

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017102553, 20.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.12.2009 US 61/288,535(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2012131354 20.07.2012(43) Дата публикации заявки: 19.12.2018 Бюл. №  
35Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ГОКАРН Ятин Р. (US),  
КАМЕРЦЕЛЛ Тимоти Дж. (US),  
ЛИ Меган (US),  
КРОМВЕЛЛ Мэри (US),  
ЛЮ Хонг (US)

## (54) СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ АНТИТЕЛО

## (57) Формула изобретения

1. Стабильный водный фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество антитела в аргининовом буфере, pH 4,0-6,0.
2. Состав по п.1, где данный буфер представляет собой аргинин ацетатный буфер, pH 4,5-5,5.
3. Состав по п.1, где данный буфер представляет собой аргинин ацетатный буфер, pH 4,8-5,4.
4. Состав по п.1, где данный буфер представляет собой аргинин ацетатный буфер, pH 5,2.
5. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 25 мМ до приблизительно 250 мМ.
6. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ.
7. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 75 мМ до приблизительно 250 мМ.
8. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.
9. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 120 мМ до приблизительно 240 мМ.
10. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 150 мМ до приблизительно 225 мМ.
11. Состав по п.2, 3 или 4, где концентрация ацетата аргинина в буфере составляет от приблизительно 200 мМ.

2017102553 A

RU 2017102553 A

12. Состав по п.1, дополнительно содержащий поверхностно-активное вещество.
13. Состав по п.12, где данное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.
14. Состав по п.13, где данный полисорбат представляет собой полисорбат 20.
15. Состав по п.12, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,0001% до приблизительно 1,0%.
16. Состав по п.12, где концентрация данного поверхностно-активного вещества находится в пределах от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,05%.
17. Состав по п.12, где концентрация данного поверхностно-активного вещества составляет 0,04%.
18. Состав по п.1, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
19. Состав по п.1, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.
20. Состав по п.1, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл.
21. Состав по п.1, где концентрация данного антитела составляет от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 125 мг/мл.
22. Состав по п.1, где данное антитело не подвергается предварительной лиофилизации.
23. Состав по п.1, где данное антитело связывает VEGF.
24. Состав по п., где данное антитело представляет собой моноклональное антитело.
25. Состав по п.24, где данное моноклональное антитело представляет собой полноразмерное антитело.
26. Состав по п.24, где данное моноклональное антитело представляет собой антитело IgG1.
27. Состав по п.24, где данное моноклональное антитело представляет собой гуманизированное антитело.
28. Состав по п.24, где данное моноклональное антитело представляет собой фрагмент антитела, содержащий антигенсвязывающую область.
29. Состав по п.28, где данный фрагмент антитела представляет собой фрагмент Fab или F(ab')2.
30. Состав по п.24, где данное моноклональное антитело связывает VEGF.
31. Состав по п.30, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
32. Состав по п.1, где данное моноклональное антитело склонно к агрегации.
33. Состав по п.2, где данный буфер представляет собой 200 мМ ацетата аргинина с pH 5,2, данное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат в количестве приблизительно 0,01-0,1% об/об, где данный состав является стабильным при температуре приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 28 дней.
34. Изделие, включающее контейнер, в котором содержится стабильный водный фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество антитела, аргинин ацетатный буфер со значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,0, и поверхностно-активное вещество.
35. Изделие по п.34, где данное антитело связывает VEGF.
36. Изделие по п.35, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
37. Способ стабилизации антитела в водном фармацевтическом составе посредством комбинирования терапевтически эффективного количества антитела, аргинин ацетатного буфера со значение pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,0, и поверхностно-активного вещества.
38. Способ по п.37, где данное антитело связывает VEGF.

R U 2 0 1 7 1 0 2 5 5 3 A

A 5 3 5 2 0 1 7 1 0 2 5 5 3 R U

39. Способ по п.38, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
40. Стабильный водный фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество антитела, 200 мМ аргинин ацетатного буфера со значением pH 5,2 и поверхностно-активное вещество.
41. Состав по п.40, где данное антитело связывает VEGF.
42. Способ по п.41, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
43. Изделие, включающее контейнер, в котором содержится состав по любому из пп.40-42.
44. Состав по п.1, который является стерильным.
45. Состав по п.1, который является стабильным при хранении при приблизительно 40°C в течение, по меньшей мере, 28 дней.
46. Состав по п.1, который является водным и который вводят субъекту.
47. Состав по п.46, где данный состав предназначен для внутривенного (в/в), подкожного (п/к) или внутримышечного (в/м) введения.
48. Состав по п.46, который предназначен для в/в введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
49. Состав по п.46, который предназначен для в/в введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.
50. Состав по п.46, который предназначен для п/к введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
51. Состав по п.46, который предназначен для п/к введения, и концентрация антитела составляет от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.
52. Флакон с пробкой, прокалываемой шприцом, содержащий состав по п.1.
53. Флакон по п.52, который хранят при температуре приблизительно 2-8°C.
54. Флакон по п.52, который представляет собой флакон объемом 3 см<sup>3</sup>, 20 см<sup>3</sup> или 50 см<sup>3</sup>.
55. Емкость из нержавеющей стали, содержащая состав по п.1.
56. Емкость по п.55, где данный состав является замороженным.
57. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение состава по п.1 субъекту в количестве, эффективном для лечения данного заболевания или расстройства.
58. Способ по п.57, где данное антитело связывает VEGF.
59. Способ по п.58, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
60. Фармацевтический состав, включающий: (а) полноразмерное антитело IgG1, склонное к деамидированию или агрегации, в количестве от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл; (б) аргинин ацетатный буфер, pH 4,5-6,0; и (с) полисорбат 20 в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%.
61. Состав по п.60, где данное антитело связывает VEGF.
62. Состав по п.61, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
63. Способ уменьшения агрегации терапевтического моноклонального антитела, включающий получение состава данного антитела в аргинин ацетатном буфере, pH 4,5-6,0.
64. Способ по п.63, где данное антитело связывает VEGF.
65. Способ по п.64, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
66. Фармацевтический состав, содержащий антитело, которое связывает VEGF, в аргинин ацетатном буфере со значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,0, и поверхностно-активное вещество.
67. Состав по п.66, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.
68. Способ получения фармацевтического состава, включающий

- (a) получение состава по п.1; и
  - (b) оценку физической стабильности, химической стабильности или биологической активности данного антитела в данном составе.
69. Способ по п.68, где данное антитело связывает VEGF.
70. Способ по п.69, где данное антитело представляет собой бевацизумаб.