



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2011113438/10, 29.10.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.10.2008 US 61/109,474(43) Дата публикации заявки: **10.12.2012 Бюл. № 34**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **30.05.2011**(86) Заявка РСТ:
US 2009/062611 (29.10.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/077422 (08.07.2010)Адрес для переписки:
**193036, Санкт-Петербург, а/я 24,
НЕВИНПАТ, А.В. Поликарпову**

(71) Заявитель(и):

Вайет ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

**ФЕРНАНДЕС Джейсон Е. (US),
ДИКСОН Дэниель А. (US),
ПАУЛСОН Андреа (US)****(54) ПРЕПАРАТЫ ОДНОДОМЕННЫХ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИХ МОЛЕКУЛ****(57) Формула изобретения**

1. Препарат, содержащий:

(а) молекулу TNF-связывающего нанотела в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 250 мг/мл;

(б) лиопротектор, выбранный из сахарозы, сорбита или трегалозы в концентрации от примерно 5% до примерно 10%;

(в) поверхностно-активное вещество, выбранное из полисорбата-80 или полоксамера-188 в концентрации от примерно 0,01% до 0,6% и

(г) буфер, выбранный из гистидинового буфера в концентрации от примерно 10 до примерно 20 мМ или Трис-буфера в концентрации примерно 20 мМ так, что рН препарата составляет от примерно 5,0 до 7,5,

где молекула TNF-связывающего нанотела в препарате сохраняет по меньшей мере примерно 70% своей связывающей активности после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 4°C.

2. Препарат по п.1, который имеет:

(1) менее 5% высокомолекулярных (HMW) компонентов после хранения в течение по меньшей мере 12 месяцев при 4°C;

(2) менее 5% низкомолекулярных (LMW) компонентов после хранения в течение по меньшей мере 12 месяцев при 4°C;

(3) менее 10% кислотных компонентов после хранения в течение по меньшей

мере 12 месяцев при 4°C и/или

(4) менее 5% щелочных компонентов после хранения в течение по меньшей мере 12 месяцев при 4°C.

3. Препарат по п.1, который находится в жидкой, лиофилизированной, восстановленной лиофилизированной или замороженной нефасованной форме.

4. Препарат по п.1, который представляет собой жидкий или лиофилизированный препарат, содержащий:

(а) молекулу TNF-связывающего нанотела в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 130 мг/мл;

(б) сахарозу в концентрации от примерно 5% до примерно 10%;

(в) полисорбат-80 в концентрации примерно 0,01%-0,02% и

(г) буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидинового буфера в концентрации от примерно 10 до примерно 20 мМ так, что рН препарата составляет от примерно 5,0 до 7,5.

5. Препарат по п.1, который представляет собой нефасованный препарат, содержащий:

(а) молекулу TNF-связывающего нанотела в концентрации от примерно 80 мг/мл до примерно 280 мг/мл;

(б) сахарозу в концентрации от примерно 5% до примерно 10%,

(в) полисорбат-80 в концентрации от примерно 0,01% до 0,02% и

(г) буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидинового буфера в концентрации от примерно 10 до примерно 20 мМ так, что рН препарата составляет от примерно 5,0 до 7,5,

где по меньшей мере 100 л препарата хранят в условиях ниже точки замерзания.

6. Препарат по п.1, где рН препарата выбран из группы, состоящей из 5, 5,5, 5,8-6,1, 6,0, 6,1, 6,5 и 7.

7. Препарат по п.1, где сахара, сорбит или трегалоза находится в концентрации примерно 5%, примерно 7,5% или примерно 10%.

8. Препарат по любому из пп.1-7, где молекула TNF-связывающего нанотела представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из одной или более однодоменных молекул.

9. Препарат по п.8, где молекула TNF-связывающего нанотела является одновалентной или поливалентной.

10. Препарат по п.8, где молекула TNF-связывающего нанотела является моноспецифической или полиспецифической.

11. Препарат по п.8, где одна или более однодоменных молекул являются CDR-привитыми, гуманизированными, верблюдизированными, деиммунизированными или выбраны посредством фагового дисплея.

12. Препарат по п.8, где молекула TNF-связывающего нанотела представляет собой одноцепочечный слитый полипептид, содержащий одну или более однодоменных молекул, которые связываются с фактором некроза опухолей α (TNF α), и одну однодоменную молекулу, которая связывается с белком человеческого сывороточным альбумином (HSA).

13. Препарат по любому из пп.1-7, где молекула TNF-связывающего нанотела содержит аминокислотную последовательность, представленную на фиг.30 (SEQ ID NO:1), или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную ей.

14. Препарат по любому из пп.1-7, где по меньшей мере одна из однодоменных молекул молекулы TNF-связывающего нанотела содержит три CDR, имеющих аминокислотную последовательность: DYWMY (SEQ ID NO:2) (CDR1),

EINTNGLITKYPDSVKG (SEQ ID NO:3) (CDR2) и SPSGFN (SEQ ID NO:4) (CDR3) или имеющих CDR, которая отличается 1 консервативной аминокислотной заменой от одной из указанных CDR.

