

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019115089, 15.04.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.04.2013 US 61/812,603(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2015141520 30.09.2015

(43) Дата публикации заявки: 11.06.2019 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,
Джермакян Рубен Валерьевич(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ГЕННАРО, Линн А. (US),
КАО, Юн-Сян (US),
ЧЗАН, Юнхуа (US)

(54) ВАРИАНТЫ ПЕРТУЗУМАБА И ИХ АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая пертузумаб и вариант пертузумаба, лишенный фукозы, где количество варианта, лишенного фукозы, составляет от 0,9 до 4,1% композиции.
2. Композиция по п. 1, где количество варианта, лишенного фукозы, превышает 2% в композиции.
3. Композиция, содержащая смесь пертузумаба, разновидностей с низкой молекулярной массой (LMWS) пертузумаба и разновидностей пертузумаба с высокой молекулярной массой (HMWS), где количество LMWS составляет $\leq 1,6\%$, а количество HMWS составляет $\leq 1,7\%$ по данным эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (SE-HPLC).
4. Композиция, содержащая смесь пертузумаба, Пика 1 и Пика 2, где количество Пика 1 составляет $\leq 0,5\%$, а количество Пика 2 составляет $\leq 1,0\%$, измеренное с помощью капиллярного электрофореза с додецилсульфатом натрия в редуцирующих условиях (R-CE-SDS).
5. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-4, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
6. Изделие, содержащее контейнер с фармацевтической композицией по п. 5, и лист-вкладыш с указаниями по применению препарата, информирующими пользователя о применении фармацевтической композиции для лечения пациента, страдающего злокачественным заболеванием.
7. Способ лечения пациента, страдающего злокачественным заболеванием, включающий введение композиции по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 5 пациенту, страдающему злокачественным заболеванием.
8. Способ по п. 7, где злокачественным заболеванием является рак молочной железы, рак желудка, рак яичников, HER2-позитивная злокачественная опухоль или

2019115089 A

RU 2019115089 A

злокачественная опухоль с низким уровнем HER3.

9. Способ оценки композиции пертузумаба, включающий: (1) измерение количества варианта с неспаренными цистеинами в композиции, где указанный вариант с неспаренными цистеинами содержит Cys23/Cys88 неспаренные цистеины в одном или обоих вариабельных доменах легкой цепи пертузумаба; (2) измерение количества пертузумаба, лишенного фукозы, в композиции; или (3) измерение количества разновидностей с низкой молекулярной массой (LMWS) или разновидностей пертузумаба с высокой молекулярной массой (HMWS) в композиции.

10. Способ по п. 9, включающий две или три стадии из (1), (2) и (3).

11. Способ оценки биологической активности композиции пертузумаба, включающий измерение количества варианта пертузумаба, лишенного фукозы, в композиции для определения активности антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) композиции, и подтверждение количества пертузумаба, лишенного фукозы, в интервале примерно от 0,9% до примерно 4,1%.

12. Способ по п. 11, включающий измерение количества пертузумаба, лишенного фукозы, используя капиллярный электрофорез с индуцированной лазером флуоресценцией (CE-LIF).

13. Способ получения композиции, включающий: (1) получение композиции, содержащей пертузумаб и один или более его вариантов, и (2) аналитическое исследование полученной таким образом композиции для определения в ней количества варианта(вариантов), где вариант(ы) содержат: (i) вариант с неспаренными цистеинами содержащий Cys23/Cys88 неспаренные цистеины в одном или обоих вариабельных доменах легкой цепи пертузумаба; (ii) вариант пертузумаба, лишенный фукозы; (iii) разновидности пертузумаба с высокой молекулярной массой (HMWS); или (iv) разновидности пертузумаба с низкой молекулярной массой (LMWS).

14. Способ по п. 13, где (1) включает экспрессию пертузумаба и варианта (вариантов) из рекомбинантных ооцитов китайского хомячка (CHO) в промышленном масштабе и очистку композиции.

15. Выделенный вариант пертузумаба, где выделенный вариант содержит: (а) вариант пертузумаба с неспаренными цистеинами, где вариант представляет собой гетеродимерный вариант, содержащий Cys23/Cys88 неспаренные цистеины только в одном вариабельном домене легкой цепи пертузумаба; (б) вариант пертузумаба с неспаренными цистеинами, где вариант представляет собой гомодимерный вариант, содержащий Cys23/Cys88 неспаренные цистеины в обоих вариабельных доменах легкой цепи пертузумаба; (с) вариант пертузумаба, лишенный фукозы; (д) разновидности пертузумаба с высокой молекулярной массой (HMWS); или (е) разновидности пертузумаба с низкой молекулярной массой (LMWS).

16. Способ оценки фрагментации композиции пертузумаба, включающий измерение количества Пика 1 и Пика 2 в композиции с помощью капиллярного электрофореза с додецилсульфатом натрия в редуцирующих условиях (R-CE-SDS) и подтверждение того, что количество Пика 1 составляет $\leq 5\%$ и количество Пика 2 составляет $\leq 1,0\%$.

17. Способ получения композиции, включающий: (1) получение композиции, содержащей пертузумаб, и один или более его фрагментов, и (2) проведение аналитического исследования полученной таким образом композиции для оценки количества Пика 1 и Пика 2 в композиции.