



MD/EP 3310809 T2 2025.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3310809 (13) T2

(51) Int. Cl: C07K 16/18 (2006.01.01)
C07K 16/26 (2006.01.01)
A61K 39/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0401 (22) Data de depozit: 2016.06.08 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16729483.4, 2016.06.08 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3310809, 2018.04.25 (31) Numărul cererii prioritare: 201562180905 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.17 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2025, 2025.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 42/2024, 2024.10.16 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: ELI LILLY AND COMPANY, US (72) Inventator: SHARMA Anant N., US (73) Titular: ELI LILLY AND COMPANY, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Formularea anticorpului anti-CGRP

(57) Rezumat:

Sunt furnizate formulări farmaceutice pentru anticorpi anti-CGRP și metode de utilizare a acestora, utile ca tratament pentru migrene, durere de cap episodică, durere de cap cronică, durere de cap cronică de tip cluster și durere de cap episodică de tip cluster.

Secvențe: 7

Revendicări: 16

MD/EP 3310809 T2 2025.03.31

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

Prezenta invenție face parte din domeniul medicinei. Mai precis, prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice cuprinzând anticorpi împotriva peptidei asociate cu gena calcitoninei (CGRP). Aspecte suplimentare ale prezentei invenții se referă la formulările farmaceutice pentru utilizarea în tratarea pacienților care suferă de tulburări legate de CGRP.

CGRP este o neuropeptidă secretată de nervii sistemului nervos central și periferic și este implicată în căile dureroase. Rolul CGRP în cefalee și migrenă a fost stabilit în domeniu și o serie de studii clinice evaluează în prezent utilizarea anticorpilor anti-CGRP pentru tratamentul durerilor de cap și migrenelor. (a se vedea, de exemplu, Dodick et al. Lancet Neurol; 13(9): 885-892 (2014)).

Formulările farmaceutice lichide pentru anticorpi destinate uzului uman necesită stabilitatea chimică și fizică a anticorpului pe durata sa de valabilitate extinsă (de exemplu, WO06083689 și în WO06096491). Instabilitatea chimică a anticorpului poate rezulta dintr-o serie de reacții chimice, inclusiv deamidarea, racemizarea, hidroliza, oxidarea, eliminarea beta și schimbul de disulfură. Instabilitatea fizică poate rezulta din procese precum denaturarea, agregarea, precipitarea și adsorbția pe suprafețe. Instabilitatea anticorpului poate duce la formarea unui produs secundar polipeptidic sau a unor derivați care au activitate scăzută, toxicitate crescută și/sau imunogenitate crescută, ceea ce poate ridica probleme cu privire la siguranța și eficacitatea anticorpului.

De asemenea, sunt menționate următoarele documente:

- WO 2011/156324 A1 care se referă la anticorpii cGRP;
- WO 2008/071394 A1, care se referă la o formulare parenterală a anticorpului Aβ;
- WO 03/039485 A1 care se referă la o formulare farmaceutică lichidă stabilă a anticorpilor IgG; și
- US 2003/138417 A1 care se referă la o formulare farmaceutică lichidă stabilă a anticorpilor IgG.

În timp ce posibila apariție a instabilității proteinelor este apreciată pe scară largă, este dificil să se prevadă anumite probleme de instabilitate pentru o anumită proteină. Solicitanții au căutat să formuleze un anticorp anti-CGRP (PCT/US2011/039381), în care anticorpul menționat cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor (LCVR) și o regiune variabilă a lanțului greu (HCVR), în care secvența de aminoacizi a LCVR menționat este NR: ID SECV. 1 și secvența de aminoacizi a HCVR menționată este NR: ID SECV. 2. În formularea anticorpului anti-CGRP pentru utilizare în terapie, solicitanții au descoperit mai mulți factori care au contribuit la instabilitatea anticorpului, cum ar fi fotodegradarea, formarea polimerului în timpul ciclului îngheț-dezghet și oxidarea polisorbitatului-80 (PS-80) în formulare. Prin urmare, a fost necesară o formulare farmaceutică stabilă pentru a depăși cel puțin una sau mai multe dintre problemele observate.