15. Препарат по любому из пп.1-7, где по меньшей мере одна из однодоменных молекул молекулы TNF-связывающего нанотела содержит вариабельную область, имеющую аминокислотную последовательность из аминокислот примерно от 1 до 115 на фиг.30 (SEQ ID NO:1) или вариабельную область, которая отличается аминокислотами в количестве вплоть до 10 от указанной вариабельной области.

16. Препарат по любому из пп.1-7, где молекула TNF-связывающего нанотела дополнительно содержит по меньшей мере одну однодоменную молекулу, которая связывается с HSA и содержит три CDR, имеющих аминокислотную последовательность: SFGMS (SEQ ID NO:5) (CDR1), SISGSGSDTLYADSVKG (SEQ ID NO:6) (CDR2) и GGSLSR (SEQ ID NO:7) (CDR3) или имеющих CDR, которая отличается 1 консервативной аминокислотной заменой от одной из указанных CDR.

17. Препарат по любому из пп.1-7, где по меньшей мере одна из однодоменных молекул молекулы TNF-связывающего нанотела связывается с HSA и содержит вариабельную область, имеющую аминокислотную последовательность из аминокислот от примерно 125 до 239 на фиг.30 (SEQ ID NO:1) или вариабельную область, которая отличается аминокислотами в количестве вплоть до 10 от указанной вариабельной области.

18. Способ или процесс получения препарата TNF-связывающего нанотела, включающий:

экспрессирование TNF-связывающего нанотела в клеточной культуре;

очистку TNF-связывающего нанотела путем пропускания TNF-связывающего нанотела через по меньшей мере одну стадию хроматографической очистки или стадии ультрафильтрации/диафильтрации;

корректирование концентрации TNF-связывающего нанотела до примерно 10-250 мг/мл в препарате, содержащем сахарозу в концентрации от примерно 5% до примерно 10%; полисорбат-80 в концентрации примерно 0,01%, 0,02% и гистидиновый буфер в концентрации от примерно 10 мМ до примерно 20 мМ или Трис-буфер в концентрации примерно 20 мМ так, что рН препарата составляет от примерно 5 до 7,5.

19. Способ получения восстановленного препарата, содержащего молекулу TNF-связывающего нанотела, включающий:

лиофилизацию смеси молекулы TNF-связывающего нанотела и лиопротектора, поверхностно-активного вещества и буфера, посредством этого образование лиофилизированной смеси и

восстановление влагосодержания лиофилизированной смеси в разбавителе, посредством этого получение препарата, где восстановленный препарат содержит: (а) молекулу TNF-связывающего нанотела в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 130 мг/мл; (б) лиопротектор, выбранный из группы, состоящей из сахарозы или трегалозы в концентрации от примерно 5% до примерно 10%; (в) полисорбат-80 в качестве поверхностно-активного вещества в концентрации от примерно 0,01% до 0,02% и (г) гистидиновый буфер в концентрации от примерно 10 до примерно 20 мМ или Трис-буфер в концентрации примерно 20 мМ так, что рН препарата составляет от примерно 5,0 до 7,5.

20. Набор или изделие, включающие контейнер, содержащий препарат по любому из пп.1-17 и инструкции по применению.

21. Набор или изделие по п.20, где препарат присутствует во флаконе или шприце для инъекции.

22. Набор или изделие по п.20, где препарат присутствует в предварительно

заполненном шприце для инъекции.

23. Набор или изделие по п.21, где шприц или флакон изготовлен из стекла, пластмассы или полимерного вещества, выбранного из циклического олефинового полимера или сополимера.

24. Способ лечения или предупреждения TNF-зависимого расстройства, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит препарат по любому из пп.1-17, посредством этого уменьшение одного или более симптомов, ассоциированных с TNF-зависимым расстройством.

25. Способ по п.24, где TNF-зависимое расстройство представляет собой воспалительное или аутоиммунное расстройство.

26. Способ по п.24, где TNF-зависимое расстройство выбрано из ревматоидного артрита (РА), артритических состояний (например псориазического артрита, ювенильного идиопатического полиартрита (JIA), анкилозирующего спондилоартрита (AS), псориаза, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника или рассеянного склероза.

27. Способ анализа процесса изготовления, при котором:

берут образец препарата по любому из пп.1-17;

оценивают параметр препарата, выбранный из цвета, прозрачности, вязкости или количества одного или более HMW, LMW, кислотных или щелочных компонентов;

определяют, удовлетворяет ли указанный параметр предварительно выбранным критериям, таким образом анализируют процесс.

28. Способ по п.27, дополнительно включающий сравнение двух или более образцов препаратов в способе мониторинга или контролирования различия между партиями или для сравнения образца с эталоном.

29. Способ по п.28, дополнительно включающий классифицирование, отбор, прием или отбраковку, отпускание или приостановку, переработку в лекарственный продукт, транспортировку, доставку в другое место, изготовление лекарственной формы, маркировку, упаковку препарата на основании указанного сравнения.

30. Способ по п.29, дополнительно включающий обеспечение документа, который включает данные относительно конкретного параметра препарата и возможно включает идентификатор партии препарата; предоставление указанного документа лицу, принимающему решение; возможно получение сообщения от указанного лица, принимающего решение; возможно принятие решения, отпускать или продавать партию препарата на основании сообщения от лица, принимающего решение.

RU 201113438 A

RU 201113438 A