



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007109062/13, 12.08.2005

(30) Конвенционный приоритет:
13.08.2004 US 60/601,311

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2008 Бюл. № 26

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
13.03.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/028861 (12.08.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/020935 (23.02.2006)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц

(71) Заявитель(и):
УАЙТ (US)(72) Автор(ы):
ЛИ Ли (US),
КЭНТОР Анджела (US),
МАКМИЛЛАН Шэннон Б. (US)

(54) СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

(57) Формула изобретения

1. Препарат, содержащий
 - (а) выделенный белок; и
 - (б) водный раствор с pH 4,0 до pH 8,0,
 где препарат не содержит криопротектор или сурфактант, и белок стабилен в течение, по меньшей мере, 3 недель при -80°C до 8°C.
2. Препарат по п.1, где препарат содержит менее 150 мМ соли.
3. Препарат по п.1, где белок представляет собой антитело.
4. Препарат по п.1, где белок представляет собой поликлональное антитело.
5. Препарат по п.1, где белок представляет собой моноклональное антитело.
6. Препарат по п.1, где белок представляет собой антитело к CD22, антитело к антигену Y Льюиса или антитело к 5T4.
7. Препарат по п.1, где белок представляет собой рекомбинантный белок.
8. Препарат по п.1, где белок представляет собой терапевтический белок.
9. Препарат по п.1, где водный раствор представляет собой стерильную воду.
10. Препарат по п.1, где водный раствор дополнительно содержит буфер.
11. Препарат по п.10, где буфер представляет собой ацетатный буфер, сукцинатный буфер, фосфатный буфер или цитратный буфер.
12. Препарат по п.10, где концентрация буфера составляет приблизительно от 0 мМ до 150 мМ.
13. Препарат по п.10, где концентрация буфера составляет приблизительно от 50 мМ до 100 мМ.

14. Препарат по п.10, где концентрация буфера составляет приблизительно от 1 мМ до 50 мМ.

15. Препарат по п.1, где белок стабилен в течение, по меньшей мере, 1 года при 5°C или белок стабилен в течение, по меньшей мере, 3 лет при 5°C.

16. Препарат по п.1, где белок присутствует в концентрации приблизительно от 1 мг/мл приблизительно до 200 мг/мл, приблизительно от 1 мг/мл приблизительно до 100 мг/мл, приблизительно от 20 мг/мл приблизительно до 200 мг/мл или приблизительно от 20 мг/мл приблизительно до 100 мг/мл.

17. Препарат по п.1, где белок присутствует в концентрации приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 30 мг/мл, от 25 мг/мл приблизительно до 30 мг/мл, приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл или приблизительно от 20 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл.

18. Препарат по п.1, где белок имеет рН, по меньшей мере, 6,0, 7,0 или 8,0.

19. Препарат по п.1, где препарат хранят приблизительно при 0°C приблизительно до 8°C или приблизительно от 0°C приблизительно до 5°C.

20. Препарат по п.1, где рН препарата составляет приблизительно рН 5,0 приблизительно до рН 6,0.

21. Препарат по п.1, где рН препарата составляет приблизительно рН 5,0 приблизительно до рН 6,0, и препарат хранят приблизительно от -80°C до 5°C.

22. Препарат по п.1, где белок представляет собой гуманизированное антитело к CD22, а водный раствор представляет собой приблизительно 20 мМ сукцинат, рН 6,0.

23. Препарат по п.1, где белок представляет собой антитело к антигену Y Льюиса, а водный раствор представляет собой приблизительно 10 мМ цитрат Na, рН 5,5 и приблизительно 75 мМ NaCl.

24. Препарат по п.1, где белок представляет собой антитело к 5T4, а водный раствор представляет собой приблизительно 10 мМ ацетат Na, рН 5,5.

25. Препарат по п.1, где стабильность определяют посредством анализа, по меньшей мере, одного из процентного отношения высокомолекулярных продуктов, процентного отношения низкомолекулярных продуктов или процентного отношения кислотных продуктов по сравнению с контролем.

26. Препарат по п.1, где белок очищен, по меньшей мере, на 95%.

27. Препарат по п.1, где препарат является стерильным.