În consecință, prezenta invenție furnizează o formulă farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP la o concentrație de la 40 mg/ml până la 160 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, clorură de sodiu (NaCl) la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH între 5,0 și 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi a LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Într-un exemplu de realizare, formularea farmaceutică furnizată cuprinde un anticorp anti-CGRP la o concentrație de 50 mg/ml până la 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, clorură de sodiu la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la aproximativ 5,0 până la aproximativ 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Într-un exemplu de realizare, formularea farmaceutică furnizată este una cuprinzând un anticorp anti-CGRP la o concentrație de la 100 mg/ml până la 160 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la 5,0 până la 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Într-un alt exemplu de realizare a prezentei invenții, formularea farmaceutică furnizată este una cuprinzând un anticorp anti-CGRP într-un tampon de histidină, NaCl și PS-80, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul constând din aproximativ 50 mg/ml, aproximativ 100 mg/ml, aproximativ 120 mg/ml sau aproximativ 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la 5,0 până la 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Un alt exemplu de realizare al prezentei invenții furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP într-un tampon de histidină, NaCl și PS-80, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul constând din aproximativ 50 mg/ml, aproximativ 100 mg/ml, aproximativ 120 mg/ml sau aproximativ 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la 5,0 până la 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP într-un tampon de histidină, NaCl și PS-80, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul constând din aproximativ 50 mg/ml, aproximativ 100 mg/ml, aproximativ 120 mg/ml sau aproximativ 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la 5,0 până la 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi a LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP într-un tampon de histidină, NaCl și PS-80, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul constând din aproximativ 50 mg/ml, aproximativ 100 mg/ml, aproximativ 120 mg/ml sau aproximativ 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH la 5,0 până la 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi a LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

Mai precis, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP la o concentrație de aproximativ 120 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și pH de aproximativ 5,8, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4. Mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP cu două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.

De preferință, concentrația anticorpului anti-CGRP în compoziția farmaceutică furnizată este de aproximativ 50 mg/ml până la aproximativ 150 mg/ml. Mai preferabil, concentrația anticorpului anti-CGRP este de aproximativ 50 mg/ml, aproximativ 100 mg/ml, aproximativ 120 mg/ml sau aproximativ 150 mg/ml.

Cel mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un pH de aproximativ 5,8.

Cel mai preferabil, formularea farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CGRP la o concentrație cuprinsă între aproximativ 100 mg/ml și aproximativ 150 mg/ml, un tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH de aproximativ 5,8.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea cel puțin uneia dintre următoarele: migrenă, durere de cap episodică, durere de cap cronică, durere de cap cluster cronică, și durere de cap cluster episodică. Unui pacient care

are nevoie de acesta i se administrează o cantitate eficientă terapeutică dintr-o formulare farmaceutică conform prezentei invenții. Conform unor exemple de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a durerilor de cap cluster cronice și episodice cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de acesta a unei doze de 300 mg de anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP se află în compoziția farmaceutică. Alte exemple de realizare furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a durerilor de cap cluster cronice și episodice cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de acesta a unei doze de 360 mg de anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP se află în compoziția farmaceutică. În alte exemple de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenelor cronice și episodice cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de acestea a unei doze de 120 mg de anticorp anti-CGRP. Alte exemple de realizare furnizează formularea farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei cronice și episodice cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta a unei doze de 240 mg de anticorp anti-CGRP. Un alt exemplu de realizare furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei cronice și episodice cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta a unei doze inițiale de încărcare de 240 mg de anticorp anti-CGRP urmată de o doză lunară de întreținere de 120 mg de anticorp anti-CGRP. De preferință, doza este administrată la intervale săptămânale, semilunare, lunare sau trimestriale. De preferință, administrarea este lunară.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cefaleelor cluster la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare de 300 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică, în care anticorpul anti-CGRP se leagă de un epitop care cuprinde aminoacizi VTHRLAGLLSR din NR: ID SECV. 7. Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în metoda de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare de 120 mg de anticorp anti-CGRP în formularea farmaceutică. De preferință, formula farmaceutică are un pH de aproximativ 5,8. Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cefaleelor cluster la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare de 300 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. De preferință, formula farmaceutică are un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cefaleelor cluster la un pacient care are nevoie de acestea prin administrarea unei doze lunare de 300 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Într-un exemplu de realizare particular, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică a prezentei invenții cuprinzând un tampon de histidină la un pH de aproximativ 5,5-6,1. Preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,7-6,0. Mai preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cefaleelor cluster la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 300 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică conform invenției la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a cefaleelor cluster la un pacient care are nevoie de acestea prin administrarea unei doze lunare de 300 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică a prezentei invenții la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică a prezentei invenții la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare de 120 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică, în care anticorpul anti-CGRP se leagă de un epitop care cuprinde aminoacizi VTHRLAGLLSR din NR: ID SECV. 7. Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în metoda de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare

de 120 mg de anticorp anti-CGRP în formularea farmaceutică. De preferință, anticorpul anti-CGRP este într-o formulare farmaceutică a prezentei invenții având un pH de aproximativ 5,8. Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în metoda de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie prin administrarea unei doze subcutanate lunare de 120 mg de anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP se află în compoziția farmaceutică. De preferință, anticorpul anti-CGRP se află într-o formulare farmaceutică a prezentei invenții la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică a prezentei invenții. Într-un exemplu de realizare particular, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică a prezentei invenții cuprinzând un tampon de histidină la un pH de aproximativ 5,5-6,1. Preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,7-6,0. Mai preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei episodice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg dintr-un anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei cronice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg de anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Într-un exemplu de realizare particular, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică cuprinzând un tampon de histidină la un pH de aproximativ 5,5-6,1. Preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,7-6,0. Mai preferabil, compoziția farmaceutică are un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei cronice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg de anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,8.

Într-un alt exemplu de realizare particular, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a migrenei cronice la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrarea unei doze lunare de 120 mg de anticorp anti-CGRP, în care anticorpul anti-CGRP este în compoziția farmaceutică. Mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,7-6,0. Cel mai preferabil, anticorpul anti-CGRP se află într-o compoziție farmaceutică la un pH de aproximativ 5,8.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în terapie, de preferință pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea migrenelor și/sau a durerilor de cap. În exemple de realizare particulare, prezenta invenție furnizează o formulare farmaceutică a prezentei invenții pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea a cel puțin una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni: migrenă episodică, migrenă cronică, dureri de cap episodice, dureri de cap cronice, dureri de cap cronice cluster și/sau dureri de cap episodice cluster. De preferință, doza de anticorp anti-CGRP care este administrată unui pacient este de 120 mg sau 240 mg pentru migrena episodică și/sau cronică și 300 mg sau 360 mg pentru durerile de cap episodice și/sau cronice cluster.

Conform utilizării din prezentul document, termenul „pacient” se referă la o persoană umană. În unele exemple de realizare, un pacient este o persoană umană care a fost diagnosticată ca având o afecțiune sau tulburare pentru care este indicat tratamentul sau administrarea cu o formulare farmaceutică a prezentei invenții. În unele exemple de realizare, un pacient este o persoană umană care este caracterizată ca fiind expusă riscului unei afecțiuni sau tulburări pentru care este indicat tratamentul sau administrarea cu o formulă farmaceutică din prezenta invenție.

Conform utilizării din prezentul document, termenul „tratând” (sau „tratare” sau „tratament”) se referă la procese care implică o încetinire, întrerupere, stopare, control, oprire, reducere sau inversare a progresiei sau severității unui simptom, tulburare, afecțiune sau boală, dar nu implică neapărat o eliminare totală a tuturor simptomelor, afecțiunilor sau tulburărilor legate de boală asociate cu activitatea CGRP.

Conform utilizării din prezentul document, termenul „prevenirea” (sau „prevenire” sau „prevenind”) se referă la excluderea, prevenirea, evitarea, preîntâmpinarea, reducerea incidenței, oprirea sau împiedicarea simptomelor unei boli, tulburări și/sau afecțiuni. Prevenirea include administrarea la un subiect care nu prezintă simptome ale unei boli, tulburări și/sau afecțiuni în momentul administrării.

Conform utilizării din prezentul document, termenul „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea sau doza de anticorp anti-CGRP într-o formulare farmaceutică a prezentei invenții, care la administrarea unei singure sau multiple doze la pacient, asigură efectul farmacologic dorit la pacient. O doză poate include o doză inițială de încărcare mai mare, urmată de o doză mai mică. O „doză” se referă la o cantitate predeterminată dintr-un medicament terapeutic calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit la un pacient. O cantitate eficientă terapeutică poate fi determinată de către diagnosticianul curant, ca unul calificat în domeniu, luând în considerare un număr de factori precum constituția, vârsta și starea generală de sănătate a pacientului, boala specifică sau procedura chirurgicală implicată, gradul sau severitatea bolii sau maladiei, răspunsul pacientului individual, modul de administrare, caracteristicile de biodisponibilitate ale preparatului administrat, regimul de dozare selectat și utilizarea oricăror medicamente concomitente.

