



MD/EP 3475303 T2 2021.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3475303 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07K 16/28 (2006.01.01)
A61K 39/395 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0533 (22) Data de depozit: 2017.06.27 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17735440.4, 2017.06.27 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3475303, 2019.05.01 (31) Numărul cererii prioritare: 16176322 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.06.27 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2021, 2021.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 15/2021, 2021.04.14 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2019, 2019.06.30
(71) Solicitant: MORPHOSYS AG, DE (72) Inventatori: GARIDEL Patrick, DE; LANGER Andreas, DE; HESSLING Martin, DE; WEINFURTNER Daniel, DE; BROCKES Bodo, DE (73) Titular: MORPHOSYS AG, DE (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Formulări de anticorp anti-CD19

(57) Rezumat:

1

Prezenta dezvăluire descrie o formulare farmaceutică a unui anticorp anti-CD19.

2

Secvențe: 11
Revendicări: 22
Figuri: 2

MD/EP 3475303 T2 2021.09.30

(54) Anti-CD19 antibody formulations**(57) Abstract:**

1
The present disclosure describes a
pharmaceutical formulation of an anti-CD19
antibody.

2
Sequences: 11
Claims: 22
Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul invenției**

Prezenta divulgare se referă la formulări farmaceutice liofilizate stabile ale unui anticorp anti-CD19 și la metode de realizare și la metode de utilizare ale unor astfel de formulări.

Fundal

Celulele B sunt limfocite care joacă un rol larg în răspunsul imun umoral. Ele sunt produse în măduva osoasă a celor mai multe mamifere, și reprezintă 5-15% din grupul limfoidelor în circulație. Principala funcție a celulelor B este de a face anticorpi împotriva diferiților antigeni, și sunt o componentă esențială a sistemului imunitar adaptiv.

Datorită rolului lor critic în reglarea sistemului imunitar, dereglarea celulelor B este asociată cu o varietate de tulburări, cum ar fi limfoamele, și leucemiile. Acestea includ limfomul non-Hodgkin (NHL), leucemia limfocitară cronică (CLL) și leucemia limfoblastică acută (ALL).

Molecula CD19 umană este un receptor de suprafață celulară distinct structural exprimat pe suprafața celulelor B umane, incluzând, dar fără a se limita la, celule pre-B, celule B în dezvoltare timpurie (adică, celule B imature), celule B mature prin diferențiere terminală în celule din plasmă, și celule B maligne. CD 19 este exprimată de majoritatea leucemiilor limfoblastice acute pre-B (ALL), limfoamelor non-Hodgkin, leucemiilor limfocitare cronice cu celule B (CLL), leucemiilor pro-limfocitare, leucemiilor cu celule păroase, leucemiilor limfocitare acute comune, și unele leucemii limfoblastice Null-acute (Nadler și colab, J. Immunol., 131 :244-250 (1983), Loken și colab, Blood, 70:1316-1324 (1987), Uckun și colab, Blood, 71 :13- 29 (1988), Anderson și colab, 1984. Blood, 63:1424-1433 (1984), Scheuermann, Leuk. Lymphoma, 18:385-397(1995)). Expresia CD19 pe celulele din plasmă sugerează în plus că poate fi exprimată pe tumorile diferențiate cu celule B cum ar fi mielomul multiplu, plasmacitomul, tumorile Waldenstrom (Grossbard și colab., Br. J. Haematol, 102:509- 15(1998); Treon și colab, Semin. Oncol, 30:248-52(2003)).

Prin urmare, antigenul CD 19 este o țintă pentru imunoterapie în tratamentul limfomului non-Hodgkin (incluzând fiecare din subtipurile descrise aici), leucemiei limfocitare cronice și/sau leucemiei limfoblastice acute.

MOR208 (denumit anterior XmAb5574) este un anticorp monoclonal umanizat modificat genetic Fc care se leagă la CD19. Creșterea în legarea MOR208 Fc la FcγR, din cauza mutațiilor modificate genetic XmAb, ameliorează semnificativ citotoxicitatea mediată de celulă dependentă de anticorp in-vitro (ADCC), fagocitoza mediată de celulă dependentă de anticorp (ADCP), și efectele citotoxice directe (apoptoză) pe tumoare față de anticorpul nemodificat. Nu s-a arătat că MOR208 mediază citotoxicitate dependentă de complement.

MOR208 a fost sau este în prezent studiat în studii clinice în CLL, ALL și NHL. Specific, un studiu de fază I intitulat Siguranța și tolerabilitatea XmAb®5574 în leucemia limfocitară cronică, și un studiu de fază IIa intitulat Studiul anticorpului anti-CD19 optimizat Fc (MOR208) în tratarea leucemiei limfoblastice acute cu celule B (B-ALL) sunt finalizate. Un studiu de fază IIa intitulat Studiul anticorpului anti-CD19 optimizat Fc (MOR208) în tratarea limfomului non-Hodgkin (NHL) a finalizat recrutarea. Și următoarele studii sunt în derulare: un studiu de fază II/III intitulat Un studiu pentru a evalua eficacitatea și siguranța MOR208 cu bendamustină (BEN) versus rituximab (RTX) cu BEN la pacienții adulți cu limfom difuz recidivat sau refractar cu celule B mari (DLBCL) (B-MIND), un studiu de Fază II intitulat Studiu pentru evaluarea eficacității și siguranței MOR208 Cu idelalisib la pacienții R/R CLL/SLL pretratați cu BTKi, un studiu de fază II intitulat Un studiu pentru evaluarea siguranței și eficacității lenalidomidei cu MOR208 la pacienții cu R-R DLBCL, și un studiu de fază II intitulat MOR208 de fază II în combinație cu lenalidomidă pentru pacienții cu CLL, SLL sau PLL recidivat sau refractar sau pentru pacienții mai în vârstă cu CLL, SLL sau PLL netratat.

Anticorpilor terapeutici și fragmentele de anticorp sunt molecule mari și mai complexe decât medicamentele tradiționale organice și anorganice micromoleculare deoarece anticorpilor posedă multiple grupări funcționale în plus față de structurile tridimensionale complexe și, prin urmare, formularea de astfel de proteine ridică provocări speciale. Pentru ca o proteină să rămână activă biologic, o formulare trebuie să păstreze integritatea conformațională cel puțin a secvenței miezului aminoacizilor proteinei în timp ce, în același timp protejează multiplele grupări funcționale ale proteinei de degradare. Formulările anticorpilor pot avea durate de valabilitate scurte și anticorpilor formulați pot pierde activitatea biologică care rezultă din instabilitatea chimică și fizică în timpul depozitării. Cele mai comune trei căi pentru degradarea proteinei sunt agregarea, deamidarea și oxidarea proteinei (Cleland și colab., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier

Systems 10(4): 307-377 (1993)). În particular, agregarea poate conduce potențial la răspuns imun crescut la pacienți, conducând la preocupări de siguranță și trebuie să fie minimizată sau prevenită. WO 2015/157286 A1 divulgă formulări stabile de anticorpi anti-CD19, unde trehaloza sau manitolul și zaharoza sunt utilizate ca agenți de stabilizare.

5 Rezumatul invenției

Un obiectiv al invenției este de a furniza formulări de anticorpi anti-CD19, și în particular formulări de anticorpi anti-CD19 având o durată de valabilitate adecvată.

Formulările adecvate pentru anticorpii terapeutici pot fi o compoziție farmaceutică apoasă sau liofilizată care poate fi reconstituită pentru a furniza o soluție pentru administrare la un

10 pacient. Invenția furnizează o formulare farmaceutică liofilizată stabilă, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbitat într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

15 a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau
b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM,

și în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cu secvența

20 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL

SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPDVFLF
PPKPK

25 DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAAEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor cu secvența
30 RTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

Invenția furnizează de asemenea un recipient care păstrează formularea farmaceutică liofilizată stabilă a invenției.

35 Invenția furnizează de asemenea o soluție pentru administrare la un pacient, care este reconstituită din formularea farmaceutică liofilizată stabilă a invenției și care soluție cuprinde respectivul anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbitat într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și are un pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

40 a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau
b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM.

Invenția furnizează de asemenea soluția invenției pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un subiect, tratamentul cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de soluție către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul.

