



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2247620 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 51/10 (2006.01)**  
**A61K 31/537 (2006.01)**  
**A61K 38/05 (2006.01)**  
**A61K 39/00 (2006.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61K 47/48 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**C12N 15/13 (2006.01)**  
**G01N 33/574 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2016.10.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2016.05.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 09707473.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2009.01.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2010.11.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (30) | Priority                                                                   | 2008.01.31, US, 25137 P<br>2008.02.29, US, 32790 P<br>2008.05.20, US, 54709 P<br>2008.07.15, US, 173465<br>2008.07.15, WO, PCT/US08/070088                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | AL BA RS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (73) | Proprietor                                                                 | Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, US-USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (72) | Inventor                                                                   | CHEN, Yvonne, 222 8th Avenue 320, San MateoCalifornia 94401, US-USA<br>DENNIS, Mark, 120 Plymouth Avenue, San CarlosCalifornia 94070, US-USA<br>DORNAN, David, 1058 Shoreline Drive, San MateoCalifornia 94404, US-USA<br>ELKINS, Kristi, 524 Maple Avenue, South San FranciscoCalifornia 94080, US-USA<br>JUNUTULA, Jagath, Reddy, 34391 Tupelo Street, FremontCalifornia 94555, US-<br>USA<br>POLSON, Andrew, 281 Berkeley Way, San FranciscoCalifornia 94131, US-USA<br>ZHENG, Bing, 156 Montelena Court, Mountain ViewCalifornia 94040, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>ANTI-CD79B ANTIBODIES AND IMMUNOCONJUGATES AND METHODS OF USE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A-01/31065, WO-A-01/71005, WO-A-2005/117986, WO-A1-2009/012256, WO-A1-2009/012268,<br>WO-A2-2006/034488<br>POLSON ANDREW G ET AL: "Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin<br>lymphoma." 15 July 2007 (2007-07-15), BLOOD 15 JUL 2007, VOL. 110, NR. 2, PAGE(S) 616 - 623 ,<br>XP002503252 ISSN: 0006-4971 MAterial and methods "antibodies"<br>OKAZAKI M ET AL: "Three new monoclonal antibodies that define a unique antigen associated with<br>prolymphocytic leukemia/non-Hodgkin's lymphoma and are effectively internalized after binding to the cell<br>surface antigen." 1 January 1993 (1993-01-01), BLOOD 1 JAN 1993, VOL. 81, NR. 1, PAGE(S) 84 - 94 ,<br>XP002503759 ISSN: 0006-4971 cited in the application the whole document |

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav**

1. Cysteinkonstruert anti-CD79b-antistoff omfattende én eller flere frie cysteinaminosyrer

5 hvori antistoffet omfatter sekvensen VTVSSCSTKGP som inkluderer en fri cysteinrest ved posisjon 114 til tungkjeden, eller sekvensen GLSSPCTKSFN som inkluderer en fri cysteinrest ved posisjon 205 til lettkjeden, hvori nummereringen er i følge Kabat-nummereringskonvensjon, og hvori anti-CD79b-antistoffet omfatter:

- 10 a. et tungkjede variabelt domene omfattende HVR1-H1, HVR-H2 og HVR-H3 ifølge SEQ ID NO: 202-204 og et lettkjede variabelt domene omfattende HVR-L1, HVR-L2 og HVR-L3 ifølge SEQ ID NO: 194-196; eller
- b. et tungkjede variabelt domene omfattende HVR1-H1, HVR-H2 og HVR-H3 ifølge SEQ ID NO: 164-166 og et lettkjede variabelt domene omfattende HVR-L1, HVR-L2 og HVR-L3 ifølge SEQ ID NO: 156-158; eller
- 15 c. et tungkjede variabelt domene omfattende HVR1-H1, HVR-H2 og HVR-H3 ifølge SEQ ID NO: 183-185 og et lettkjede variabelt domene omfattende HVR-L1, HVR-L2 og HVR-L3 ifølge SEQ ID NO: 175-177; eller
- d. et tungkjede variabelt domene omfattende HVR1-H1, HVR-H2 og HVR-H3 ifølge SEQ ID NO: 221-223 og et lettkjede variabelt domene omfattende HVR-L1, HVR-L2 og HVR-L3 ifølge SEQ ID NO: 213-215.
- 20

2. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter sekvensen VTVSSCSTKGP som inkluderer et fritt cystein ved posisjon 114 til tungkjeden.

25

3. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter sekvensen GLSSPCTKSFN som inkluderer et fritt cystein ved posisjon 205 til lettkjeden.

