15, і де вказаний легкий ланцюг містить три послідовні гіперваріабельні ділянки, що містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 16, 17 і 18; і

с) етикетку або вкладиш в упаковку, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, які вказують, що вказана їх комбінація є ефективною для лікування раку.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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