45 În unele realizări, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 cuprinzând secvența SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 cuprinzând secvența NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 cuprinzând secvența GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 cuprinzând secvența RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 cuprinzând secvența RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 cuprinzând secvența
50 MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID
55 NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK
YNEKF

60 QGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFFQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVDP RFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO:
11).

În unele realizări, anticorpul anti-CD19 în formulare are o concentrație de la aproximativ
20 mg/ml până la aproximativ 80 mg/ml. În unele realizări, anticorpul anti-CD19 în formulare are
o concentrație de aproximativ 40 mg/ml.

În unele realizări, respectivul tampon în formulare este tampon citrat sau tampon fosfat.

În unele realizări, respectiva trehaloză în formulare este de aproximativ 200 mM. În unele
realizări, respectiva trehaloză în formulare este de 200 mM.

În unele realizări, respectivul manitol în formulare este de aproximativ 219 mM și
zaharoza în formulare este de aproximativ 29 mM. În unele realizări, respectivul manitol în
formulare este de 219 mM și zaharoza în formulare este de 29 mM.

În unele realizări, respectivul polisorbitat în formulare este polisorbitat 20. În invenția
revendicată, respectivul polisorbitat (de exemplu, polisorbitat 20) în formulare este de la 0,005%
(m/v) până la aproximativ 0,06% (m/v). În unele realizări, respectivul polisorbitat (de exemplu,
polisorbitat 20) în formulare este de aproximativ 0,02% (m/v). În unele realizări, respectivul
polisorbitat (de exemplu, polisorbitat 20) în formulare este de 0,02% (m/v).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
mg/ml, citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, trehaloză într-o concentrație de
aproximativ 200 mM, polisorbitat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și un pH de 6,0.

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, citrat
într-o concentrație de 25 mM, trehaloză într-o concentrație de 200 mM, polisorbitat într-o
concentrație de 0,02% (m/v), și un pH de 6,0.

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum
s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
mg/ml, citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, manitol într-o concentrație de aproximativ
219 mM, zaharoza într-o concentrație de aproximativ 29 mM, polisorbitat într-o concentrație de
aproximativ 0,02% (m/v), și un pH de 6,0.

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, citrat
într-o concentrație de 25 mM, manitol într-o concentrație de 219 mM, zaharoza într-o concentrație
de 29 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și un pH de 6,0.

În unele realizări, respectivul anticorp anti-CD19 în formulare nu este supus la liofilizare
anterioară, de exemplu este lichid. În unele realizări, respectivul anticorp anti-CD19 în formulare
este un anticorp umanizat sau uman.

Descrierea desenelor

Figura 1: Sunt furnizate secvențele de aminoacizi ale MOR208.

Figura 2: Număr de particule subvizibile (SVP) de MOR208 după 3 luni la 40°C. Formularea 3 și
Formularea 9 au fost comparate și formularea manitol/zaharoza a generat mai multe particule în
timp în special în intervalul între 2 μm și 1000 μm.

Descriere detaliată a invenției

Termenul „anticorp” înseamnă anticorpi monoclonali, incluzând orice izotip, cum ar fi,
IgG, IgM, IgA, IgD și IgE. Un anticorp IgG este compus din două lanțuri grele identice și două
lanțuri ușoare identice care sunt îmbinate prin legături disulfură. Fiecare lanț greu și ușor conține o
regiune constantă și o regiune variabilă. Fiecare regiune variabilă conține trei segmente denumite
„regiuni determinante de complementaritate” („regiuni CDR”) sau „regiuni hipervariabile”, care
sunt în primul rând responsabile pentru legarea unui epitop al unui antigen. Ele sunt referite ca
CDR1, CDR2, și CDR3, numerotate secvențial de la N-terminal. Porțiunile cele mai puternic
conservate ale regiunilor variabile în exteriorul regiunilor CDR sunt denumite „regiuni cadru”. Un
„fragment de anticorp” înseamnă un fragment Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' F(ab')₂, sau alt fragment,
care conține cel puțin un lanț greu variabil sau lanț ușor variabil, fiecare conținând regiuni CDR și
regiuni cadru.

„VH” se referă la regiunea variabilă a unui lanț greu de imunoglobuline al unui anticorp,
sau fragment de anticorp. „VL” se referă la regiunea variabilă a lanțului ușor de imunoglobuline al
unui anticorp, sau fragment de anticorp.

Termenul „CD19” se referă la proteina cunoscută ca CD19, având următoarele sinonime:
B4, antigen limfocitar B CD19, antigen de suprafață B-limfocitar B4, CVID3, antigen de
diferențiere CD19, MGC12802, și antigen de suprafață al celulei T Leu-12.

CD19 uman are secvența de aminoacizi de:

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSL
GLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLG
GLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNLQSLSDLTMAPGS
TLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWW/METGLLLPRATAQDAGK
YYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRKRK
RMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQA
DGALGSRSPPGVGPEEEEEEGEYEPDSEEDSEFYENDSNLGGDQLSQDGSYENPEDEPLGPE
DEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSPHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLR
SIRGQPGPNHEEDADS ENMDNPDGPDPAWGGGGGRMGWTR. (SEQ ID NO: 7)

5 „**MOR208**“ este un anticorp anti-CD19. Secvența de aminoacizi a domeniilor variabile este prevăzută în Figura 1. Secvența de aminoacizi a regiunilor Fc ale lanțurilor grele și ușoare ale MOR208 este furnizată în Figura 1. „MOR208“ și „XmAb 5574“ sunt utilizate ca sinonime pentru a descrie anticorpul prezentat în Figura 1. Anticorpul MOR208 este descris în cererea de brevet US cu numărul serial 12/377.251.

10 Anticorpi suplimentari specifici pentru CD19 sunt descriși în brevetul SUA nr. 7.109.304 (Immunomedics); cererea de brevet US cu nr. serial 11/917.750 (Medarex); cererea de brevet US cu nr. serial 11/852.106 (Medimmune); cererea de brevet US cu nr. serial 11/648.505 (Merck Patent GmbH); brevetul SUA nr. 7.968.687 (Seattle Genetics); și cererea de brevet US cu nr. serial 12/710.442 (Glenmark Pharmaceuticals).

15 In plus, anticorpi suplimentari specifici pentru CD19 sunt descriși in WO2005012493 (US7109304), WO2010053716 (US12/266.999) (Immunomedics); WO2007002223 (US US8097703) (Medarex); WO2008022152 (12/377.251) și WO2008150494 (Xencor), WO2008031056 (US11/852.106) (Medimmune); WO 2007076950 (US 11/648.505) (Merck Patent GmbH); WO 2009/052431 (US12/253.895) (Seattle Genetics); și WO2010095031 (12/710.442) (Glenmark
20 Pharmaceuticals), WO2012010562 și WO2012010561 (International Drug Development), WO2011147834 (Roche Glycart), și WO 2012/156455 (Sanofi).

Termenul „**formulare farmaceutică**“ se referă la o preparare pentru administrare la subiecți. Astfel de subiecți pot fi oameni.

25 O formulare „**stabilă**“ este una care poate fi administrată pacienților după depozitare. În aspecte, formularea reține esențial proprietățile sale fizice și chimice, precum și activitatea sa biologică după depozitare. Diferite tehnici analitice pentru măsurarea stabilității proteinei sunt disponibile în domeniu și sunt analizate în Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) și Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993), de exemplu.

30 Stabilitate poate fi evaluată calitativ și/sau cantitativ într-o varietate de moduri diferite, incluzând evaluarea formării agregatului (de exemplu utilizând cromatografie de excludere dimensională, prin măsurarea turbidității, și/sau prin inspecție vizuală); prin evaluarea încărcării eterogene utilizand cromatografie cu schimb de ioni (IEC), cromatografie de excludere dimensională (HP-SEC), analiză SDS-PAGE pentru a compara anticorpul redus și intact;
35 evaluarea activității biologice sau funcția de legare la antigen a anticorpului; etc. Instabilitatea poate implica oricare sau mai multe dintre: agregare, deamidare (de exemplu deamidare Asn), oxidare (de exemplu oxidare Met), izomerizare (de exemplu izomerizare Asp), tăiere/hidroliză/fragmentare (de exemplu fragmentarea regiunii balama), formare de succinimidă, cisteine neimperecheate, extensie N-terminală, procesare C-terminală, diferențe de glicozilare, etc..