Conform utilizării din prezentul document, termenul „lună” sau derivații ale acestuia, se referă la o perioadă de timp care include 28 până la 31 de zile consecutive. Termenul „aproximativ”, conform utilizării din prezentul document, înseamnă în vecinătatea rezonabilă a valorii numerice declarate, cum ar fi plus sau minus 10 % din valoarea numerică declarată.

Structura generală a unui „anticorp” este cunoscută în domeniu. Anticorpul anti-CGRP sunt prezentați în WO2011/156324. Conform utilizării din prezentul document, o „substanță medicamentoasă” („DS”) este o formulare care cuprinde un anticorp, tampon (de exemplu histidină), excipient (de exemplu NaCl) și surfactant (e.g. PS-80) și se află într-un anumit interval de pH sau la un pH specificat. Un „produs medicamentos” („DP”) este o formulare care cuprinde un tampon, excipient, surfactant și anticorp, în care anticorpul din DP poate fi la o concentrație mai mică decât concentrația anticorpului din DS.

Formulările farmaceutice ale prezentei invenții sunt sub forma de dozare lichidă a unei soluții. Administrarea formulărilor farmaceutice din prezenta invenție se poate face prin administrare parenterală. Administrarea parenterală, conform utilizării din prezentul document, poate include injectarea unei forme de dozare în organism cu o seringă sterilă sau un alt dispozitiv mecanic, cum ar fi o pompă de perfuzie. Căile parenterale pot include căi de administrare intravenoasă, intramusculară, subcutanată și intraperitoneală. Administrarea subcutanată este o cale preferată. Formulările farmaceutice ale prezentei invenții sunt destinate utilizării farmaceutice la om.

Invenția este ilustrată în continuare prin următoarele exemple, care nu ar trebui interpretate ca limitative.

Exemple

Producerea de anticorpi

Anticorpul conform invenției pot fi preparați și purificați după cum urmează. O celulă gazdă adecvată, cum ar fi CHO, este fie tranzitorie, fie stabil transfectată cu un sistem de expresie pentru secretarea anticorpilor utilizând un raport optim de vector HC:LC predeterminat sau un singur sistem vectorial care codifică atât LC, cât și ambele HC, cum ar fi fiecare LC fiind NR: ID SECV. 3 și fiecare HC fiind NR: ID SECV. 4. Mediile clarificate, în care a fost secretat anticorpul, sunt purificate folosind oricare dintre numeroasele tehnici utilizate în mod obișnuit. De exemplu, mediul poate fi aplicat în mod convenabil pe o coloană FF de proteină A sau G Sefaroză care a fost echilibrată cu un tampon compatibil, cum ar fi soluția salină tamponată cu fosfat (pH 7,4). Coloana este spălată pentru a îndepărta componentele de legare nespecifice. Anticorpul legat este eluat, de exemplu, prin gradient de pH. Frațiunile de anticorpi sunt detectate, cum ar fi prin SDS-PAGE, și apoi sunt reunite. Purificarea ulterioară este opțională, în funcție de utilizarea prevăzută. Anticorpul poate fi concentrat și/sau filtrat steril folosind tehnici comune. Agregatul solubil și multimerii pot fi îndepărtați eficient prin tehnici obișnuite, inclusiv excluderea mărimii, interacțiunea hidrofoabă, schimbul de ioni sau cromatografia cu hidroxiapatită. Purity anticorpului după aceste etape de cromatografie este mai mare de 99 %. Produsul poate fi congelat imediat la -70 °C în matricea de formulare a invenției sau poate fi liofilizat. Secvențele de aminoacizi și acid nucleic pentru anticorpul exemplificat sunt furnizate mai jos.

Fabricarea unei formulări farmaceutice anti-CGRP

Procesul de fabricație pentru o formulă farmaceutică de anticorp anti-CGRP din prezenta invenție include compunerea compoziției excipientului tampon și adăugarea substanței medicamentoase anticorp anti-CGRP (DS).

Compoziția excipientului tampon constă din L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, NaCl, PS-80 și apă (Tabelul 1). Anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor al NR: ID SECV. 3 și un lanț greu al NR: ID SECV. 4.

