

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020118313, 21.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.12.2017 CN 201711408330.4

(43) Дата публикации заявки: 24.01.2022 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.07.2020(86) Заявка РСТ:
CN 2018/122534 (21.12.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/120269 (27.06.2019)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

(71) Заявитель(и):

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ МЕДСИН КО., ЛТД.
(CN),
ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Автор(ы):

У Тинтин (CN),
ЛИ Хао (CN),
ЛЮ Сюнь (CN),
ФУ Яюань (CN)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТИТЕЛО К LAG-3, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент и буфер, где буфер выбран из группы, состоящей из ацетатного буфера, гистидинового буфера, цитратного буфера, сукцинатного буфера и трис-буфера.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где ацетатный буфер выбран из буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия; где гистидиновый буфер выбран из группы, состоящей из буфера из гистидина и соляной кислоты и буфера из гистидина и уксусной кислоты; где цитратный буфер представляет собой буфер из лимонной кислоты и цитрата натрия; где сукцинатный буфер представляет собой буфер из янтарной кислоты и сукцината натрия; предпочтительно буфер представляет собой буфер из гистидина и соляной кислоты или буфер из уксусной кислоты и ацетата натрия.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, где концентрация антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента составляет от 1 до 90 мг/мл, предпочтительно от 40 до 60 мг/мл, более предпочтительно 50 мг/мл.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где буфер имеет pH от примерно 5,0 до 6,5, предпочтительно от примерно 5,0 до 6,0.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где концентрация буфера составляет от 5 до 30 мМ, предпочтительно от 10 до 30 мМ.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, дополнительно включающая адъювант, где адъювант представляет собой один или несколько элементов, выбранных

из группы, состоящей из сахара и поверхностно-активного вещества.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где сахарид представляет собой дисахарид, предпочтительно трегалозу, сахарозу, маннит или сорбит, более предпочтительно сахарозу.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где концентрация сахарозы составляет от 30 до 90 мг/мл, предпочтительно от 60 до 90 мг/мл, более предпочтительно 75 мг/мл.

9. Фармацевтическая композиция по п. 6, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, где полисорбат выбран из группы, состоящей из полисорбата 80 и полисорбата 20, предпочтительно представляет собой полисорбат 80.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где концентрация поверхностно-активного вещества составляет от 0,02 до 0,8 мг/мл, предпочтительно от 0,2 до 0,6 мг/мл, более предпочтительно от 0,3 до 0,5 мг/мл.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, которая содержит компоненты, приведенные в следующих пунктах i) или ii):

i) (a) от 1 до 90 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (b) от 5 до 30 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия с pH примерно от 5,0 до 6,5, (c) от 30 до 90 мг/мл сахарозы и (d) от 0,02 до 0,8 мг/мл полисорбата 80; или

ii) (a) от 1 до 90 мг/мл антитела к LAG-3 или его антигенсвязывающего фрагмента, (b) от 5 до 30 мМ буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно от 5,0 до 6,5, (c) от 30 до 90 мг/мл сахарозы или трегалозы и (d) от 0,05 до 0,6 мг/мл полисорбата 80, предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит:

(e) от 40 до 80 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (f) от 10 до 30 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия с pH примерно от 5,2 до 5,8, (g) от 70 до 80 мг/мл сахарозы и (h) от 0,4 до 0,5 мг/мл полисорбата 80; или фармацевтическая композиция содержит:

(e) от 45 до 60 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (f) от 10 до 30 мМ буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно от 5,5 до 6,0, (g) от 60 до 90 мг/мл сахарозы или трегалозы и (h) от 0,2 до 0,6 мг/мл полисорбата 80.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, где гуманизированное антитело к LAG-3 содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи представлена любой из SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25, или последовательность имеет по меньшей мере 85%-ую идентичность с SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25; и

где аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи представлена любой из SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28, или последовательность имеет по меньшей мере 85%-ую идентичность с SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, содержащая:

(a) от 1 до 90 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (b) от 5 до 30 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата с pH примерно от 5,0 до 6,5, (c) от 30 до 90 мг/мл сахарозы и (d) от 0,02 до 0,8 мг/мл полисорбата 80;

предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит:

(e) от 40 до 80 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (f) от 10 до 30 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия с pH примерно от 5,2 до 5,8, (g) от 70 до 80 мг/мл сахарозы и (h) от 0,4 до 0,5 мг/мл полисорбата 80;

более предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит:

(i) примерно 50 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (j) 10 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия с pH примерно 5,5, (k) примерно

75 мг/мл сахарозы и (I) примерно 0,4 мг/мл полисорбата 80.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гуманизированное антитело LAG3 содержит комбинацию вариательной области тяжелой цепи и вариательной области легкой цепи, как показано ниже:

1) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 21 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 22;

2) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 21 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 26;

3) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 21 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 27;

4) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 21 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 28;

5) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 23 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 22;

6) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 23 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 26;

7) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 23 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 27;

8) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 23 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 28;

9) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 24 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 22;

10) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 24 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 26;

11) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 24 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 27;

12) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 24 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 28;

13) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 22;

14) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 26;

15) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 27; и

16) вариательная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 и вариательная область легкой цепи SEQ ID NO: 28.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-14, где гуманизированное антитело к LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи, где константная область тяжелой цепи предпочтительно представлена в SEQ ID NO: 38; где константная область легкой цепи предпочтительно представлена в SEQ ID NO: 39.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела к LAG-3 представлена в SEQ ID NO: 40, или последовательность имеет по меньшей мере 95%-ю идентичность с SEQ ID NO: 40, и аминокислотная последовательность легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 41, или последовательность имеет по меньшей мере 95%-ю идентичность с SEQ ID NO: 41.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, где гуманизированное антитело к LAG-3 содержит вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи, где аминокислотная последовательность вариательной области тяжелой цепи представлена в любой SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или

SEQ ID NO: 33, или последовательность имеет по меньшей мере 85%-ю идентичность с SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 33, и

где аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи представлена в любой из SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37, или последовательность имеет по меньшей мере 85%-ю идентичность с SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, содержащая:

(a) от 1 до 90 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (b) от 5 до 30 mM буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно от 5,0 до 6,5, (c) от 30 до 90 мг/мл сахарозы или трегалозы и (d) от 0,05 до 0,6 мг/мл полисорбата 80; предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит:

(e) от 45 до 60 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (f) от примерно 10 до 30 mM буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно от 5,5 до 6,0, (g) от 60 до 90 мг/мл сахарозы или трегалозы и (h) от 0,2 до 0,6 мг/мл полисорбата 80;

более предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит:

(i) примерно 50 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (j) 10 mM буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно 6,0, (k) примерно 75 мг/мл сахарозы, (l) примерно 0,3 мг/мл полисорбата 80.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где гуманизованное антитело LAG3 содержит комбинацию варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи, как показано ниже:

1) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 29 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 30;

2) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 29 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 34;

3) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 29 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 35;

4) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 29 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 36;

5) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 29 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 37;

6) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 30;

7) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 34;

8) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 35;

9) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 36;

10) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 37;

11) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 32 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 30;

12) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 32 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 34;

13) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 32 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 35;

14) варибельная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 32 и варибельная область легкой цепи SEQ ID NO: 36;

15) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 32 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 37;

16) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 33 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 30;

17) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 33 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 34;

18) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 33 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 35;

19) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 33 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 36; и

20) переменная область тяжелой цепи SEQ ID NO: 33 и переменная область легкой цепи SEQ ID NO: 37.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 17-19, где гуманизованное антитело к LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи, где константная область тяжелой цепи предпочтительно представлена в SEQ ID NO: 38; и константная область легкой цепи предпочтительно представлена в SEQ ID NO: 39.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизованного антитела к LAG-3 представлена в SEQ ID NO: 42, или последовательность имеет по меньшей мере 95%-ю идентичность с SEQ ID NO: 42 и аминокислотная последовательность легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 43, или последовательность имеет по меньшей мере 95%-ю идентичность с SEQ ID NO: 43.

22. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1-21, включающий смешивание антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента с буфером, где буфер выбран из группы, состоящей из буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия, буфера из гистидина и соляной кислоты, буфера из лимонной кислоты и цитрата натрия, буфера из янтарной кислоты и сукцината натрия и трис-буфера, предпочтительно представляет собой буфер из уксусной кислоты и ацетата натрия или буфер из гистидина и соляной кислоты.

23. Способ получения лиофилизированного препарата, содержащего антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент, включающий этап лиофилизации фармацевтической композиции по любому из пп. 1-21.

24. Способ получения лиофилизированного препарата, содержащего антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент, по п. 23, где лиофилизация включает в себя последовательные этапы предварительного замораживания, первичной сушки и вторичной сушки.

25. Способ получения лиофилизированного препарата, содержащего антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент, по п. 24, где первичную сушку проводят при температуре от -5 до -20 °C, предпочтительно -10 °C.

26. Лيوфилизированный препарат, содержащий антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент, полученный способом по любому из пп. 23-25.

27. Лيوфилизированный препарат, содержащий антитело LAG3 или его антиген-связывающий фрагмент, характеризующийся тем, что лиофилизированный препарат может быть восстановлен для получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1-21.

28. Способ получения восстановленного раствора, содержащего антитело к LAG-3 или его антиген-связывающий фрагмент, включающий этап восстановления лиофилизированного препарата по п. 26 или 27, где растворителем для восстановления предпочтительно является вода для инъекций.

29. Восстановленный раствор, содержащий антитело к LAG-3 или его

антигенсвязывающий фрагмент, полученный способом по п. 28.

30. Восстановленный раствор, содержащий антитело к LAG-3 или антиген-связывающий фрагмент по п. 29, содержащий следующие компоненты:

i) (a) от 40 до 80 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (b) от 10 до 30 мМ буфера из уксусной кислоты и ацетата натрия с pH примерно от 5,2 до 5,8, (c) от 70 до 80 мг/мл сахарозы и (d) от 0,4 до 0,5 мг/мл полисорбата 80; или

ii) (a) от 45 до 60 мг/мл антитела к LAG-3 или его антиген-связывающего фрагмента, (b) от 10 до 30 мМ буфера из гистидина и соляной кислоты с pH примерно от 5,5 до 6,0, (c) от 60 до 90 мг/мл сахарозы или трегалозы и (d) от 0,2 до 0,6 мг/мл полисорбата 80.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21 или лиофилизированный препарат по п. 26 или 27 или восстановленный раствор по п. 29 или 30 в качестве лекарственного средства.

32. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-21 или лиофилизированного препарата по п. 26 или 27 или восстановленного раствора по п. 29 или 30 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с LAG-3, где заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, в которое вовлечены патогенные Т-клетки, предпочтительно представляет собой рак; рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, меланомы, рака предстательной железы, рака кишечника, рака желудка, рака пищевода, рака молочной железы, рака легких, рака почки, рака поджелудочной железы, рака матки, рака печени, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака полости рта, рака мозга, рака яичка, рака кожи, рака щитовидной железы и гематологических злокачественных новообразований, включая миелому, хронический и острый лейкоз.

33. Способ лечения и профилактики заболевания или состояния, связанного с LAG-3, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-21 или лиофилизированного препарата по п. 26 или 27 или восстановленного раствора по п. 29 или 30, где заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, в которое вовлечены патогенные Т-клетки, предпочтительно представляет собой рак; рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, меланомы, рака предстательной железы, рака кишечника, рака желудка, рака пищевода, рака молочной железы, рака легких, рака почки, рака поджелудочной железы, рака матки, рака печени, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака полости рта, рака мозга, рака яичка, рака кожи, рака щитовидной железы и гематологических злокачественных новообразований, включая миелому, хронический и острый лейкоз.

34. Изделие, включающее контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-21 или лиофилизированный препарат по п. 26 или 27, или восстановленный раствор по п. 29 или 30.