40 Așa cum s-a utilizat în acest document, „**activitate biologică**“ a unui anticorp monoclonal se referă la abilitatea anticorpului de a se lega la antigen. Ea poate include în plus legarea anticorpului la antigen și conducând la un răspuns biologic măsurabil care poate fi măsurat in vitro sau in vivo.

45 Așa cum s-a utilizat în acest document, „**tampon**“ se referă la o soluție tamponată care rezistă modificărilor în pH prin acțiunea componentelor sale conjugate acid-bază. Tamponul acestei divulgări are preferabil un pH în intervalul de la aproximativ 4,5 până la aproximativ 7,0, preferabil de la aproximativ 5,6 până la aproximativ 7,0. Tamponul poate avea un pH de aproximativ 6,0 sau un pH de 6,0. De exemplu, un tampon citrat sau un tampon fosfat sunt fiecare un exemplu de tampon care vor controla pH-ul în acest interval.

50 Așa cum s-a utilizat în acest document, un „**surfactant**“ se referă la un agent activ de suprafață. Preferabil surfactantul este un surfactant neionic. Exemple de surfactanți include aici polisorbatul (de exemplu, polisorbit 20 și, polisorbit 80); poloxamerul (de exemplu poloxamer 188); tritonul; dodecil sulfat de sodiu (SDS); laurel sulfat de sodiu; octil glicosidă de sodiu; lauril-,

miristil-, linoleil-, sau stearyl-sulfobetaină; lauril-, miristil-, linoleil- sau stearyl-sarcozină; linoleil-, miristil-, sau cetil-betaină; lauroamidopropil-, cocamidopropil-, linoleamidopropil-, miristamidopropil-, palmidopropil-, sau isostearamidopropil-betaină (de exemplu lauroamidopropil); miristamidopropil-, palmidopropil-, sau izostearamidopropil-dimetilamină; metil cocoil de sodiu, sau metil oleil-taurat de disodiu; și seriile MONAQUAT™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.); polietil glicol, polipropil glicol, și copolimeri de etilen și propilen glicol (de exemplu Pluronic, PF68 etc.); etc. Într-o realizare, surfactantul este aici polisorbit 20.

„**Regiune Fc**“ înseamnă regiunea constantă a unui anticorp, care la oameni poate fi de subclasă IgG1, 2, 3, 4 sau altele. Secvențele de regiuni Fc umane sunt disponibile la IMGT, C-REGIUNILE IGH umane, http://www.imgt.org/IMGTrepertoire/Proteine/proteină/human/IGH/IGHC/Hu_IGHCallgenes.htm 1 (recuperat pe 16 mai 2011).

„**Administrat**“ sau „**administrare**“ includ dar nu se limitează la livrarea printr-o formă injectabilă, cum ar fi, de exemplu, pe cale intravenoasă, intramusculară, intradermală sau subcutanată sau cale mucozală, de exemplu, ca pulverizator nazal sau aerosol pentru inhalare sau ca o soluție ingerabilă, capsule sau tablete.

O „**cantitate eficientă terapeutică**“ dintr-un compus sau combinație se referă la o cantitate suficientă pentru a opri cel puțin parțial manifestările clinice ale unei boli sau tulburare dată și a complicațiilor sale. Cantitatea care este eficientă pentru un scop terapeutic particular va depinde de severitatea bolii sau leziunii precum și de greutatea și starea generală a subiectului. Se va înțelege că determinarea unui dozaj adecvat poate fi obținută, utilizând experimentarea de rutină, prin construcția unei matrice de valori și testarea diferitelor puncte din matrice, din care toate se încadrează în abilitățile obișnuite ale unui medic antrenat sau specialist clinic.

„**Regiunile CDR**“ sunt definite aici fie prin Chotia și colab sau fie prin Kabat și colab. Vezi Chotia C, Lesk AM. (1987) Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. J Mol Biol., 196(4):901-17. Vezi Kabat E.A, Wu T.T., Perry H.M., Gottesman K.S. și Foeller C. (1991). Sequences of Proteins of Immunological Interest. A 5-a ediție, publicația NIH nr. 91-3242, US Dept. of Health and Human Services, Washington, DC.

„**Concurează încrucișat**“ înseamnă abilitatea unui anticorp sau a altui agent de legare de a interfera cu legarea altor anticorpi sau agenți de legare la CD19 într-un test de legare competitivă standard. Abilitatea sau măsura în care un anticorp sau alt agent de legare este capabil să interfere cu legarea altui anticorp sau moleculă de legare la CD19, și, prin urmare dacă se poate menționa că concurează încrucișat conform invenției, poate fi determinată utilizând teste de legare competitive standard. Un test adecvat implică utilizarea tehnologiei Biacore (de exemplu prin utilizarea instrumentului BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suedia)), care poate măsura extinderea interacțiunilor utilizând tehnologia cu rezonanță plasmonică de suprafață. Un alt test pentru măsurarea competitivității încrucișate utilizează o abordare pe bază de ELISA. Un proces cu randament ridicat pentru anticorpii de „legare a epitopului“ bazat pe concurența lor încrucișată este descris în cererea de brevet internațională nr. WO 2003/48731.

Termenul „**epitop**“ include orice determinant proteic capabil de legare specifică la un anticorp sau care interacționează altfel cu o moleculă. Determinanții epitopici constau în general din grupări de suprafață active chimic de molecule cum ar fi aminoacizii sau catenele laterale de carbohidrat sau zahăr și poate avea caracteristici structurale tridimensionale specifice, precum și caracteristici de încărcare specifice. Un epitop poate fi „**liniar**“ sau „**conformațional**“. Termenul „**epitop liniar**“ se referă la un epitop cu toate punctele de interacțiune între proteină și molecula de interacțiune (cum ar fi un anticorp) apar liniar de-a lungul secvenței primare de aminoacizi a proteinei (continuu). Termenul „**epitop conformațional**“ se referă la un epitop în care aminoacizii discontinui vin împreună în conformație tridimensională. La un epitop conformațional, punctele de interacțiune apar de-a lungul resturilor de aminoacizi pe proteină, care sunt separate unul de altul.

„**Se leagă același epitop ca**“ înseamnă abilitatea unui anticorp sau a altui agent de legare de a se lega la CD19 și având același epitop ca anticorpul exemplificat. Epitopii anticorpului exemplificat și alți anticorpi la CD19 pot fi determinați utilizând tehnici de mapare standard ale epitopului. Tehnicile de mapare ale epitopului, bine cunoscute în domeniu includ Protocoalele de mapare ale epitopului din Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E.Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. De exemplu, epitopii liniari pot fi determinați prin de exemplu, sintetizarea concomitentă a numărului mare de peptide pe suporturi solide, peptidele corespunzând porțiunilor moleculei de proteină, și reacționând peptidele cu anticorpi în timp ce peptidele sunt încă atașate la suporturi. Astfel de tehnici sunt cunoscute în domeniu și descrise în, de exemplu, brevetul S.U.A. nr. 4.708.871 ; Geysen și colab, (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 81:3998-4002; Geysen și colab, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 82:78-182; Geysen și colab, (1986) Mol. Immunol. 23 :709-715. În mod similar, epitopii conformaționali sunt cu ușurință

identificați prin determinarea conformației spațiale de aminoacizi cum ar fi prin, de exemplu, schimb de hidrogen/deuteriu, cristalografie cu raze X și rezonanță magnetică nucleară bidimensională. Vezi, de exemplu, Protocoalele de mapare ale epitopului, de mai sus. Regiunile antigenice ale proteinelor pot fi de asemenea identificate utilizând grafice standard de antigenicitate și hidropatie, cum ar fi cele calculate utilizând, de exemplu, programul software Omega versiunea 1.0 disponibil de la Oxford Molecular Group. Acest program de calculator utilizează metoda Hopp/Woods, Hopp și colab, (1981) Proc. Natl. Acad. Sci SUA 78:3824-3828; pentru determinarea profilului de antigenicitate, și tehnica Kyte-Doolittle, Kyte și colab, (1982) J.Mol. Biol. 157: 105-132; pentru graficele de hidropatie.

10 Realizări

Cum s-a notat în altă parte aici, invenția furnizează o formulare farmaceutică liofilizată stabilă, formulare cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbate într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

- 15 a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau
b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM, și în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență

20 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPDVFLF
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
25 VVHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
30 SKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de la 10 până la 75 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 50 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 40 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 30 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de aproximativ 25 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este într-o concentrație de 25 mM. În unele realizări, respectivul tampon din formulare este tampon citrat sau tampon fosfat.