30

4. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori lettkjedens variable domene omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 207, og tungkjedens variable domene omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 208.

35 5. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en lettkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 233 og en tungkjede omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 232.

6. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet ytterligere omfatter en fri cysteinaminosyrerest lokalisert ved én eller flere posisjoner valgt fra 5, 23, 84 og 112 av tungkjeden ifølge Kabat-nummereringskonvensjonen eller 120, 282, 375 og 400 av tungkjeden ifølge krav EU-nummereringskonvensjonen.
7. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 6, hvori antistoffet ytterligere omfatter én eller flere av:
- SEQ ID NO: 251 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 5 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 252 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 23 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 253 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 84 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 254 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 112 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 256 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 116 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 257 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 278 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 258 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 371 av tungkjeden;
  - SEQ ID NO: 259 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 396 av tungkjeden;
- hvori nummereringen er ifølge Kabat-nummereringskonvensjonen.
8. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet ytterligere omfatter en fri cysteinaminosyrerest lokalisert ved én eller flere posisjoner valgt fra 15, 110, 114, 121, 127 og 168 av lettkjeden ifølge Kabat-nummereringskonvensjonen.
9. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 8, hvori antistoffet ytterligere omfatter én eller flere av:
- SEQ ID NO: 278 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 15 av lettkjeden;
  - SEQ ID NO: 279 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 110 av lettkjeden;
  - SEQ ID NO: 280 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 114 av lettkjeden;
  - SEQ ID NO: 281 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 121 av lettkjeden;
  - SEQ ID NO: 282 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 127 av lettkjeden;
  - SEQ ID NO: 283 inkludert en fri cysteinrest ved posisjon 168 av lettkjeden;
- hvori nummereringen er ifølge Kabat-nummereringskonvensjonen.
10. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende å erstatte én eller flere aminosyrerester av et moderanti-CD79b-antistoff med cystein, og hvori

moderantistoffet omfatter en tungkjedesequens valgt fra: SEQ ID NO: 308, 304, 306 og 310

og/eller

en lettkjedesequens valgt fra: SEQ ID NO: 307, 303, 305 og 309.

5

11. Polynukleotid som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

12. Vektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 11.

10

13. Vertscelle omfattende vektoren ifølge krav 12.

14. Vertscellen ifølge krav 13, hvori vertscellen er en prokaryotisk vertscelle.

15

15. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori antistoffet er kovalent festet gjennom den ene eller de flere frie cysteinaminosyre til en merkedel eller et fast underlag.

20

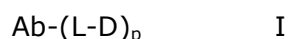
16. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori antistoffet er kovalent festet gjennom den ene eller de flere frie cysteinaminosyre til et veksthemmende middel eller et cytotoxisk middel, hvorved et antistofflegemiddelkonjugatet dannes.

25

17. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori antistoffet er kovalent festet til en legemiddeldel, hvorved antistofflegemiddelkonjugatet dannes.

30

18. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 17 omfattende et cysteinkonstruert anti-CD79b-antistoff (Ab) og en legemiddeldel (D), hvori det cysteinkonstruerte anti-CD79B-antistoffet er festet gjennom én eller flere frie cysteinaminosyrer ved hjelp av en linker (L) til D; der forbindelsen har formelen I:



35

hvori p er 1, 3, 4 eller foretrukket 2.

19. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 18, hvori L er



5 der:

A er en strekkenhet som er kovalent festet til en cysteintiol til det cysteinkonstruerte antistoffet (Ab);

a er 0 eller 1;

hver W er uavhengig en aminosyreenhet;

10 w er et heltall som spanner fra 0 til 12;

Y er en spacerenhet som er kovalent festet til legemiddeldelen; og

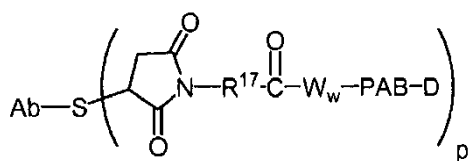
y er 0, 1 eller 2.

15 20. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori legemiddeldelen (D) er valgt fra gruppen bestående av et maytansinoid, et auristatin og et dolostatin.

20 21. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 18, hvori legemiddeldelen (D) er valgt fra gruppen bestående av et maytansinoid og et auristatin.

22. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 21, hvori antistofflegemiddelkonjugatet har formelen:

(a)



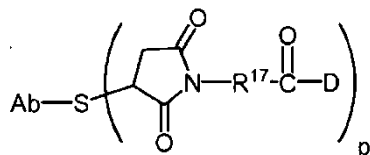
25

der PAB er para-aminobenzylkarbamoyl, og  $R^{17}$  er et divalent radikal valgt fra  $(CH_2)_r$ ,  $C_3$ - $C_8$  karbosykl,  $O-(CH_2)_r$  arylen,  $(CH_2)_r$ -arylen, -arylen- $(CH_2)_r$ ,  $(CH_2)_r$ - $(C_3$ - $C_8$  karbosykl),  $(C_3$ - $C_8$  karbosykl)- $(CH_2)_r$ ,  $C_3$ - $C_8$  heterosykl,  $(CH_2)_r$ - $(C_3$ - $C_8$  heterosykl),  $-(C_3$ - $C_8$  heterosykl)- $(CH_2)_r$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2)_r$ ,  $-(CH_2CH_2O)_r$ ,  $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ ,  $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$ ,  $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$  og  $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2)_r$ ; der  $R^b$  er H,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, fenyl eller benzyl; og r er uavhengig et heltall som spanner fra 1 til 10.

30

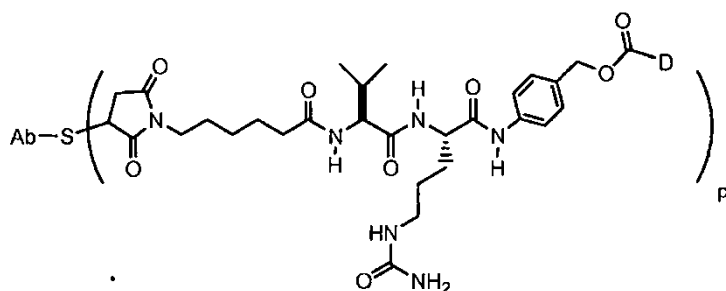
23. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 22, hvori  $W_w$  er valin-citrullin.

24. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 21, som har formelen:



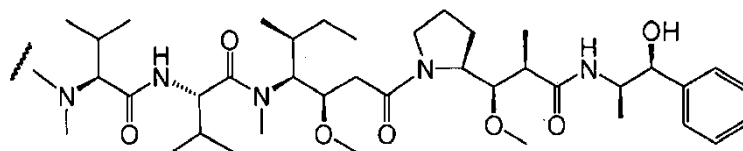
25. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 24, hvori R<sup>17</sup> er (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> eller (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

26. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 24, som har formelen:



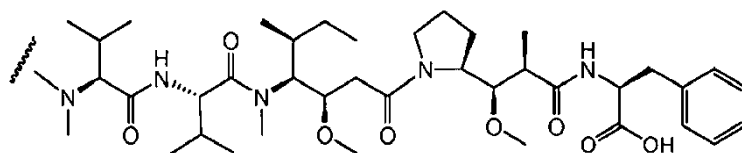
27. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 24, hvori L er SMCC, SPP, SPDB eller BMPEO.

28. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge krav 18, hvori D er enten MMAE, foretrukket med strukturen:



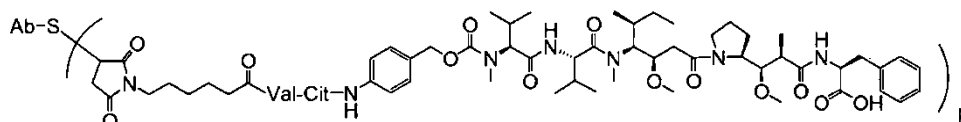
der den bølgede linjen angir festestedet til linkeren L;  
eller MMAF, foretrukket med strukturen:

6



der den bølgede linjen angir festestedet til linkeren L.

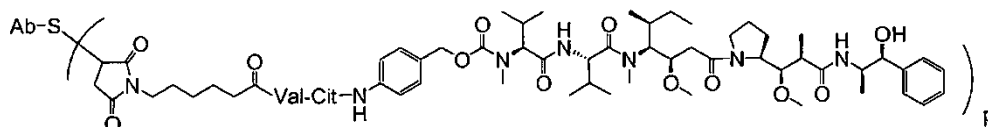
29. Antistofflegemiddelkonjugatforbindelse valgt fra strukturene:



5

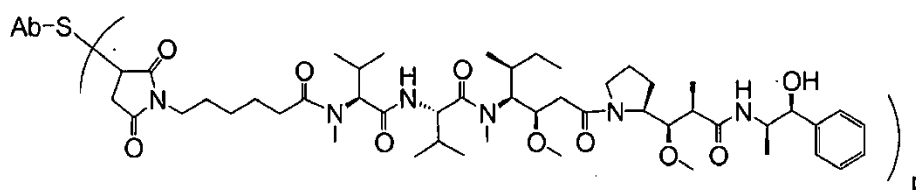
Ab-MC-vc-PAB-MMAF

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4;



