

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015144076, 11.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/799,495;
23.08.2013 US 61/869,191

(43) Дата публикации заявки: 24.04.2017 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/023357 (11.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/150477 (25.09.2014)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и партнеры"(71) Заявитель(и):
БАЙЕР ХЕЛСКЕР ЛЛСИ (US)(72) Автор(ы):
ВАНГ Де Киан (US),
МА Ксингханг (US),
ЦВЕТКОВА Нелли (US)

(54) КОМПОЗИЦИИ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА VIII

(57) Формула изобретения

1. Композиция rFVIII, содержащая:

- (а) в интервале от около 1 мМ до около 5 мМ двухвалентного катиона;
- (б) в интервале от около 150 мМ до около 250 мМ хлорида натрия или хлорида калия;
- (с) в интервале от около 50 частей на миллион до около 200 частей на миллион неионного поверхностно-активного вещества; и
- (д) в интервале от около 100 МЕ/мл до около 5000 МЕ/мл rFVIII, где rFVIII имеет аминокислотную последовательность, которая содержит один или более нецистеиновых остатков в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, замещенных на цистеиновые остатки, так что по меньшей мере одна пара цистеиновых остатков образует дисульфидную связь, не обнаруженную в FVIII дикого типа;

где композиция rFVIII имеет значение pH в интервале от около pH 6.0 до около pH 7.5.

2. Композиция rFVIII по п. 1, дополнительно содержащая:

- (а) в интервале от около 10 мМ до около 50 мМ гистидина;
- (б) в интервале от около 10 мМ до около 100 мМ сахара или сахарного спирта; и
- (с) в интервале от около 150 мМ до около 400 мМ глицина.

3. Композиция rFVIII, содержащая:

- (а) в интервале от 10 мМ до 100 мМ MOPS;
- (б) в интервале от 0.5% до 10 мас. % сахара или сахарного спирта;

RU 2015144076 A

RU 2015144076 A

- (c) в интервале от 0.5 мМ до 20 мМ двухвалентного катиона;
- (d) в интервале от 10 мМ до 100 мМ хлорида натрия или хлорида калия;
- (e) в интервале от 50 до 150 частей на миллион неионного поверхности-активного вещества; и
- (f) в интервале от около 1000 МЕ/мл до около 1500 МЕ/мл rFVIII;
- где композиция rFVIII содержит менее 5.0 мас. % компонентов, отличных от rFVIII, имеющих первичные или вторичные аминогруппы.
4. Композиция rFVIII по п. 3, которая по существу не содержит гистидин и глицин.
5. Способ ковалентного конъюгирования rFVIII с биосовместимым полимером, содержащий:
- (a) получение композиции rFVIII по п. 3 или 4;
 - (b) добавление функционализированного полимера с получением реакционной смеси, где полимер функционализируется химической составляющей, реакционноспособной по отношению к аминогруппам на rFVIII; и
 - (c) инкубацию реакционной смеси при условиях времени и температуры, таких что происходит ковалентное присоединение полимера к rFVIII.
6. Композиция rFVIII, содержащая: (a) в интервале от 10 мМ до 100 мМ MOPS;
- (b) в интервале от 150 мМ до 300 мМ NaCl;
- (c) в интервале от 1 мМ до 20 мМ двухвалентного катиона; и
- (d) в интервале от около 100 МЕ/мл до около 5000 МЕ/мл неконъюгированного rFVIII.
7. Композиция rFVIII по п. 6, дополнительно содержащая:
- (a) в интервале от 0.5% до 10% сахара или сахарного спирта; и
 - (b) в интервале от 20 частей на миллион до 250 частей на миллион неионного поверхности-активного вещества.
8. Композиция rFVIII, содержащая:
- (a) в интервале от 10 мМ до 100 мМ MOPS или гистидина;
 - (b) в интервале от 25 мМ до 200 мМ NaCl;
 - (c) в интервале от 1 мМ до 20 мМ двухвалентного катиона; и
 - (d) в интервале от около 100 МЕ/мл до около 5000 МЕ/мл конъюгированного rFVIII.
9. Композиция rFVIII по п. 8, дополнительно содержащая:
- (a) в интервале от 0.5% до 10% сахара или сахарного спирта; и
 - (b) в интервале от 20 частей на миллион до 250 частей на миллион неионного поверхности-активного вещества.
10. Композиция rFVIII, содержащая:
- (a) около ОмМ, или в интервале от около 1 мМ до около 20 мМ, гистидина;
 - (b) в интервале от 0.5% до 20% сахарозы или трегалозы;
 - (c) в интервале от около 1 мМ до около 5 мМ двухвалентного катиона;
 - (d) около 0 мМ, или в интервале от около 10 мМ до около 50 мМ, хлорида натрия;
 - (e) около 0 мМ, или в интервале от около 20 частей на миллион до около 80 частей на миллион, неионного поверхности-активного вещества;
 - (f) около 0%, или в интервале от около 1.0% до около 5.0%, глицина и
 - (g) в интервале от около 100 МЕ/мл до около 5000 МЕ/мл конъюгированного rFVIII;
- где композиция rFVIII имеет значение pH в интервале от около pH 6.0 до около pH 7.5.
11. Композиция rFVIII по п. 10, где
- (a) хлорид натрия присутствует в интервале от около 10 мМ до около 50 мМ;
 - (b) сахароза присутствует в интервале в интервале от 0.5% до 2.0%,
 - (c) глицин присутствует в интервале от около 1.0% до около 5.0%,
 - (d) гистидин присутствует в интервале от около 1 мМ до около 20 мМ, и

(e) неионнное поверхностно-активное вещество присутствует в интервале от около 20 частей на миллион до около 80 частей на миллион.

12. Композиция rFVIII по п. 10, где

- (а) хлорид натрия присутствует при менее 1.0 мас. % или не присутствует;
- (б) сахароза или трегалоза присутствует в интервале от 0.5% до 20%, и
- (с) глицин присутствует при менее 1.0 мас. % или не присутствует.

13. Композиция rFVIII по п. 12, где сахароза или трегалоза присутствует в интервале от 1.0% до 10.0%.

14. Способ лечения гемофилии А, содержащий введение терапевтически эффективного количества композиции rFVIII по любому одному из пп. 1, 3, 6, 8 или 10 пациенту, нуждающемуся в этом.