În unele realizări, respectivul tampon citrat din formulare este într-o concentrație de la 10 până la 75 mM. În unele realizări, respectivul tampon citrat din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 50 mM. În unele realizări, respectivul tampon citrat din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 30 mM. În unele realizări, respectivul tampon citrat din formulare este într-o concentrație de aproximativ 25 mM. În unele realizări, respectivul tampon citrat din formulare este într-o concentrație de 25 mM.

În unele realizări, respectivul tampon fosfat din formulare este într-o concentrație de la 10 până la 75 mM. În unele realizări, respectivul tampon fosfat din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 50 mM. În unele realizări, respectivul tampon fosfat din formulare este într-o concentrație de la 20 până la 30 mM. În unele realizări, respectivul tampon fosfat din formulare este într-o concentrație de aproximativ 25 mM. În unele realizări, respectivul tampon fosfat din formulare este într-o concentrație de 25 mM.

Intr-o altă realizare respectivul anticorp anti-CD19 este un anticorp umanizat sau uman.

Intr-o altă realizare respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la 2-8°C pentru cel puțin 6 luni, cel puțin 12 luni, cel puțin 18 luni, cel puțin 24 luni sau cel puțin 36 luni.

55 Intr-o altă realizare respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ 40°C pentru cel puțin aproximativ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 sau mai multe săptămâni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ 40°C pentru cel puțin aproximativ 1, 2, 3, 4, 5 sau mai multe luni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ 25°C pentru cel puțin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 sau mai multe luni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ 5°C pentru cel puțin

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, sau mai multe luni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ 5+/-3 °C pentru cel puțin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, sau mai multe luni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la aproximativ -20°C pentru cel puțin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, sau mai multe luni. În anumite realizări, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este stabilă la 5°C sau -20°C pentru cel puțin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, sau mai multe luni.

Intr-o realizare suplimentară anticorpul anti-CD19 din formulare reține cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90%, cel puțin 95% din activitatea sa biologică după depozitare. În unele realizări activitatea biologică este măsurată prin legarea anticorpului la CD19. În unele realizări activitatea biologică este măsurată prin legarea anticorpului la CD19 într-un test de legare la CD19 FACS. În unele realizări activitatea biologică este măsurată prin activitatea ADCC a respectivului anticorp anti-CD19. În unele realizări formularea farmaceutică liofilizată stabilă este sterilă.

Intr-o realizare suplimentară, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este adecvată pentru a fi administrată unui subiect. Într-o realizare suplimentară, respectiva formulare farmaceutică liofilizată stabilă este adecvată pentru administrare intravenoasă (IV) sau administrare subcutanată.

Cum s-a notat în altă parte aici, într-un alt aspect invenția furnizează de asemenea un recipient de păstrare a formulării farmaceutice liofilizate stabile a invenției. Într-o realizare respectivul recipient este o fiolă de sticlă sau un recipient din aliaj metalic. Într-o realizare suplimentară aliajul metalic este oțel inoxidabil 316L sau hastelloy.

De asemenea este divulgată aici o metodă de tratare a unei boli sau tulburări la un subiect cuprinzând administrarea unei cantități eficiente din formularea divulgată aici către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul. De asemenea este divulgată aici utilizarea formulării farmaceutice liofilizate stabile cum s-a divulgat aici pentru tratamentul unei boli sau tulburări la un subiect cuprinzând administrarea unei cantități eficiente din respectiva formulare către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul. De asemenea este divulgată aici utilizarea formulării farmaceutice liofilizate stabile cum s-a divulgat aici pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau tulburări la un subiect cuprinzând administrarea unei cantități eficiente din respectiva formulare către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul.

Cum s-a notat în altă parte aici, invenția furnizează de asemenea o soluție pentru administrare la un pacient, care este reconstituită din formularea farmaceutică liofilizată stabilă a invenției și care soluție cuprinde respectivul anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbit într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și are un pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau
b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM,

pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un subiect, tratamentul cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de soluție către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul.

Intr-o realizare boala sau tulburarea este limfom non-Hodgkin (incluzand fiecare din subtipurile descrise aici), leucemie limfocitară cronică și/sau leucemie limfoblastică acută. În realizări, limfomul non-Hodgkin este selectat din grupul constand din limfom folicular, limfom limfocitar mic, țesut limfoid asociat cu mucoasa, limfom al zonei marginale, limfom difuz cu celule B mari, limfom Burkitt, și limfom cu celule manta.

În unele realizări, este furnizată aici este o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzand un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbit într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM sau
b) manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență

RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM sau

b) manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK YNEKF

QGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNS GVPD RFGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM sau

b) manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSL

SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPK

DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT VVHQD WLNKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY

TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM sau

b) manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil având cel puțin 85%, 86%, 87%, 89%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, sau 99% identitate cu secvența

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK YNEKF

QGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil având cel puțin 85%, 86%, 87%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, sau 99% identitate cu secvența

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNS GVPD RFGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune

LCDR1 de secvență RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK YNEKF
QGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPD RFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK YNEKF
QGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPD
RFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de aproximativ 200 mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPPDVFLLP
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD WLNKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbat într-o concentrație de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o

concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL

5 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
10 YPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
15 revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
mg/ml, un tampon fosfat într-o concentrație de 20 până la 40 mM, polisorbit într-o concentrație de
aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o
concentrație de aproximativ 200 mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 anticorp cuprinde un
domeniu constant al lanțului greu de secvență

20 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
25 VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
30 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
mg/ml, un tampon fosfat într-o concentrație de 20 până la 40 mM, polisorbit într-o concentrație de
aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o
35 concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care
respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL

SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
40 PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
45 VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
50 mg/ml, un tampon fosfat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbit într-o concentrație
de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o
concentrație de aproximativ 200 mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu
constant al lanțului greu de secvență

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
55 LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF

PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPKEETISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
5 VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

10 În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de aproximativ 40
mg/ml, un tampon fosfat într-o concentrație de aproximativ 25 mM, polisorbit într-o concentrație
de aproximativ 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o
concentrație de aproximativ 219 mM și zaharoză într-o concentrație de aproximativ 29mM, în care
respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență

15 ASTKGPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPDVFLF
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
20 VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPKEETISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
25 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un
tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbit într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH
de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de 200 mM, în care
30 respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1),
o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență
GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență RSSKSLQNVNGNTYLY
(SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3
de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

35 În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un
tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbit într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH
de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de 219 mM și zaharoză într-
o concentrație de 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 de
40 secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o
regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență
RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID
NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
45 revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un
tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbit într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH
de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de 200 mM în care
respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență
EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK
50 YNEKF
QGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPD
RFGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

55 În unele realizări, este furnizată o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un

tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de 219 mM și zaharoză într-o concentrație de 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

5 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTK
YNEKF
QGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPD
RFGSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

10

În unele realizări, este furnizată o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de 200 mM, în care

15 respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
20 DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
25 TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un tampon fosfat într-o concentrație de 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formulare cuprinde în plus trehaloză într-o concentrație de 200 mM, în care

30 respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
35 DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
40 VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de 219 mM și zaharoză într-o concentrație de 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului

45 greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSL
50 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQD
55 WLNKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTTPMLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

În unele realizări, este furnizată aici o formulare farmaceutică liofilizată stabilă cum s-a
5 revendicat, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de 40 mg/ml, un
tampon fosfat într-o concentrație de 25 mM, polisorbitat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și pH
de 6,0, în care formularea cuprinde în plus manitol într-o concentrație de 219 mM și zaharoză într-
o concentrație de 29mM, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al
10 lanțului greu de secvență
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSG
LYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF
PPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
15 VVHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPMLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
20 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 9).

Exemple de lucru

Exemplul de lucru 1: Caracterizarea biofizică a MOR208

Proprietățile biofizice ale MOR208 au fost analizate în scopul caracterizării, analizei de
preformulare și fezabilității concentrației ridicate.

25 Pentru a evalua stabilitatea structurală a MOR208, s-au efectuat experimente de topire
termică utilizând DSF (fluorimetrie cu scanare diferențială) și spectroscopie CD. Mostrele
MOR208 au fost diluate la o concentrație de 1,1 mg/mL. S-a adăugat colorant hidrofob sypro-
portocaliu pentru a detecta deplicarea proteinei și s-au generat respectivele curbe de topire.
Mostrele au prezentat o temperatură de topire relativ scăzută de 47°C indicată de o etapă de
30 creștere în fluorescență.

