



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017107847, 02.09.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.09.2014 US 62/045,338(43) Дата публикации заявки: 03.10.2018 Бюл. №
28(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.04.2017(86) Заявка РСТ:
EP 2015/070091 (02.09.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/034648 (10.03.2016)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

**ЭРИКССОН Пер-Улоф (SE),
ВОН ВАКЕНФЕЛЬДТ Карин (SE),
КОЭН Сюзанн (GB),
ДОБСОН Клер (GB),
ЛЭЙН Дебора (GB),
ДЭЙ Кэтрина (GB)****(54) СТАБИЛЬНЫЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К IL-4R-АЛЬФА****(57) Формула изобретения**

1. Стабильный состав на основе антитела, содержащий:

а. от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его фрагмента, которые специфично связываются с альфа-рецептором интерлейкина-4 человека (hIL-4R α), где:

(I) антитело содержит набор CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где набор CDR характеризуется 10 или менее аминокислотными заменами по сравнению с эталонным набором CDR, в котором:

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 198;

LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199; и

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200;

(II)

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 364;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368;

LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369; и

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;
ИЛИ

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 238;

LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 239; и

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240;

(III) антитело содержит VH-домен, где:

i. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192;

ii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362; или

iii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232; и где

VH-домен содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

11, 12 в HFW1;

37, 48 в HFW2;

68, 84, 85 в HFW3 или

105, 108, 113 в HFW4;

(IV) антитело содержит VL-домен, где:

i. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197;

ii. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367; или

iii. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 237; и

где VL-домен содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

1, 2, 3, 9 в LFW1;

38, 42 в LFW2 или

58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3;

ИЛИ

(V) где антитело или его фрагмент содержат VH и VL-домен, где:

i. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197;

ii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367; или

iii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 237; и

где VH-домен и VL-домен содержат одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

11, 12 в HFW1;

37, 48 в HFW2;

68, 84, 85 в HFW3;

105, 108, 113 в HFW4;

1, 2, 3, 9 в LFW1;

38, 42 в LFW2 или

58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3;

или любая комбинация (I) - (V); и

b. от приблизительно 50 мМ до приблизительно 400 мМ модификатора вязкости;

c. от приблизительно 0,002% до приблизительно 0,2% неионного поверхностно-

А
2
4
8
7
0
1
7
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
7
1
0
7
8
4
7
А

активного вещества; а также

d. буфер для составления.

2. Состав на основе антитела по п. 1, где буфер для составления практически не содержит фосфат.

3. Состав на основе антитела по п. 2, где модификатор вязкости выбран из группы, состоящей из гистидина, аргинина, лизина, поливинилового спирта, полиалкилцеллюлозы, гидроксилалкилцеллюлозы, глицерина, полиэтиленгликоля, глюкозы, декстрозы и сахарозы.

4. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-3, где неионное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из Triton X-100, Tween 80, полисорбата 20, полисорбата 80, ноноксинола-9, полиоксамера, стеарилового спирта или сорбитанмоностеарата.

5. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-4, где буфер для составления представляет собой ацетатный буфер, буфер TRIS, буфер HEPES, гидрохлоридный буфер, аргининовый буфер, глициновый буфер, цитратный буфер или буфер TES.

6. Состав на основе антитела по п. 5, где буфер для составления представляет собой аргининовый буфер.

7. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-6, где состав дополнительно содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ NaCl.

8. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-7, где состав характеризуется значением pH от приблизительно 5 до приблизительно 8.

9. Состав на основе антитела по п. 1, где антитело содержит набор CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где набор CDR характеризуется 10 или менее аминокислотными заменами по сравнению с эталонным набором CDR, в котором:

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 198;

LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199; и

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200.

10. Состав на основе антитела по п. 9, где аминокислотные замены предусматривают аминокислотную замену по одному или нескольким из следующих остатков в пределах CDR, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

53, 57 в HCDR2;

97, 98, 99, 101, 102 в HCDR3;

27, 27A, 27B, 31 в LCDR1;

56 в LCDR2; или

92, 93, 94, 95, 95A, 95B, 95C, 96, 97 в LCDR3.

11. Состав на основе антитела по п. 9, который дополнительно содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

11, 12 в HFW1;

37, 48 в HFW2;

68, 84, 85 в HFW3;

105, 108, 113 в HFW4;

1, 2, 3, 9 в LFW1;

38, 42 в LFW2 или

58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3.

12. Состав на основе антитела по п. 1, где антитело или его фрагмент специфично связываются с альфа-рецептором интерлейкина-4 человека (hIL-4R α), где:

А
2
0
1
7
1
0
7
8
4
7
А
R
U

RU
2
0
1
7
1
0
7
8
4
7
А

где VH-домен и VL-домен содержат одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

- 11, 12 в HFW1;
- 37, 48 в HFW2;
- 68, 84, 85 в HFW3;
- 105, 108, 113 в HFW4;
- 1, 2, 3, 9 в LFW1;
- 38, 42 в LFW2 или
- 58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3.

17. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-16, где указанный состав является стабильным при хранении при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 1 месяца.

18. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-17, где состав содержит менее 1000 "частиц размером ≥ 10 мкм"/мл после хранения при приблизительно 40°C в течение 1 месяца.

19. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-18, где состав характеризуется вязкостью менее 20 сП при 23°C.

20. Стабильный состав на основе антитела, содержащий:

а. от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его фрагмента, которые специфично связываются с альфа-рецептором интерлейкина-4 человека (hIL-4R α), где:

(I) антитело содержит набор CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где набор CDR характеризуется 10 или менее аминокислотными заменами по сравнению с эталонным набором CDR, в котором:

- HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193;
- HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194;
- HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195;
- LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 198;
- LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199; и
- LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200;

(II)

- HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;
- HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 364;
- HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;
- LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368;
- LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369; и
- LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;

ИЛИ

- HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233;
- HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234;
- HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235;
- LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 238;
- LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 239; и
- LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240;

(III) антитело содержит VH-домен, где:

- i. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192;
- ii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362; или
- iii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232; и

где VH-домен содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200;
(II)

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;
HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 364;
HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;
LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368;
LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369; и
LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;
ИЛИ

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233;
HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 234;
HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235;
LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 238;
LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 239; и
LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 240;
(III) антитело содержит VH-домен, где:

i. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192;
ii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362; или
iii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232; и
где VH-домен содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

11, 12 в HFW1;
37, 48 в HFW2;
68, 84, 85 в HFW3 или
105, 108, 113 в HFW4;

(IV) антитело содержит VL-домен, где:

i. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197;
ii. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367; или
iii. VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 237; и
где VL-домен содержит одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

1, 2, 3, 9 в LFW1;
38, 42 в LFW2 или
58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3;

ИЛИ

(V) где антитело или его фрагмент содержат VH и VL-домен, где:

i. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197;
ii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 367; или
iii. VH-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 232, и VL-домен имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 237; и

где VH-домен и VL-домен содержат одну или несколько аминокислотных замен по следующим остаткам в пределах каркасных областей, определенным с использованием стандартной нумерации по Kabat:

11, 12 в HFW1;
37, 48 в HFW2;
68, 84, 85 в HFW3;

A
7
4
8
7
0
1
7
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
7
1
0
7
8
4
7
A

105, 108, 113 в HFW4;
1, 2, 3, 9 в LFW1;
38, 42 в LFW2 или
58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 в LFW3;
или любая комбинация (I) - (V); и

b. приблизительно 190 мМ аргинина;

c. приблизительно 0,04% полисорбата 80 и

d. приблизительно 25 мМ L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина.

22. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-21, где состав является стабильным при хранении при приблизительно 25°C в течение по меньшей мере 3 месяцев.

23. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-22, где состав является стабильным при хранении при приблизительно 5°C в течение по меньшей мере 18 месяцев.

24. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-23, где после хранения при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 1 месяца антитело сохраняет по меньшей мере 80% способности к связыванию с полипептидом hIL-4R α по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению.

25. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-24, где после хранения при приблизительно 5°C в течение по меньшей мере 6 месяцев антитело сохраняет по меньшей мере 80% способности к связыванию с полипептидом hIL-4R α по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению.

26. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-25, где после хранения при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 1 месяца антитело сохраняет по меньшей мере 50% способности к связыванию с полипептидом hIL-4R α по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению.

27. Состав на основе антитела по любому из пп. 1-26, где после хранения при приблизительно 5°C в течение по меньшей мере 6 месяцев антитело сохраняет по меньшей мере 50% способности к связыванию с полипептидом hIL-4R α по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению.

28. Фармацевтическая стандартная лекарственная форма, подходящая для парентерального введения человеку, которая содержит состав на основе антитела по любому из пп. 1-27 в подходящем контейнере.

29. Способ получения стабильного водного состава на основе антитела, при этом способ включает:

a. очистку антитела до содержания от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его фрагмента, которые специфично связываются с альфа-рецептором интерлейкина-4 человека (hIL-4R α), где:

(I) антитело содержит набор CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где набор CDR характеризуется 10 или менее аминокислотными заменами по сравнению с эталонным набором CDR, в котором:

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 198;

LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199; и

LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200;

(II)

HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;

HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 364;

HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;

LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 368;

А
2
4
8
7
0
1
7
1
0
1
0
7
А
R
U

RU
2
0
1
7
1
0
7
8
4
7
А

стабильного водного состава на основе антитела, где полученный стабильный водный состав на основе антитела содержит:

- i. от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела;
- ii. от приблизительно 50 мМ до приблизительно 400 мМ модификатора вязкости;
- iii. от приблизительно 0,002% до приблизительно 0,2% неионного поверхностно-активного вещества; а также
- iv. буфер для составления.

30. Способ лечения легочного заболевания или нарушения, или хронического воспалительного кожного заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества состава на основе антитела по любому из пп. 1-29.

A 7487017102 RU

RU 2017107847 A