28. Способ хранения белка, включающий в себя

(a) получение препарата по п.1;

(b) помещение препарата при выбранной температуре; и

(c) хранение препарата при выбранной температуре, где белок в препарате стабилен в течение, по меньшей мере, одной недели.

29. Способ по п.28, где белок стабилен в течение, по меньшей мере, одного месяца, трех месяцев, одного года, пяти лет, семи лет или десяти лет.

30. Способ по п.29, где белок стабилен при температуре приблизительно от -80°C или приблизительно от 2°C приблизительно до 8°C.

31. Способ по п.28, где белок хранят при температуре приблизительно от -80°C, и белок стабилен в течение, по меньшей мере, пяти лет, семи лет или десяти лет.

32. Способ по п.28, где препарат замораживают при выбранной температуре, и после стадии (c) белок быстро размораживают.

33. Способ по п.28, где препарат замораживают в (b), и замораживание представляет собой быстрое замораживание.

34. Способ по п.28, где белок представляет собой антитело.

35. Способ по п.28, где белок представляет собой моноклональное антитело.

36. Способ по п.28, где белок представляет собой антитело к CD22, антитело к антигену Y Льюиса или антитело к 5T4.

37. Способ по п.34, где антитело представляет собой промежуточное вещество.

38. Способ по п.28, где концентрация белка составляет, по меньшей мере, 15 мг/мл, по меньшей мере, 20 мг/мл, или, по меньшей мере, 30 мг/мл.

39. Способ по п.28, где при восстановлении после хранения белок имеет, по меньшей мере, 70%-ную активность стандарта.

40. Способ по п.28, где при восстановлении после хранения препарат содержит менее или 5% высокомолекулярных продуктов по сравнению со стандартом.

41. Способ по п.28, где при восстановлении после хранения, препарат содержит менее или 10% высокомолекулярных продуктов и агрегатов по сравнению со стандартом.

42. Способ определения предпочтительного препарата для хранения выбранного выделенного белка, включающий в себя

(а) получение выбранного выделенного белка;

(b) хранение выбранного выделенного белка в серии препаратов, содержащих водный раствор с pH приблизительно между 5,0 и приблизительно pH 8,0 и содержащих буфер приблизительно от 0 мМ до 150 мМ;

(с) определение, по меньшей мере, одного параметра стабильности; и

(d) определение препарата, в котором стабилен белок, где препарат, в котором белок стабилен, является предпочтительным препаратом для хранения выбранного выделенного белка.

43. Способ по п.42, где снижение стабильности обозначают повышением количества высокомолекулярных белков в образце по сравнению с контролем.

44. Способ по п.43, где выбирают условие, при котором высокомолекулярные продукты составляют не более 0,5%, 0,2% или 0,1% белка.

45. Способ по п.42, где параметром стабильности является активность, определенная посредством твердофазного иммуноферментного анализа, и в стабильном препарате, активность составляет, по меньшей мере, 50% контроля или, по меньшей мере, 80% контроля.

46. Способ по п.42, где параметром стабильности является присутствие высокомолекулярных продуктов, и стабильный препарат содержит не более 5% высокомолекулярных продуктов по сравнению с контролем.

47. Способ по п.42, где параметром стабильности является присутствие высокомолекулярных продуктов и белковых агрегатов, и стабильный препарат содержит не более 10% высокомолекулярных продуктов и белковых агрегатов или не более 15% высокомолекулярных продуктов и белковых агрегатов совместно, по сравнению с контролем.

48. Способ по п.42, где параметром стабильности является соотношение кислотных и основных белков, и соотношение в стабильном препарате отличается от контроля не более чем на 15%.

49. Полипептид, полученный по способу, включающему в себя хранение в препарате по п.1.

50. Способ по п.49, где полипептид представляет собой белок.

51. Способ по п.49, где белок представляет собой антитело.

52. Полипептид для применения при получении модифицированного белка, где полипептид хранят в препарате по п.1.

53. Полипептид по п.52, где полипептид представляет собой антитело.

54. Полипептид по п.52, где полипептид применяют для получения конъюгированного белка.

55. Полипептид по п.54, где белок конъюгируют с токсином.