MOR208 este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă la CD19 pe celulele B și
descendenții acestora. Regiunea Fc a fost modificată genetic (S239D/I332E) pentru a spori
funcțiile efectoare care susțin depleția celulei B. În conformitate cu ipoteza de lucru curentă, acest
format de regiune Fc conduce la flexibilitatea domeniului CH2, care conduce la potență ADCC
35 sporită dar poate fi însoțit de o scădere a temperaturii de topire a domeniului Fc.

Mai mult a fost efectuat un studiu de analiză a pH-ului utilizând DSC, RALS și ITF
pentru a identifica cel mai stabil interval pH pentru proteină. În studiu a fost acoperit un interval de
pH de la 3,5 până la 8,0. Măsurătorile au fost executate într-un sistem de tampoane amestecate
care acoperă intervalul dorit de pH. Intervalul cel mai stabil de pH pentru MOR208 a fost
40 identificat între pH 6,0 și 7,0 pe baza rezultatele obținute.

Prin urmare două sisteme de tampoane au fost identificate că furnizează o capacitate
suficientă de tampon în intervalul de pH-ul între pH 6,0 și 7,0 și sunt acceptabile farmaceutic
pentru utilizare parenterală:

- Citrat (pH 5,5; 6,0)
- 45 • Histidină (pH 6,0; 6,5; 7,0)

S-au efectuat măsurători DSC, RALS și ITF suplimentare pentru a testa stabilitatea
termică a MOR208 în 25 mM tampon de citrat și 25 mM tampon de histidină. Numai citratul la un
pH de 5,5 a prezentat temperaturi de tranziție semnificativ mai scăzute unde toate mostrele testate
au prezentat o stabilitate termică comparabilă. Această concluzie a fost de asemenea confirmată de
50 testările RALS și ITF.

Mai mult, a fost testat impactul tăriei ionice, zaharurilor, poliolilor și polisorbitului 20
asupra stabilității termice a MOR208. 25 mM tampon de citrat la pH 6,0 au fost selectați ca sistem
de tampon de bază pentru prepararea mostrelor conținând NaCl sau zahăr sau polisorbitat 20.
Măsurătorile au arătat că adăugarea de NaCl crește stabilitatea termică a MOR208 pe baza primei
55 temperaturi de tranziție la 52°C. Această observație a fost confirmată de măsurători ITF.
Rezultatele testării RALS nu au identificat nici un impact al NaCl asupra stabilității termice a
MOR208.

Impactul zaharurilor (trehaloză și zaharoză) și manitolului asupra stabilității termice a MOR208 a fost testat utilizând concentrații de 200 mM pentru trehaloză, 210 mM pentru zaharoză și 180 mM manitol/45 mM zaharoză pentru amestec. Aceste concentrații au fost selectate pentru a deplasa formularea în intervalul izotonic. Rezultatele testărilor DSC, RALS și ITF au indicat că trehaloza și zaharoza au avut un impact comparabil asupra stabilității termice a MOR208 în timp ce amestecul de manitol/zaharoză a scăzut puțin prima temperatură de tranziție cu aprox. 0,8°C.

Impactul polisorbatalui 20 asupra stabilității termice a MOR208 a fost testat utilizând concentrații de 0,02%, 0,04%, 0,08% și 0,12%. Rezultatele măsurătorilor DSC și RALS nu au arătat nici un impact semnificativ al polisorbatalui 20 la concentrațiile testate asupra stabilității termice a MOR208.

Impactul $MgCl_2$ asupra stabilității termice a MOR208 a fost testat utilizând concentrații de 1, 5 și 10 mM. Rezultatele măsurătorilor DSC și RALS nu au arătat nici un impact semnificativ al $MgCl_2$ la concentrațiile testate asupra stabilității termice a MOR208.

Exemplul de lucru 2: Studiu de stabilitate al formulărilor lichide pentru MOR208

Pe baza caracterizării biofizice a MOR208, au fost testate următoarele 6 formulări lichide diferite într-un studiu de stabilitate:

Următoarele formulări au fost selectate pentru studiul de stabilitate:

- Formularea F1: 10 mM citrat, pH 6,0 + 0,01 % PS 20 + 150 mM NaCl
- Formularea F2: 25 mM citrat, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 125 mM NaCl
- Formularea F3: 25 mM citrat, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 200 mM trehaloză
- Formularea F4: 25 mM citrat, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 210 mM zaharoză
- Formularea F5: 25 mM histidină, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 140 mM NaCl
- Formularea F6: 25 mM histidină, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 230 mM trehaloză
- Formularea F7: 25 mM succinat, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 215 mM trehaloză
- Formularea F8: 25 mM histidină, pH 6,5 + 0,02 % PS 20 + 240 mM trehaloză

Concentrația de proteină a fost de 20 mg/mL pentru toate formulările. Din fiecare formulare 10 mL au fost umpluți într-o fiolă de 10 mL, închisă cu un opritor de cauciuc acoperit și depozitate cu fundul în sus la o temperatură controlată de 25°C timp de 12 săptămâni. Testarea analitică a fost efectuată înainte de depozitare (t_0) după 4, 8 și 12 săptămâni.

Formulările 1, 3, 5 și 7 au generat mai puține particule subvizibile timp de 12 săptămâni în comparație cu celelalte formulări. Particulele au fost măsurate prin MFI. Formularea 5 a prezentat cel mai mic număr de SVP în intervalul $>10\mu m$ și $>25\mu m$.

Nivelul de agregare și monomeric al formulărilor a fost testat prin HP SEC. Formulările 2, 3, 7 și 8 au prezentat o creștere mai ridicată în agregate timp de 12 săptămâni în comparație cu celelalte formulări.

Osmolalitatea formulării 4 a crescut după 4 săptămâni de depozitare ceea ce, cel mai probabil a indicat degradarea conținutului de zaharoză din formulare.

Deplasarea în pH indică de asemenea degradarea zaharozei în formularea 4.

Testarea HIC suplimentară a indicat că formulările 6, 7 și 8 au prezentat o scădere mai puternică în % zonei maxime 3 în comparație cu celelalte formulări. În special formularea 8 a prezentat o reducere puternică de la 66,1% (valoare inițială) până la 52,2% după 12 săptămâni.

Caracterizarea fizico-chimică a MOR208 a identificat cel mai stabil interval de pH între pH 6,0 și 7,0.

Tampoanele de citrat, histidină și succinat au fost selectate ca sisteme de tampoane acceptabile farmaceutic în intervalul de pH menționat. Toate sistemele de tamponare au fost utilizate la o concentrație de 25 mM furnizând suficientă capacitate de tamponare pentru o concentrație a proteinei de 20 mg/mL. Adăugarea de NaCl la o concentrație minimă de 125 mM a avut un slab efect pozitiv asupra stabilității termice a MOR208 (pe baza datelor DSC). Adăugarea de zaharoză, trehaloză, manitol/zaharoză și polisorbit 20 nu a alterat stabilitatea termică a MOR208.

Pe baza rezultatelor analitice cele mai stabile formulări au fost identificate a fi F1, F3 și F5.

- Formularea F1: 10 mM citrat, pH 6,0 + 0,01 % PS 20 + 150 mM NaCl
- Formularea F3: 25 mM citrat, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 200 mM trehaloză
- Formularea F5: 25 mM histidină, pH 6,0 + 0,02 % PS 20 + 140 mM NaCl

Mostre din aceste 3 formulări au fost ținute suplimentar la 25°C timp de până la 8 luni și testate din nou. Formulările 1 și 5 au furnizat cea mai mare stabilitate dar toate formulările lichide au generat particule subvizibile după 8 luni peste specificațiile farmaceutice (NMT 6000 particule $\geq 10\mu m$ pe fiolă și NMT 600 particule $\geq 25\mu m$ pe fiolă). Prin urmare durata de valabilitate dorită de cel puțin 24 luni la 2-8°C nu a fost atinsă de una din formulările lichide testate cu 20 mg/mL proteină.

Acest fapt a determinat decizia de a începe dezvoltarea unei forme de dozare liofilizate.