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4;

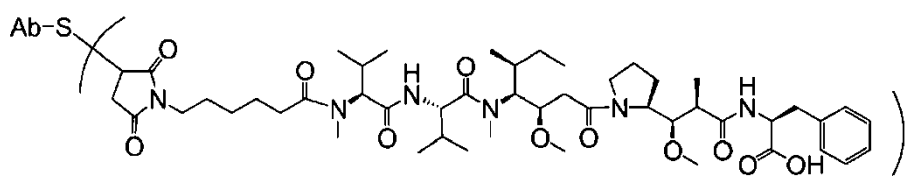


Ab-MC-MMAE

10

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4;

eller



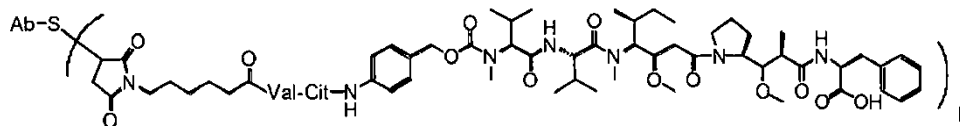
Ab-MC-MMAF

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4, og Ab er et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og hvor antistoffet er konjugert gjennom én eller flere frie cysteinaminsyrer.

15

30. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 29, omfattende

7



Ab-MC-vc-PAB-MMAF

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4; hvori antistoffet er et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og hvori antistoffet er konjugert gjennom én eller flere frie cysteinaminsyrer.

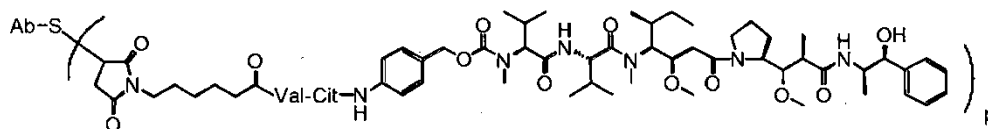
5

31. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 30, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 2.

32. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 31, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 3.

10

33. Antistofflegemiddelkonjugatforbindelsen ifølge krav 29 med strukturen



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

hvor Val er valin; Cit er citrullin; p er 1, 2, 3 eller 4; hvori antistoffet er et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og hvori antistoffet er konjugert gjennom én eller flere frie cysteinaminsyrer.

15

34. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 33, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 2.

20

35. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 33, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 3.

36. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge krav 33, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 4.

25

37. Antistofflegemiddelkonjugat ifølge krav 33, hvori antistoffet er et antistoff ifølge krav 5.

30

38. Det cysteinkonstruerte anti-CD79b-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller antistofflegemiddelkonjugatforbindelsen ifølge krav 16 til 37, hvori moderanti-CD79b-antistoffet er valgt fra et monoklonalt antistoff, et

bispesifikt antistoff, et kimært antistoff, et humant antistoff, et humanisert antistoff og et antistofffragment, foretrukket et Fab-fragment.

39. Antistofflegemiddelkonjugatet ifølge krav 29, hvori antistoffet er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende å erstatte én eller flere aminosyrerester av et moderanti-CD79b-antistoff med cystein, og hvori moderantistoffet omfatter:

i) et SEQ ID NO:307 og SEQ ID NO:308;

ii) et SEQ ID NO:303 og SEQ ID NO:304;

iii) et SEQ ID NO:305 og SEQ ID NO:306; eller

iv) et SEQ ID NO:309 og SEQ ID NO:310.

40 Farmasøytisk formulering omfattende det cysteinkonstruerte anti-CD79B-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller

antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 39 og en farmasøytisk formulering tynner, bærer eller eksipient og eventuelt også en terapeutisk effektiv mengde av et kjemoterapeutisk middel.

41. Fremgangsmåte for å bestemme tilstedeværelsen av et CD79b-protein i en prøve som antas å inneholde proteinet, der fremgangsmåten omfatter å eksponere prøven for et cysteinkonstruert anti-CD79b-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller 15 til 39 og å bestemme binding av antistoffet til CD79b-protein i prøven, hvori binding av antistoffet til proteinet angir tilstedeværelse av proteinet i prøven.

42. Fremgangsmåten ifølge krav 41, hvori antistoffet er kovalent festet til et merke valgt fra et fluorescent fargestoff, en radioisotop, biotin eller en metallkomplekserende ligand; eller hvori prøven omfatter en celle som antas å uttrykke CD79b-protein eller hvori cellen er en hematopoietisk kreftcelle.

