

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

2 609 658⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012131354, 20.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2010

Дата регистрации:
02.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.12.2009 US 61/288,535

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 02.02.2017 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.07.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/061347 (20.12.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/084750 (14.07.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГОКАРН Ятин Р. (US),
КАМЕРЦЕЛЛ Тимоти Дж. (US),
ЛИ Меган (US),
КРОМВЕЛЛ Мэри (US),
ЛЮ Хонг (US)

(73) Патентообладатель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006044908 A2, 27.04.2006. WO
2008150305 A1, 11.12.2008. RU 2365382 C2,
27.08.2009.

(54) СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ АНТИТЕЛО

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав для лечения ангиогенных заболеваний, содержащий антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере, pH 4,5-6,0, и поверхностью-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб.
2. Фармацевтический состав по п. 1, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 4,5-5,5.
3. Фармацевтический состав по п. 1, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 4,8-5,4.
4. Фармацевтический состав по п. 1, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2.
5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 25 мМ до приблизительно 250 мМ.
6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ.
7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 75 мМ до приблизительно 250 мМ.
8. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина

C2
8
5
5
6
0
9
6
2
U
R

R U
2 6 0 9 6 5 8
C 2

в буфере составляет от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 120 мМ до приблизительно 240 мМ.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет приблизительно 200 мМ.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где данное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

13. Фармацевтический состав по п. 12, где данный полисорбат представляет собой полисорбат 20.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,0001% до приблизительно 1,0%.

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,05%.

16. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного поверхностно-активного вещества составляет 0,04%.

17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.

18. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

19. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл.

20. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 125 мг/мл.

21. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где данное антитело не подвергается предварительной лиофилизации.

22. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, который является стерильным.

23. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, который является стабильным при хранении при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 28 дней.

24. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, который является водным и который вводят субъекту.

25. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4 или 13, где данный состав предназначен для внутривенного (в/в), подкожного (п/к) или внутримышечного (в/м) введения.

26. Фармацевтический состав по п. 25, который предназначен для в/в введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.

27. Фармацевтический состав по п. 26, который предназначен для в/в введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.

28. Фармацевтический состав по п. 25, который предназначен для п/к введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.

29. Фармацевтический состав по п. 28, который предназначен для п/к введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100

R U
C 2
8 5
6 0
9 6
2 6
0 9
5 8
C 2

R U 2 6 0 9 6 5 8 C 2 8 5 6 9 0 2 6 0 R U

мг/мл.

30. Фармацевтический состав для лечения ангиогенных заболеваний, содержащий антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, где концентрация антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH от 4,8 до 5,4, концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 с концентрацией от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05%.

31. Фармацевтический состав для лечения ангиогенных заболеваний, содержащий антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, где концентрация антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация ацетата аргинина в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 с концентрацией 0,04%.

32. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, 13, 26-31, где состав содержится в изделии.

33. Состав по п. 32, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, причем концентрация антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH от 4,8 до 5,4, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05%.

34. Состав по п. 32, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, причем концентрация антитела составляет приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации 0,04%.

35. Способ уменьшения агрегации терапевтического моноклонального антитела, включающий получение состава данного антитела в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активном веществе, где концентрация антитела составляет приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации 0,04%, и где антитело представляет собой бевацизумаб.

36. Способ уменьшения агрегации терапевтического моноклонального антитела, включающий получение состава данного антитела в аргинин ацетатном буфере, pH 4,5-6,0, где антитело представляет собой бевацизумаб.

37. Способ по п. 36, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 4,5-5,5.

38. Способ по п. 36 или 37, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 4,8-5,4.

39. Способ по п. 36 или 37, где аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2.

40. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 25 мМ до приблизительно 250 мМ.

41. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ.

42. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет

R U 2 6 0 9 6 5 8 C 2 8 5 6 0 9 6 5 8 C 2

от приблизительно 75 мМ до приблизительно 250 мМ.

43. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

44. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 120 мМ до приблизительно 240 мМ.

45. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ.

46. Способ по п. 36 или 37, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет приблизительно 200 мМ.

47. Способ по п. 36, где состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

48. Способ по п. 47, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

49. Способ по п. 48, где данный полисорбат представляет собой полисорбат 20.

50. Способ по любому из пп. 47-49, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,0001% до приблизительно 1,0%.

51. Способ по любому из пп. 47-49, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,05%.

52. Способ по любому из пп. 47-49, где концентрация данного поверхностно-активного вещества составляет 0,04%.

53. Способ по любому из пп. 36, 47-49, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.

54. Способ по любому из пп. 36, 47-49, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

55. Способ по любому из пп. 36, 47-49, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл.

56. Способ по любому из пп. 36, 47-49, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 125 мг/мл.

57. Способ по любому из пп. 36, 47-49, где данное антитело не подвергается предварительной лиофилизации.

58. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, 13, 26-31, где состав содержится во флаконе с пробкой, прокалываемой шприцом.

59. Фармацевтический состав по п. 58, где флакон хранят при температуре приблизительно 2-8°C.

60. Фармацевтический состав по п. 58 или 59, где флакон представляет собой флакон объемом 3 куб.см, 20 куб.см или 50 куб.см.

61. Фармацевтический состав по п. 58 или 59, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, причем концентрация антитела в составе составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH от 4,8 до 5,4, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05%, и где антитело представляет собой бевацизумаб.

62. Фармацевтический состав по любому из пп. 58 или 59, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, причем концентрация антитела в составе составляет приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация

Р
У
К
2
6
0
9
6
5
8

С
2
6
0
9
6
5
8

С
2

аргинин ацетата в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации 0,04%, и где антитело представляет собой бевацизумаб.

63. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, 13, 26-31, где состав находится внутри емкости.

64. Фармацевтический состав по п. 63, где данный фармацевтический состав является замороженным.

65. Фармацевтический состав по п. 63, где емкость является емкостью из нержавеющей стали, и где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, причем концентрация антитела в составе составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH от 4,8 до 5,4, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05%, и где антитело представляет собой бевацизумаб.

66. Фармацевтический состав по п. 63, где емкость представляет собой емкость из нержавеющей стали, и где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, причем концентрация антитела в составе составляет приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации 0,04%, и где антитело представляет собой бевацизумаб.

67. Способ лечения ангиогенных заболеваний у субъекта, включающий введение фармацевтического состава субъекту в количестве, эффективном для лечения данного заболевания или расстройства, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, причем концентрация антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH от 4,8 до 5,4, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05%.

68. Способ лечения ангиогенных заболеваний у субъекта, включающий введение фармацевтического состава субъекту в количестве, эффективном для лечения данного заболевания или расстройства, где фармацевтический состав содержит антитело, которое связывается с VEGF, в аргинин ацетатном буфере и поверхностно-активное вещество, где антитело представляет собой бевацизумаб, причем концентрация антитела составляет приблизительно 100 мг/мл, аргинин ацетатный буфер имеет pH 5,2, концентрация аргинин ацетата в буфере составляет приблизительно 200 мМ, и поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации 0,04%.

69. Способ по п. 67 или 68, где заболевание представляют собой рак.

70. Способ п. 69, где рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки, рак легких, рак молочной железы, рак почки или глиобластому.