Exemplul de lucru 3: Studiu de fezabilitate al liofilizării

Formularea 3 și o nouă Formulare 9 au fost implicate în studiul de fezabilitate al liofilizării cu o concentrație de MOR208 de 40mg/ml:

Formulare 3: 25 mM citrat 200 mM dihidrat de trehaloză 0,02% polisorbitat 20 pH 6,0

- 5 Formulare 9: 25 mM citrat 219 mM manitol 29 mM zaharoză 0,02% polisorbitat 20 pH 6,0

Aspectul produsului medicamentos liofilizat

Aspectul turtei liofilizate pentru ambele formulări a fost acceptabil. Formularea care a conținut trehaloză a fost complet amorfă și prezintă un grad mai ridicat de contracție care este doar o observație cosmetică și nu este de obicei legată de calitatea sau stabilitatea produsului.

- 10 Formularea care a conținut manitol a fost parțial cristalină și furnizează o turtă de eleganță farmaceutică ridicată fără contracție.

Calitatea MOR208 liofilizat a fost testată și comparativ cu calitatea produsului înainte de liofilizare. Următorul **Tabel 1** rezumă rezultatele Formulărilor 3 și 9.

Tabelul 1: Compararea calității produsului înainte și după liofilizare

	Formulare 3		Formulare 9	
	Înainte de liofilizare	După liofilizare	Înainte de liofilizare	După liofilizare
Înainte de reconstituire				
Aspect turtă	N/A	Aspect turtă acceptabil	N/A	Aspect turtă acceptabil
Nivel umezeală	N/A	0,81-0,84%	N/A	1,19-1,36%
După reconstituire				
Timp de reconstituire/n=2	N/A	48 sec	N/A	55 sec
Comportament de reconstituire	N/A	se formează spumă	N/A	se formează spumă
Inspecție vizuală	opalescent, fără culoare, fără particule vizibile	opalescent, fără culoare, fără particule vizibile	opalescent, fără culoare, fără particule vizibile	opalescent, fără culoare, fără particule vizibile
Turbiditate	22 FNU	21 FNU	23 FNU	22 FNU
Osmolalitate/mOsm·kg ⁻¹	318	283	356	325
pH	6,1	6,1	6,1	6,1
Scanare UV	41,0 mg/mL	36,9 mg/mL	40,8 mg/mL	38,6 mg/mL
HPSEC (% agregat)	0,8	0,8	0,7	0,8
HPSEC (% monomer)	99,2	99,2	99,3	99,2
HPSEC (% fragmente)	0,0	0,0	0,0	0,0
Particule subvizibile	n. d.	76 ≥ 10μm / mL 9 ≥ 25μm / mL	n. d.	71 ≥ 10μm / mL 12 ≥ 25μm / mL
% maxim neutru IEC	82,1	82,4	82,1	82,3
% maxim după IEC	6,6	6,3	6,5	6,3
% maxim înainte de IEC	11,4	11,3	11,4	11,4
Legare la CD16	103	99	105	103
% maxim înainte de HIC	0,38	0,39	0,39	0,39
% maxim 1 HIC	0,98	1,19	0,97	1,22
% maxim 2 HIC	4,25	3,73	4,06	3,95
% maxim 3 HIC	86,59	86,66	86,75	86,82
% maxim după HIC	7,79	8,02	7,83	7,62

15

Un studiu de liofilizare suplimentar a fost efectuat care a fost concentrat numai pe testarea particulei subvizibile (SVP) înainte și după liofilizare. Rezultatele studiului sunt listate în **Tabelul 2** arată clar că procesul de liofilizare nu a crescut numărul de SVP.

Tabelul 2: Număr de particule subvizibile ale MOR208-F3 înainte și după liofilizare

Mostră	Particule subvizibile pe mL (MFI)		
	2 - 1000 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
MOR208-F3 înainte de liofilizare	847	46	5
MOR208-F3 liofilizate după reconstituire	892	15	2

20

Pe baza rezultatelor testării, nu s-a observat nici un impact negativ al procesului de liofilizare asupra calității produsului. Ambele formulări furnizează un aspect acceptabil al turtei.

- 5 Timpul de reconstituire este sub 60 secunde pentru formularea conținând 40 mg proteină pe mL. Reconstituirea este efectuată prin adăugarea a 5 mL de apă pentru injecție. Nivelul de umezeală al ormulării cu manitol/zaharoză este mai ridicat în comparație cu cel al formulării care conține trehaloză care este din cauza densității mai ridicate a turtei liofilizate. Osmolalitatea și conținutul de proteină (scanare UV) a scăzut după liofilizare deoarece produsul a fost diluat din cauza procedurii de reconstituire. Nivelul de agregare nu a crescut în timpul liofilizării și un număr scăzut de particule subvizibile a fost numărat după reconstituire. Ca rezultat, ambele formulări sunt adecvate pentru liofilizarea MOR208 și studiul de fezabilitate al liofilizării a fost finalizat cu succes. După acest studiu, s-a efectuat un studiu de stabilitate accelerat cu ambele formulări pe o perioadă de 3 luni la 40°C.

Exemplul de lucru 4: Studiu de stabilitate accelerat

- 15 După ce studiul de fezabilitate al liofilizării a fost finalizat cu succes, a fost efectuat un prim studiu de stabilitate la 40°C (75% rH) timp de 3 luni pentru a compara ambele formulări. Testarea stabilității a inclus testarea pentru culoare și vizibilitate a particulelor. Mai mult produse au fost testate pentru HP-SEC (agregare), HIC, IEC, test de legare (CD16 Biacore), MFI (particule sub-vizibile) și SDS-Page.

Testarea HP-SEC a prezentat o creștere mai ridicată în agregate pentru F9 după 3 luni de depozitare (Tabelul 3). Nivelul de agregare pentru F3 a crescut de la 0,8% până la 1,7% unde nivelul de agregare al lui F9 crescut de la 0,8% până la 2,6%.

- 20 **Tabelul 3: Test de agregare prin HP-SEC**

	Formulare 3		Formulare 9	
	% agregare	% conținut de monomer	% agregare	% conținut de monomer
Valoare inițială	0,8	99,3	0,8	99,2
1 lună	1,4	98,6	2,2	97,8
2 luni	1,8	98,2	2,1	97,9
3 luni	1,7	98,3	2,6	97,4

- 25 Particulele subvizibile au fost testate pentru t0 și după 4 săptămâni, 8 săptămâni și 12 săptămâni cu metoda MFI. Comparând ambele formulări a fost evident că formularea cu manitol/zaharoză a generat mai multe particule în timp în special în intervalul între 2 μm și 1000 μm (**Figura 2**).

Pe baza rezultatelor analitice, Formularea 3 conținând trehaloză a prezentat o stabilitate mai ridicată la 40°C în comparație cu Formularea 9. Diferențele în stabilitate au fost văzute în SVP (MFI) și nivelul de agregare (HPSEC).

Concluzie:

- 30 Studiul de fezabilitate al liofilizării a arătat că MOR208 poate fi uscat prin congelare fără un impact asupra calității produsului utilizând ambele formulări și o concentrație a proteinei de 40 mg/mL. Condițiile de stabilitate au fost 40°C (75% rH) pe o perioadă de 3 luni. În timpul acestui studiu de stabilitate, formularea care a conținut trehaloză fost identificat cu o stabilitate mai ridicată în comparație cu formularea cu manitol/zaharoză.

- 35 **Exemplul de lucru 5: Stabilirea duratei de valabilitate**

Pentru un studiu de stabilitate pe termen lung MOR208 în Formularea 3 a fost supus la testare în depozitare în timp real la 5°C ± 3°C și depozitare accelerată la 25°C ± 2°C.

- 40 Studiile de stabilitate efectuate cuprind stabilitatea care indică și stadiul metodelor tehnice pentru monitorizarea produselor medicamentoase referitoare la concentrație, activitate, puritate, parametrii farmaceutici și microbiologici în timpul depozitării.

Au fost utilizate următoarele metode parametrice și sunt considerate a fi principalele teste care indică stabilitatea:

- Puritate prin HP-SEC:

- 45 Proprietățile care indică stabilitatea ale HP-SEC au fost prezentate prin analiza unei mostre stresate relevante. Mai mult, capacitatea detecției de agregate a fost verificată prin ultracentrifugare analitică.

