

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2014 151 424⁽¹³⁾ A

(51) МПК
A61K 9/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014151424, 25.06.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.06.2012 US 61/664,062;
15.03.2013 US 61/801,385

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2016 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.01.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/047712 (25.06.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/004578 (03.01.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

ЭМЕРДЖЕНТ ПРОДАКТ
ДЕВЕЛОПМЕНТ ГЕЙЗЕРСБУРГ ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ЛУК Джи (US),
РУИС Кристиан Фернандо (US),
МАЙЛЗ Аарон Пол (US),
ВЕЛЧ Ричард Вильям (US)

(54) ТЕРМОСТАБИЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ВАКЦИНЫ

(57) Формула изобретения

1. Композиция для приготовления лиофилизированной вакцины, содержащая
 - а) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, и по меньшей мере 20% (масс./об.) сахара;
 - б) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, поверхностью-активное вещество и по меньшей мере 15% (масс./об.) сахара, или
 - в) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, поверхностью-активное вещество, аминокислоту и по меньшей мере 10% (масс./об.) сахара.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция по подпункту (а) дополнительно содержит поверхностью-активное вещество.
3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанное поверхностью-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20.
4. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,020% или 0,025% (масс./об.) поверхностью-активного вещества.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция по подпунктам (а) и (б) дополнительно содержит аминокислоту.
6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина, аланина, пролина, глицина и любой их комбинации.
7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (i)

A
4215141202014151424
RU

R U
2 0 1 4 1 5 1 4 2 4
A

A
4 2 4
1 4 2 4
5 1 4 1
1 4 1 5 1
2 0 1 4 1
R U

R U
2 0 1 4 1 5 1 4 2 4 A

примерно 0,5-4% (масс./об.) аланина или аргинина или (ii) примерно 6-12% (масс./об.) глицина.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный алюминиевый адьювант выбран из группы, состоящей из фосфата алюминия, сульфата алюминия и гидроксида алюминия.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 0,5 до 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,5 мг/мл гидроксида алюминия или примерно 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.

11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20.

12. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,020% или 0,025% (масс./об.) поверхностно-активного вещества.

13. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный сахар представляет собой невосстановляющий сахар, выбранный из группы, состоящей из трегалозы, сахарозы и их комбинации.

14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 15-40% (масс./об.) сахара, примерно 20-40% (масс./об.) сахара, примерно 20-35% (масс./об.) сахара, примерно 25-40% (масс./об.) сахара.

15. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит больше примерно 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% (масс./об.) сахара.

16. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный антиген представляет собой антиген сибирской язвы.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой защитный антиген.

18. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что последовательность указанного защитного антигена по меньшей мере примерно на 80% идентична последовательности полипептида с SEQ ID NO: 2.

19. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 150-500 мкг/мл защитного антигена.

20. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой бесклеточный фильтрат авибулентного штамма *B. anthracis*.

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что указанный авибулентный штамм *B. anthracis* представляет собой V770-NP1-R.

22. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина, аланина, пролина, глицина и любой их комбинации.

23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (i) примерно 0,5-4% (масс./об.) аланина или аргинина или (ii) примерно 6-12% (масс./об.) глицина.

24. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция подвергнута сублимации в вакууме с получением лиофилизированной композиции.

25. Лиофилизированная композиция, полученная путем лиофилизации композиции по п. 1.

26. Восстановленная композиция, содержащая лиофилизированную композицию по п. 25, восстановленную в водном растворе.

27. Восстановленная композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанный водный раствор выбран из группы, состоящей из воды, Трис EDTA (TE), фосфатного буферного раствора (ФБР), буфера Трис или физиологического раствора.

28. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% чистоту после

R U 2 0 1 4 1 5 1 4 2 4 A

хранения в лиофилизированной форме в течение по меньшей мере 4 месяцев при 50°C.

29. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% иммуногенности после хранения в лиофилизированной форме в течение по меньшей мере 1 месяца при 40°C.

30. Способ вакцинации субъекта от патогена, включающий введение композиции по п. 1.

31. Способ вакцинации субъекта от патогена, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, восстановленной из лиофилизированной композиции по п. 25.

32. Способ получения высокоактивной замороженной вакцины на основе соединения алюминия (alum), включающий суспендирование композиции, содержащей по меньшей мере примерно 10% сахара и антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, и замораживание указанной композиции со скоростью, достаточной для замораживания суспендированной композиции до того как произойдет выпадение осадка.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанная композиция содержит по меньшей мере примерно 15% сахара.

34. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанная композиция содержит по меньшей мере примерно 20% сахара.

35. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции, включающий лиофилизацию композиции по п. 1, при этом стабильность восстановленной лиофилизированной композиции измеряют путем анализа лизиса макрофагов (MLA), эксклюзионной хроматографии (SEC-HPLC) и/или анионообменной хроматографии (AEX-HPLC).

36. Термостабильная жидккая композиция вакцины, содержащая

(а) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, и по меньшей мере 20% (масс./об.) сахара;

(б) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, поверхностно-активное вещество и по меньшей мере 15% (масс./об.) сахара; или

(в) по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, поверхностно-активное вещество, аминокислоту и по меньшей мере 10% (масс./об.) сахара.

37. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина, аланина, пролина, глицина и любой их комбинации.

38. Композиция по п. 37, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (i) примерно 0,5-4% (масс./об.) аланина или аргинина или (ii) примерно 6-12% (масс./об.) глицина.

39. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная в подпункте (а) композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

40. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20.

41. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,020% или 0,025% (масс./об.) поверхностно-активного вещества.

42. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная композиция по подпунктам (а) и (б) дополнительно содержит аминокислоту.

