



(51) МПК  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020129226, 04.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 07.03.2018 US 62/639,587;  
 20.02.2019 US 62/807,912

(43) Дата публикации заявки: 07.04.2022 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 07.10.2020

(86) Заявка РСТ:  
 IB 2019/051733 (04.03.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2019/171253 (12.09.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ПФАЙЗЕР ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АХМЕД, Сиед Салим (US),  
 БАЛТАЗОР, Брайан Марк (US),  
 МЕХТА, Анджали Прамод (US),  
 КУРЕШИ, Тихами (US)**

(54) **КОМПОЗИЦИИ АНТИ-PD-1 АНТИТЕЛ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, включающая анти-PD-1 антитело, где концентрация антитела составляет от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 300 мг/мл;

дисахарид;

буфер;

хелатирующий агент; и

полисорбат,

где рН указанной фармацевтической композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, и где указанная фармацевтическая композиция имеет вязкость в пределах от приблизительно 1 сантипуаз (сПз) до приблизительно 20 сПз.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где полисорбат представляет собой полисорбат 80 (PS80).

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1, 2, где концентрация полисорбата составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3 мг/мл.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где фармацевтическая композиция включает 0,2 мг/мл PS80.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где буфер представляет собой гистидиновый буфер.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где концентрация гистидина составляет приблизительно 20 мМ.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где буфер представляет собой ацетатный буфер.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где хелатирующий агент представляет собой EDTA и/или где концентрация хелатирующего агента находится в пределах от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3 мг/мл.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где EDTA включает динатрий EDTA, динатрий EDTA дигидрат или комбинацию динатрий EDTA и динатрий EDTA дигидрата.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где концентрация EDTA составляет приблизительно 0,04 мг/мл, приблизительно 0,045 мг/мл или приблизительно 0,05 мг/мл.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где дисахарид представляет собой сахарозу.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где дисахарид представляет собой трегалозу.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где трегалоза представляет собой дигидрат трегалозы.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, где концентрация дисахарида составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 50 мг/мл или приблизительно 84 мг/мл.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, дополнительно включающая аргинин при концентрации от приблизительно 25 мМ до приблизительно 300 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 100 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 200 мМ или приблизительно 250 мМ.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, дополнительно включающая пролин.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где концентрация пролина составляет от приблизительно 25 мМ до приблизительно 300 мМ или приблизительно 100 мМ, или приблизительно 200 мМ.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, где концентрация антитела выбрана из группы, состоящей из приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 145 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 155 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 165 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 185 мг/мл, приблизительно 190 мг/мл, приблизительно 195 мг/мл и приблизительно 200 мг/мл.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, где концентрация антитела составляет от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от 145 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл или от приблизительно 148 мг/мл до приблизительно 152 мг/мл.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая или состоящая из:  
приблизительно 150 мг/мл анти-PD-1 антитела;  
приблизительно 20 мМ гистидинового буфера;  
приблизительно 84 мг/мл трегалозы;  
приблизительно 0,2 мг/мл PS80; и  
приблизительно 0,45 или приблизительно 0,5 мг/мл EDTA,  
где указанная фармацевтическая композиция имеет pH 5,0+/-0,5.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где вязкость композиции находится между приблизительно 10 сПз и приблизительно 18 сПз при 20°C.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где вязкость композиции составляет

приблизительно 15 сПз при 20°C.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая или состоящая по существу из:

- приблизительно 150 мг/мл анти-PD-1 антитела;
  - приблизительно 20 мМ гистидинового буфера;
  - приблизительно 100 мМ аргинина HCl;
  - приблизительно 50 мг/мл трегалозы;
  - приблизительно 0,2 мг/мл PS80; и
  - приблизительно 0,45 или приблизительно 0,5 мг/мл EDTA,
- где указанная фармацевтическая композиция имеет pH 5,0+/-0,5.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где вязкость композиции находится между приблизительно 10 сПз и приблизительно 18 сПз при 20°C.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где вязкость композиции составляет приблизительно 15 сПз при 20°C.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 20-25, где EDTA включает динатрий EDTA, динатрий EDTA дигидрат или комбинацию динатрий EDTA и динатрий EDTA дигидрата.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, где антитело представляет собой человеческое или гуманизированное моноклональное антитело.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, где антитело представляет собой IgG4 антитело.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, где антитело представляет собой IgG4 S228P антитело.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, где антитело включает переменную область тяжелой цепи (VH), включающую первую определяющую комплементарность область VH (CDR1), VH CDR2 и VH CDR3 последовательности VH, показанной в SEQ ID NO: 2; и/или переменную область легкой цепи (VL), включающую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 последовательности VL, показанной в SEQ ID NO: 3.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где VH CDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 4, VH CDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 5, и VH CDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6, VL CDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 7, VL CDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 8, и VL CDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 9.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, где антитело включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи, показанной в SEQ ID NO: 2, и аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, показанной в SEQ ID NO: 3.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, где антитело включает переменную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 2, или вариант с одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами в остатках, которые не находятся в CDR, и/или переменную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 3, или ее вариант с одной или несколькими аминокислотными заменами в аминокислотах, которые не находятся в CDR.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-33, где антитело включает

тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 10, с или без С-концевого лизина SEQ ID NO: 10; и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, где антитело демонстрирует гликозилирование по Asn<sup>294</sup>, включающее G0F и G1F в качестве основных видов гликанов.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где гликозилирование дополнительно включает в качестве минорных видов гликанов усеченные и/или афукозилированные комплексного типа биантенарные структуры, структуру с высоким содержанием маннозы Man5 и сиалилированные фукозилированные по ядру комплексного типа биантенарные олигосахариды.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где фармацевтическая композиция является лиофилизированной или нелиофилизированной.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, 23 или 27-37, где фармацевтическая композиция имеет вязкость от приблизительно 10 до приблизительно 18 сПз при 20°C.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, где антитело представляет собой PF-06801591, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб или антиген-связывающую часть любого из вышеперечисленных.

40. Фармацевтическая композиция, включающая или состоящая по существу из: приблизительно 150 мг/мл анти-PD-1 антитела, где антитело включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 10, с или без С-концевого лизина SEQ ID NO: 10; и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11;

приблизительно 20 мМ гистидинового буфера;

приблизительно 84 мг/мл трегалозы;

приблизительно 0,2 мг/мл PS80; и

приблизительно 0,45 или приблизительно 0,5 мг/мл EDTA,

где указанная фармацевтическая композиция имеет pH 5,0+/-0,5 и имеет вязкость от приблизительно 10 до приблизительно 18 сПз при 20°C.

41. Фармацевтическая композиция, включающая или состоящая по существу из: приблизительно 150 мг/мл анти-PD-1 антитела, где антитело включает тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 10, с или без С-концевого лизина SEQ ID NO: 10; и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11;

приблизительно 20 мМ гистидинового буфера;

приблизительно 84 мг/мл трегалозы;

приблизительно 0,2 мг/мл PS80; и

приблизительно 0,45 или приблизительно 0,5 мг/мл EDTA,

где указанная фармацевтическая композиция имеет pH 5,0+/-0,5 и имеет вязкость от приблизительно 10 до приблизительно 18 сПз при 20°C.

42. Фармацевтическая композиция по п. 40 или 41, где EDTA включает динатрий EDTA, динатрий EDTA дигидрат или комбинацию динатрий EDTA и динатрий EDTA дигидрата.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40-42, где трегалоза представляет собой дигидрат трегалозы.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-43, где фармацевтическая композиция не включает антиоксидант.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, где антиоксидант представляет собой L-метионин или его фармацевтически приемлемую соль.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-43 , где фармацевтическая композиция не включает метионин.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22 или 27-46, где фармацевтическая композиция не включает аргинин.

48. Способ лечения заболевания, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-47 субъекту, имеющему такое заболевание.

49. Способ по п. 48, где фармацевтическая композиция включает 150 мг/мл анти-PD-1 антитела.

50. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту (1) эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-47 и (2) эффективного количества вакцины, способной вызывать иммунный ответ против клеток рака.

51. Способ усиления иммуногенности или терапевтического эффекта вакцины, вводимой субъекту для лечения рака, включающий введение субъекту, принимающему вакцину, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-47.

52. Способ по любому из пп. 48-51, где фармацевтическую композицию вводят в виде одной 2 мл подкожной инъекции.

53. Способ по любому из пп. 48-52, где фармацевтическую композицию вводят один раз в три недели.

54. Способ по любому из пп. 48-52, где фармацевтическую композицию вводят один раз в четыре недели.

55. Способ по любому из пп. 48-54, где фармацевтическую композицию вводят при дозе 300 мг подкожно.

56. Способ по любому из пп. 48-55, где субъекту вводят по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из: кризотиниба, палбоциклиба, талазопариба, анти-CTLA4 антитела, анти-4-1BB антитела, анти-OX40 антитела, второго анти-PD-1 антитела, агониста CD40, агониста TLR, клетки CAR-T и химиотерапевтического средства.

57. Способ по любому из пп. 48-56, где заболевание представляет собой рак.

58. Способ по п. 57, где рак выбран из группы, состоящей из: гастрального рака, саркомы, лимфомы, лимфомы Ходжкина, лейкоза, рака головы и шеи, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака тимуса, эпителиального рака, рака слюнной железы, рака печени, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легкого, рака яичников, рака молочной железы, рака предстательной железы, эзофагеального рака, рака поджелудочной железы, глиомы, лейкоза, множественной миеломы, почечноклеточной карциномы, рака мочевого пузыря, цервикального рака, хориокарциномы, рака толстой кишки, рака ротовой полости, рака кожи и меланомы.

59. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-47 для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

60. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-47 для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где схема введения лекарственного средства включает введение дозы лекарственного средства один раз в восемь недель.

61. Применение по п. 60, где объем дозы меньше чем или равен приблизительно 2,5 мл, 2,0 мл, 1,5 мл или 1,0 мл.

62. Применение по любому из пп. 59-61, где введение дозы является подкожным.

63. Применение по любому из пп. 59-62, где субъектом является человек.