- Omogenitate și puritate prin IEC și CGE redusă/neredusă:

Se aplică pentru detecția fragmentelor CGE nereducătoare; modificările chimice care conduc la variante de încărcare asemănătoare deamidării au fost detectate prin IEC.

- 50 **- Teste de activitate:**

Testele de activitate specifică a produsului, testul de legare la CD19 (FACS), testul de legare la CD16 (SPR) și testul de potență ADCC au prezentat sensibilitate la o mostră stresată relevantă.

Rezultatele depozitării în timp real la $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ și depozitării accelerate la $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ sunt rezumate în **Tabelul 4** și **Tabelul 5** respectiv.

Tabelul 4: MOR208 - depozitare în timp real la $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Parametru	Specificație	0 luni	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni
Particule vizibile	Soluție esențial fără particule străine, poate conține câteva particule tipice de produs alb până la alburii	Esențial fără particule străine; fără conținut de particule translucide, albe până la alburii					
IEC [%]	Raport al rezultatului grupului maxim acid	24,1	24,7	24,5	24,4	24,3	24,3
	Raport al rezultatului grupului maxim principal	66,3	65,5	65,5	66,0	65,8	65,6
	Raport al rezultatului grupului maxim de bază	9,7	9,8	10,0	9,6	9,9	10,1
HP-SEC[%]	Monomer ≥ 92	98	97	98	98	98	98
	Agregate ≤ 5	2	3	2	2	2	2
CGE redusă [%]	Σ lanțurilor grele și ușoare ≥ 90	97	97	96	97	97	96
CGE neredusă [%]	Maxim principal ≥ 85	92	93	93	93	93	93
	Fragmente: rezultat raportat	6	6	6	6	6	6
Test de potență (ADCC) [%]	50 - 150 din materialul standard	78	118	99	98	99	97
Test de legare la CD19 (FACS) [%]	50 - 150 din materialul standard	97	92	96	106	109	83
Test de legare la CD16 (SPR) [%]	50 - 150 din materialul standard	96	97	101	100	100	93
Particule subvizibile [particule/fiolă]	$\geq 10 \mu\text{m}$: ≤ 6000 particule/fiolă	10	7	347	93	167	113
	$\geq 25 \mu\text{m}$: ≤ 600 particule/fiolă	0	0	3	3	0	10
Particule subvizibile (MFI) [particule/mL]	Raport de particule rezultate ≥ 2 la $< 10 \mu\text{m}$	3499	6027	21417	9265	5639	9632

Tabelul 5: MOR208 - Depozitare accelerată la $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Parametru	Specificație	0 luni	1 luni	3 luni	6 luni
Particule vizibile	Soluție în mod esențial fără particule străine, poate conține câteva particule tipice produsului albe la alburii	În mod esențial fără particule străine; fără conținut de particule translucide, albe la alburii			
IEC [%]	Raport al rezultatelor grupului maxim acid	24,1	23,9	24,6	24,8
	Raport al rezultatelor grupului maxim principal	66,3	66,0	64,7	64,1
	Raport al rezultatelor grupului maxim de bază	9,7	10,1	10,7	11,2
HP-SEC[%]	Monomer ≥ 92	98	98	98	97
	Agregate ≤ 5	2	2	2	3
CGE redusă [%]	Σ lanțurilor grele și ușoare ≥ 90	97	97	97	96
CGE neredusă [%]	Maxim principal ≥ 85	92	93	93	93
	Fragmente: raport de rezultate	6	6	6	6
Test de potență (ADCC) [%]	50 - 150 din materialul standard	78	99	102	97
Test de legare la CD19 (FACS) [%]	50 - 150 din materialul standard	97	97	93	101
Test de legare la CD16 (SPR) [%]	50 - 150 din materialul standard	96	99	104	91
Particule subvizibile [particule/fiolă]	$\geq 10 \mu\text{m}$: ≤ 6000 particule/fiolă	10	117	433	50
	$\geq 25 \mu\text{m}$: ≤ 600 particule/fiolă	0	3	57	0
Particule subvizibile (MFI) [particule/mL]	Raport de particule rezultate ≥ 2 la $< 10 \mu\text{m}$	3499	9861	9744	3777

Discuția rezultatelor:**Conținut și Activitate**

Activitatea funcțională a MOR208 a fost monitorizat cu trei teste de activitate diferite: test de legare la CD19 (FACS), test de legare la CD16 (SPR) și un test de potență pe bază de ADCC. Cu combinația acestor trei teste legarea antigenului, legarea efectoare relevantă precum și modul de acțiune major (ADCC) sunt acoperite.

Ambele teste de legare nu prezintă tendințe clare sau relevante în timp. Testul de potență pe bază de ADCC prezintă unele creșteri în timp (ambele în condiții de termeni reali și accelerate) dar deoarece testul prezintă de asemenea o variabilitate mai ridicată, tendința nu este încă considerată a fi semnificativă. În rezumat, toate testele de conținut și activitate sunt bune în specificație și nu au indicat nici o modificare critică în calitatea produsului timp de 36 de luni.

Puritate

În timpul celor 36 de luni de depozitare la temperatura intenționată de depozitare $5 \pm 3^\circ\text{C}$ nici unul din testele de puritate (adică HP-SEC, IEC, CGE cu reducere și cu nereducere) nu au indicat modificări critice în puritatea produsului. În condiții accelerate la $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ HP-SEC prezintă numai o modificare în valori la punctul de testare cel mai târziu (valori de monomer scăzut/fragment crescut pentru un increment) dar aceasta nu este reflectată de datele pe termen lung și este prin urmare considerată neglijabilă. IEC nu prezintă nici o tendință în condiții pe termen lung dar o tendință clară de scădere a grupului maxim principal/creștere a grupului maxim de bază în condiții accelerate.

În rezumat, toate testele de puritate sunt bune în specificație și nu au indicat modificări critice în calitatea produsului timp de 36 de luni.

Teste farmaceutice

În timpul celor 36 de luni de depozitare la temperatura de depozitare intenționată $5 \pm 3^\circ\text{C}$ nici unul din testele farmaceutice nu a indicat o modificare critică în timp. În rezumat, toate testele farmaceutice sunt bune în specificație și nu au indicat modificări critice în calitatea produsului timp de 36 de luni.

30 **LISTĂ DE SECVENȚE**

<110> MorfoSys AG
 <120> Formulări de anticorp anti-CD19
 <130> MS247
 35 <160> 11
 <170> BiSSAP 1.0
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 40 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> construcție sintetică
 <400> 1
Ser Tyr Val Met His
1 5
 45 <210> 2
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 50 <223> construcție sintetică
 <400> 2
Asn Pro Tyr Asn Asp Gly
1 5
 <210> 3
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> construcție sintetică
 <400> 3

Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> construcție sintetică
 <400> 4
 Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15
 10 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 15 <223> construcție sintetică
 <400> 5
 Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser
 1 5
 <210> 6
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> construcție sintetică
 <400> 6
 Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ile Thr
 1 5
 25 <210> 7
 <211> 556
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <220>
 <223> CD19
 Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
 20 25 30
 Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
 35 40 45
 Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
 65 70 75 80
 Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
 85 90 95
 Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
 100 105 110
 Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
 115 120 125
 Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
 130 135 140
 Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
 145 150 155 160
 Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
 165 170 175
 Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
 180 185 190
 Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
 195 200 205
 Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
 210 215 220
 Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
 225 230 235 240
 Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
 245 250 255
 <400> 7

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
 260 265 270
 Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
 275 280 285
 Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
 290 295 300
 Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg
 305 310 315 320
 Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
 325 330 335
 Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu
 340 345 350
 Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
 355 360 365
 Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
 370 375 380
 Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
 385 390 395 400
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
 405 410 415
 Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
 420 425 430
 Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
 435 440 445
 Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
 450 455 460
 Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Gly
 485 490 495
 Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro Gln
 500 505 510
 Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp Ala
 515 520 525
 Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala Trp
 530 535 540
 Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg
 545 550 555

<210> 8

5 <211> 330

<212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>

<223> construcție sintetică

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

10

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

```

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                               75                               80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85                               90                               95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100                             105                             110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
115                             120                             125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130                             135                             140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145                             150                             155                             160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165                             170                             175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180                             185                             190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195                             200                             205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210                             215                             220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                             230                             235                             240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245                             250                             255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260                             265                             270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275                             280                             285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290                             295                             300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                             310                             315                             320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325                             330