Tabelul 1. Compoziția excipientului tampon

Componentă	Cantitate (mg/ml)	Concentrația finală
L-histidină	0,478	10 mM
Clorhidrat de L-histidină monohidrat	1,45	
NaCl	8,76	150 mM
PS-80	0,50	0,05 % (G/V)*
Apă pentru injecție	q.s. până la 1 ml	
* greutate pe volum		

Compoziția excipientului tampon este preparată și filtrată. O cantitate adecvată de apă la o temperatură de cel mult 25 °C se cântărește într-un vas gol tarat de dimensiuni adecvate. Cantitățile corespunzătoare de L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat și NaCl sunt adăugate și amestecate. PS-80 este cântărit într-un recipient din sticlă și se adaugă o cantitate adecvată de apă în recipientul din sticlă pentru a obține concentrația finală indicată, iar soluția se amestecă. Soluția PS-80 se adaugă la ceilalți excipienți, soluția se amestecă și soluția se prepară pentru a avea un pH și o osmolalitate ajustate cu o abatere de la $5,8 \pm 0,3$ și, respectiv, 254-344 mOsm/Kg. Compoziția excipientului tampon este trecută printr-un filtru pentru reducerea încărcăturii biologice.

Anticorpul anti-CGRP DS se prepară prin exprimarea anticorpului în celule, purificarea, concentrarea și înghețarea anticorpului în soluție tampon de histidină de 10 mM, NaCl 150 mM, PS-80 0,05 % și pH de aproximativ 5,8. Soluția DS este păstrată la -70 °C. DS congelat este echilibrat la o temperatură de 20 ± 5 °C și amestecat cu o cantitate adecvată de soluție excipient tampon pentru a obține concentrația intermediară de anticorp DP. Se verifică pH-ul soluției pentru a fi în intervalul între $5,8 \pm 0,3$.

Soluția este amestecată și se prelevează o probă pentru un test UV în proces pentru a determina concentrația de DP a anticorpului. Se adaugă o cantitate adecvată de soluție excipient tampon pentru a atinge greutatea finală a lotului țintă. După amestecare, pH-ul soluției este verificat pentru a fi în intervalul între $5,8 \pm 0,3$. Soluția de anticorp DP este trecută printr-un filtru pentru reducerea încărcăturii biologice înainte de filtrarea sterilă și umplerea în flacoane sau seringi. Concentrația finală a anticorpului DP poate fi între aproximativ 40 mg/ml și aproximativ 160 mg/ml.

Stabilitatea fotografiei

Lumina poate influența molecula activă dintr-o formulare de medicament, precum și produsul sau ambalajul final, ducând la fotodegradare care poate duce la pierderea potenței produsului. Efectul luminii asupra anticorpului anti-CGRP formulat în tampon de citrat sau un tampon de histidină la pH 5,8 în seringi preumplute cu sticlă este evaluat prin cromatografie de excludere a mărimii (SEC). Nivelurile de expunere la lumină sunt de aproximativ 20 % din ICH Q1B pentru lumina vizibilă și 10 % pentru lumina UV.

Anticorpul anti-CGRP, la aproximativ 165 mg/ml (în histidină 10 mM, NaCl 150 mM, pH 6,0), este împărțit în două alicote. O alicotă este dializată în 10 mM histidină, 150 mM NaCl, 5,8 pH tampon, iar cealaltă alicotă este dializată în citrat 10 mM, 150 mM NaCl, 5,8 pH tampon. După dializă, anticorpul este diluat cu tamponul adecvat (histidină sau citrat) la 50 mg/ml sau la 120 mg/ml. PS-80 se adaugă la fiecare formulare la o concentrație finală de 0,05 %. Formulările se filtrează printr-un filtru PVDF de sterilizare de 0,22 μm și se introduc în seringi preumplute cu sticlă. Se utilizează opt seringi per formulare pentru analiza cromatografiei de excludere după mărime (SEC). Seringile sunt plasate în camere luminoase pentru expunerea fie la ultraviolete (UV), fie la lumină vizibilă sau atât la UV, cât și la lumină vizibilă. Seringile dintr-o cutie opacă sunt, de asemenea, incluse ca controale „întunecate”. Temperatura este constantă la 20 °C. Polimerul total se măsoară cu SEC. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Compararea procentului total de polimer între histidină și soluția tampon de citrat

Concentrația de DP și starea luminii	Polimer total tampon de histidină (%)	Polimer total tampon de citrat (%)
50 mg/ml Întuneric	1,44	1,70
50 mg/ml UV	1,63	2,06
50 mg/ml VIS	1,88	2,60
50 mg/ml UV/VIS	2,33	3,47