43. Композиция по п. 42, отличающаяся тем, что указанная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина, аланина, пролина, глицина и любой их комбинации.

44. Композиция по п. 43, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит (i) примерно 0,5-4% (масс./об.) аланина или аргинина или (ii) примерно 6-12% (масс./об.) глицина.

R U 2 0 1 4 1 5 1 4 2 4 A

A
4 2 4
5 1 4 1
2 0 1 4
R U

45. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанный алюминиевый адьювант выбран из группы, состоящей из фосфата алюминия, сульфата алюминия и гидроксида алюминия.
46. Композиция по п. 45, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 0,5 до 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.
47. Композиция по п. 46, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,5 мг/мл гидроксида алюминия или примерно 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.
48. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20.
49. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,020% или 0,025% (масс./об.) поверхностно-активного вещества.
50. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанный сахар представляет собой невосстановливающий сахар, выбранный из группы, состоящей из трегалозы, сахарозы и их комбинации.
51. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 15-40% (масс./об.) сахара, примерно 20-40% (масс./об.) сахара, примерно 20-35% (масс./об.) сахара или примерно 25-40% (масс./об.) сахара.
52. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит более примерно 20%, 21%, 22%, 23%, 24% и 25% (масс./об.) сахара.
53. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанный антиген представляет собой антиген сибирской язвы.
54. Композиция по п. 53, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой защитный антиген.
55. Композиция по п. 54, отличающаяся тем, что последовательность указанного защитного антигена по меньшей мере примерно на 80% идентична полипептиду с последовательностью SEQ ID NO: 2.
56. Композиция по п. 54, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 150-500 мкг/мл защитного антигена.
57. Композиция по п. 51, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой бесклеточный фильтрат авиурелентного штамма *B. anthracis*.
58. Композиция по п. 57, отличающаяся тем, что указанный авиурелентный штамм *B. anthracis* представляет собой V770-NP1-R.
59. Способ вакцинации субъекта от патогена, включающий введение композиции по п. 36.
60. Композиция, до лиофилизации содержащая по меньшей мере один антиген, адсорбированный на алюминиевом адьюванте, и по меньшей мере 20% (масс./об.) невосстановливающего сахара, причем после восстановления композиции указанный невосстановливающий сахар составляет по меньшей мере 6% (масс./об.).
61. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанная в подпункте (а) композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.
62. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20.
63. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,020% или 0,025% (масс./об.) поверхностно-активного вещества.
64. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанная композиция по подпунктам (а) и (б) дополнительно содержит аминокислоту.
65. Композиция по п. 64, отличающаяся тем, что указанная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина, аланина, пролина, глицина и любой их комбинации.
66. Композиция по п. 65, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,5-4% (масс./об.) аланина или аргинина.

67. Композиция по п. 65, отличающаяся тем, что указанная композиция примерно 6-12% (масс./об.) глицина.
68. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанный алюминиевый адьювант выбран из группы, состоящей из фосфата алюминия, сульфата алюминия и гидроксида алюминия.
69. Композиция по п. 68, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 0,5 до 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.
70. Композиция по п. 69, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,5 мг/мл гидроксида алюминия или примерно 1,5 мг/мл гидроксида алюминия.
71. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанный невосстановливающий сахар выбран из группы, состоящей из трегалозы, сахарозы и их комбинации.
72. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что до лиофилизации указанная композиция содержит примерно 20-40% (масс./об.) невосстановливающего сахара, примерно 20-35%о (масс./об.) невосстановливающего сахара или примерно 25-40% (масс./об.) невосстановливающего сахара.
73. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что до лиофилизации указанная композиция содержит более примерно 20%, 21%, 22%, 23%, 24% и 25% (масс./об.) невосстановливающего сахара.
74. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанный антиген представляет собой антиген сибирской язвы.
75. Композиция по п. 74, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой защитный антиген.
76. Композиция по п. 75, отличающаяся тем, что последовательность указанного защитного антигена по меньшей мере примерно на 80% идентична полипептиду с последовательностью SEQ ID NO: 2.
77. Композиция по п. 75, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 150-500 мкг/мл защитного антигена.
78. Композиция по п. 74, отличающаяся тем, что указанный антиген сибирской язвы представляет собой бесклеточный фильтрат авиурелентного штамма *B. anthracis*.
79. Композиция по п. 78, отличающаяся тем, что указанный авиурелентный штамм *B. anthracis* представляет собой V770-NP1-R.
80. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанная композиция подвергнута сублимации в вакууме с получением лиофилизированной композиции.
81. Лиофилизированная композиция, полученная путем лиофилизации композиции по п. 60.
82. Восстановленная композиция, содержащая лиофилизированную композицию по п. 81, восстановленную в водном растворе.
83. Восстановленная композиция по п. 82, отличающаяся тем, что указанный водный раствор выбран из группы, состоящей из воды, Трис EDTA (ТЕ), фосфатного буферного раствора (ФБР), буфера Трис или физиологического раствора.
84. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанная композиция сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% чистоту после хранения в лиофилизированной форме в течение по меньшей мере 4 месяцев при 50°C.
85. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что указанная композиция сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% иммуногенности после хранения в лиофилизированной форме в течение по меньшей мере 1 месяца при 40°C.
86. Способ вакцинации субъекта от патогена, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, восстановленной из лиофилизированной композиции по п. 81.

R U 2 0 1 4 1 5 1 4 2 4 A

R U 2 0 1 4 1 5 1 4 2 4 A

87. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции, включающий лиофилизацию композиции по п. 60, при этом стабильность восстановленной лиофилизированной композиции измеряют путем анализа лизиса микрофагов (MLA), эксклюзионной хроматографии (SEC-HPLC) и/или анионообменной хроматографии (AEX-HPLC).