```

<210> 9

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>

<223> construcție sintetică

<400> 13

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secvență artificială

<220>

<223> construcție sintetică

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>

15 <223> construcție sintetică

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ZHOU CHEN ET AL: "Formation of Stable Nanobubbles on Reconstituting Lyophilized Formulations Containing Trehalose.", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES JUL 2016, vol. 105, no. 7, 8 June 2016 (2016-06-08), pages 2249-2253, XP008182400, ISSN: 1520-6017
- WO-A1-2015/075201
- ZHOU CHEN ET AL: "Reduced Subvisible Particle Formation in Lyophilized Intravenous Immunoglobulin Formulations Containing Polysorbate 20.", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AUG 2016, vol. 105, no. 8, 9 June 2016 (2016-06-09), pages 2302-2309, XP008182399, ISSN: 1520-6017
- WO-A1-2015/157286
- CLELAND J L ET AL: "A specific molar ratio of stabilizer to protein is required for storage stability of a lyophilized monoclonal antibody", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 90, no. 3, 1 March 2001 (2001-03-01), pages 310-321, XP008182396, ISSN: 0022-3549
- CONNOLLY BRIAN D ET AL: "Protein Aggregation in Frozen Trehalose Formulations: Effects of Composition, Cooling Rate, and Storage Temperature", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER INC, US, vol. 104, no. 12, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 4170-4184, XP008182395, ISSN: 1520-6017
- ESTEVES M I ET AL: "STABILISATION OF IMMUNOCONJUGATES BY TREHALOSE", BIOTECHNOLOGY LETTERS, SPRINGER NETHERLANDS, NL, vol. 22, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 417-420, XP009044207, ISSN: 0141-5492, DOI: 10.1023/A:1005605616356
- SELVA CORRADO ET AL: "Trehalose preserves the integrity of lyophilized phycoerythrin-antihuman CD8 antibody conjugates and enhances their thermal stability in flow cytometric assays", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 102, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 649-659, XP002736578, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.23398
- WOYACH J A ET AL: "A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 124, no. 24, 4 December 2014 (2014-12-04), pages 3553-3560, XP002737891, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-593269 [retrieved on 2014-10-09]
- WOJCIECH JURCZAK ET AL: "Single-agent MOR208 salvage and maintenance therapy in a patient with refractory/relapsing diffuse large B-cell lymphoma: a case report", JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS, vol. 111, no. 12, 14 May 2016 (2016-05-14), page 5446, XP055312723, DOI: 10.1186/s13256-016-0875-x
- PAWEL ROBAK ET AL: "Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia", EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS, vol. 20, no. 3, 3 July 2015 (2015-07-03), pages 423-447, XP055303771, UK ISSN: 1472-8214, DOI: 10.1517/14728214.2015.1046432

(57) Revendicări:

1. O formulare farmaceutică liofilizată stabilă, formularea cuprinzând un anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbitat într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau

b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM,

și în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu de secvență

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSG

LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD
V
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF
R
VVSVLTVVHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8) și un domeniu constant al lanțului
ușor de secvență
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9).

2. Formularea conform revendicării 1, în care respectivul anticorp anti-CD19 din formulare este de 40 mg/ml.

3. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 2, în care respectivul tampon este tampon citrat sau tampon fosfat.

4. Formularea conform revendicării 3, în care respectivul tampon citrat sau tampon fosfat este într-o concentrație între 20 și 50mM.

5. Formularea conform revendicării 4, în care respectivul tampon citrat sau tampon fosfat este într-o concentrație de 25mM.

6. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care respectiva trehaloză din formulare este de 200 mM.

7. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care respectivul manitol din formulare este de 219 mM și respectiva zaharoză din formulare este de 29 mM.

8. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-7 în care respectivul polisorbit din formulare este polisorbit 20.

9. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care respectivul polisorbit din formulare este de 0,02%.

10. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde în plus o regiune HCDR1 de secvență SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 de secvență NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 de secvență GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 de secvență RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 de secvență RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 de secvență MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

11. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde în plus un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTV
SS (SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

12. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care formularea este stabilă la 2-8°C pentru cel puțin 6 luni, cel puțin 12 luni, cel puțin 18 luni, cel puțin 24 luni sau cel puțin 36 luni.

13. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-5, 10, sau 11, în care respectivul anticorp anti-CD19 este într-o cantitate de 40 mg/mL, respectivul tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, respectivă trehaloză într-o concentrație de 200 mM, polisorbatul într-o concentrație de 0,02% (m/v) și respectivă formulare are un pH de 6,0.

14. Formularea conform oricăreia dintre revendicările 1-5, 10, sau 11, în care respectivul anticorp anti-CD19 este într-o cantitate de 40 mg/mL, respectivul tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, respectivul manitol într-o concentrație de 219 mM și respectivă zaharoză într-o concentrație de 29mM, polisorbatul într-o concentrație de 0,02% (m/v) și respectivă formulare are un pH de 6,0.

15. Un recipient care păstrează formularea farmaceutică liofilizată stabilă conform oricăreia dintre revendicările 1-14.

16. O soluție pentru administrare la un pacient, care este reconstituită din formularea farmaceutică liofilizată stabilă conform revendicării 1 și care soluție cuprinde respectivul anticorp anti-CD19 într-o concentrație de la 20 mg/ml până la 125 mg/ml, un tampon, polisorbat într-o concentrație de la 0,005% (m/v) până la 0,06% (m/v), și are un pH de 6,0, în care formularea cuprinde în plus

a) trehaloză într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM sau

b) manitol într-o concentrație de la 180 mM până la 240 mM și zaharoză într-o concentrație de la 10 mM până la 50mM.

17. Soluția conform revendicării 16, în care soluția cuprinde respectivul anticorp anti-CD19 într-o cantitate de 40 mg/mL, tampon citrat într-o concentrație de 25 mM, trehaloză într-o concentrație de 200 mM, polisorbat într-o concentrație de 0,02% (m/v), și are un pH de 6,0.

18. Soluția conform revendicării 16 sau 17, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil de secvență

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKY

NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLLTV

SS (SEQ ID NO: 10 și un lanț ușor variabil de secvență

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS

GVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

19. Soluția conform oricăreia dintre revendicările 16 până la 18 pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări la un subiect, tratamentul cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de soluție către subiect, în care boala sau tulburarea este cancerul.

20. Soluția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 19, în care boala sau tulburarea este limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică sau leucemie limfoblastică acută.

21. Soluția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 20, în care limfomul non-Hodgkin este selectat din grupul constând din limfom folicular, limfom limfocitar mic, limfom al țesutului limfoid asociat cu mucoasa, limfom al zonei marginale, limfom difuz cu celule B mari, limfom Burkitt, și limfom cu celule manta.

22. Soluția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 20, în care limfomul non-Hodgkin este limfom difuz cu celule B mari.

Figura 1

Secvența de aminoacizi a HCDR1 a MOR208 este: SYVMH (SEQ ID NO: 1)

Secvența de aminoacizi a HCDR2 a MOR208 este: NPYNDG (SEQ ID NO: 2)

Secvența de aminoacizi a HCDR3 a MOR208 este: GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)

Secvența de aminoacizi a LCDR1 a MOR208 este: RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)

Secvența de aminoacizi a LCDR2 a MOR208 este: RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)

Secvența de aminoacizi a LCDR3 a MOR208 este: MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)

Secvența de aminoacizi a regiunii Fc a lanțului greu al MOR208 este:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGQLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKYVDKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPDVFLPPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVVHQD
WLNQKEYKCKVSNKALPAPKEETISKTKGQPREPGVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQOPENNYKTTTPMLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ ID NO: 8)

Secvența de aminoacizi a regiunii Fc a lanțului ușor al MOR208 este:

RTVAAPSVPFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)

Secvența de aminoacizi a domeniului greu variabil al MOR208 este (CDR-urile sunt bolduite și subliniate):

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYFTT**SYVMHWVROAPGKLEWIGYINPYNDG**TKYNEKF
QGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYC**ARGTYYYGTRVFDY**WGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 10)

Secvența de aminoacizi a domeniului ușor variabil al MOR208 este (CDR-urile sunt bolduite și subliniate):

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RSSKSLQNVNGNTYLYWFOOKPGQSPQLLIYRMSNLNS**GVPD
RFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYC**MQHLEYPIT**FGAGTKLER (SEQ ID NO: 11)

Figura 2