43. Assay utført på en biologisk prøve for å detektere kreftceller, omfattende:  
(a) å eksponere celler for et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller 15 til 39; og  
(b) å detektere binding av antistoffet til cellene;  
hvori cellene foretrukket er hematopoietiske tumorceller.

44. Assayet ifølge krav 43, hvori detekteringen er kvantitativ.

45. Assayet ifølge krav 43, hvori detekterinen er kvalitativ.

5 46. Fremgangsmåte for å inhibere celleproliferasjon, omfattende å behandle tumorceller fra pattedyr ex vivo med en antistofflegemiddelkonjugatforbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 39, hvorved proliferasjonen av tumorcellene inhiberes, hvori tumorcellene fra pattedyr foretrukket er hematopoietiske tumorceller.

10 47. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, antistofflegemiddelkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 39 eller den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 40 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft, hvori kreften foretrukket er valgt fra gruppen bestående av lymfom, myelom, non-Hodgkins lymfom (NHL), diffust  
15 stort B-celle-lymfom, aggressivt NHL, indolent NHL, follikulært lymfom, residiverende aggressivt NHL, residiverende indolent NHL, refraktært NHL, refraktært indolent NHL, kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), lite lymfocytisk lymfom, leukemi, hårcelleleukemi (HCL), akutt lymfocytisk leukemi (ALL) og kappecellelymfom.

20 48. Antistoffet, antistofflegemiddelkonjugatet eller farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 47, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere et terapeutisk middel til pasienten i kombinasjon med antistofflegemiddelkonjugatforbindelsen.

25 49. Antistoffet, antistofflegemiddelkonjugatet eller den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 48, hvori det terapeutiske middelet er valgt fra gruppen bestående av tamoksifen, letrozol, eksemestan, anastrozol, irinotecan, cetuksimab, fulvestrant, vinorelbin, erlotinib, bevacizumab,  
30 vinkristine, imatinibmesylat, sorafenib, lapatinib eller trastuzumab, cisplatin, gemcitabin, metotreksat, vinblastin, karboplatin, paklitaksel, 5-fluorouracil, doksorubicin, bortezomib, melfalan, prednison eller docetaksel.

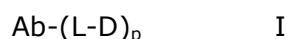
35 50. Antistoffet, antistofflegemiddelkonjugatet eller den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 48, hvori det terapeutiske middelet er et anti-CD20-antistoff.

51. Antistoffet, antistofflegemiddelkonjugatet eller den farmasøytiske formulering for anvendelse ifølge krav 49 eller 50, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere én eller flere av syklofosamid, hydroksydaunorubicin, adriamycin og doksorubincin.

5

52. Fremgangsmåte for å danne en antistofflegemiddelkonjugatforbindelse omfattende et cysteinkonstruert anti-CD79b-antistoff (Ab) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en auristatinlegemiddeldel (D), hvori det cysteinkonstruerte antistoffet er festet gjennom den ene eller de flere konstruerte cysteinaminosyrene av en linkerdel (L) til D; der forbindelsen har formelen I:

10



15

der p er 1, 2, 3 eller 4; der fremgangsmåten omfatter trinnene med:

(a) å reagere en konstruert cysteingruppe av det cysteinkonstruerte antistoffet med en linkerreagens for å danne antistofflinkermellomprodukt Ab-L; og  
(b) ved å reagere Ab-L med en aktivert legemiddeldel D; hvorved antistofflegemiddelkonjugatet dannes;

20

eller omfattende trinnene med:

(c) å reagere en nukleofil gruppe av en legemiddeldel med en linkerreagens for å danne et legemiddellinkermellomprodukt D-L; og  
(d) å reagere D-L en konstruert cysteingruppe av det cysteinkonstruerte antistoffet; hvorved antistofflegemiddelkonjugatet dannes;

25

hvori fremgangsmåte eventuelt omfatter trinnet med å uttrykke det cysteinkonstruerte antistoffet i kinesisk hamster-eggstokk- (CHO-)celler.

53. Fremgangsmåten ifølge krav 52, ytterligere omfattende trinnet med å behandle det uttrykte cysteinkonstruerte antistoffet med et reduksjonsmiddel, hvori reduksjonsmiddelet foretrukket er valgt fra TCEP og DTT.

30

54. Fremgangsmåten ifølge krav 53, ytterligere omfattende trinnet med å behandle det uttrykte cysteinkonstruerte antistoffet med et oksideringsmiddel etter at det er behandlet med reduksjonsmiddelet, hvori oksideringsmiddelet foretrukket er valgt fra kobbersulfat, dehydroaskorbinsyre og luft.

35