Concentrația de DP și starea luminii	Polimer total tampon de histidină (%)	Polimer total tampon de citrat (%)
120 mg/ml Întuneric	1,54	1,98
120 mg/ml UV	2,18	2,89
120 mg/ml VIS	2,38	3,66
120 mg/ml UV/VIS	2,86	4,20

În condițiile descrise mai sus, rezultatele furnizate în Tabelul 2 demonstrează că procentul total de polimer din soluția tampon de histidină a fost mai mic decât cel observat cu soluția tampon de citrat. Aceste date demonstrează că formulările care conțin soluția tampon de histidină asigură o mai bună stabilitate după expunerea la lumină în comparație cu formulările care conțin citrat.

Studiul de compatibilitate cu excipienți

Stabilitatea formulărilor farmaceutice de anticorpi anti-CGRP este evaluată într-un studiu de compatibilitate cu excipienții. Formulările, la pH 6,0, cuprind 120 mg/mL anticorp anti-CGRP, 0,04 % PS-80, fie 10 mM sau 20 mM tampon de histidină și fie 150 mM NaCl, 5 % manitol, sau o combinație de 100 mM NaCl și 1,5 % manitol. Formulele sunt preparate prin dializă și depozitate în recipiente HDPE la temperaturile indicate și sunt protejate de lumină. Polimerul total este determinat de SEC la începutul studiului, la 1 lună și la 2 luni.

Tabelul 3. Compararea procentului total de polimer între manitol, NaCl și o combinație de manitol și NaCl.

Formulare	Momente de timp (luni)	Polimer total (%), 5 °C	Polimer total (%), 25 °C	Polimer total (%), 40 °C
10 mM histidină, 150 mM NaCl	0	1,53	1,53	1,53
	1	1,68	2,02	2,43
	2	1,74	2,30	3,13
20 mM histidină, 5 % manitol	0	1,98	1,98	1,98
	1	2,09	2,37	2,60
	2	2,17	2,71	3,22
10 mM histidină, 100 mM NaCl, 1,5 % manitol	0	1,44	1,44	1,44
	1	1,59	1,74	2,11
	2	1,56	2,09	2,84

În condițiile în esență descrise mai sus, procentul total de polimer din formularea care conține 5 % manitol a fost mai mare în comparație cu procentul total de polimer pentru formularea care conține 150 mM NaCl sau formularea care cuprinde 100 mM NaCl și 1,5 % manitol. Adăugarea de NaCl și/sau o combinație de NaCl și manitol s-a demonstrat că afectează pozitiv stabilitatea proteinei.

Stabilitate după îngheț-dezghet

Congelarea este o etapă comună de procesare utilizată pentru a menține stabilitatea și calitatea unei proteine în timpul dezvoltării și producției și poate permite o durată de depozitare mai lungă. Cu toate acestea, congelarea poate induce modificări fizice și chimice complexe în condițiile solventului/soluției, ducând la denaturarea proteinelor cu posibilitatea generării de agregate în timp. Stabilitatea formulărilor farmaceutice în soluție tampon de histidină după îngheț-dezghet (FT) este determinată de SEC. Opt formule diferite sunt preparate și depozitate în recipiente HDPE. Fiecare formulare are un pH de 6,0, cuprinde 0,02 % PS-80, 10 mM histidină și fie 150, 120, 100 sau 20 mg/ml anticorp DP anti-CGRP, și fie 5 % manitol, 150 mM NaCl sau 1,5 % manitol și 100 mM NaCl.

Formulările respective din recipiente HDPE sunt supuse la trei cicluri de îngheț-dezghet. Timp de un ciclu, fiecare formulare este congelată la -70 °C și decongelată la temperatura camerei. Formulările respective din recipiente HDPE sunt supuse unei îngheț-dezghetări lente într-o cameră liofilizantă. Martorii se păstrează la 5 °C pe durata studiului. După al treilea ciclu sau după îngheț-dezghet lent, procentul total de polimer este evaluat de SEC.

Tabelul 4. Compararea procentului total de polimer între manitol, NaCl și o combinație de manitol și NaCl.

Polimer total (%)	5 % manitol		150 mM NaCl			1,5 % manitol, NaCl 100 mM		
Stres	120 mg/ml DP	20 mg/ml DP	150 mg/ml DP	100 mg/ml DP	20 mg/ml DP	150 mg/ml DP	100 mg/ml DP	20 mg/ml DP
Control	1,7	2,2	1,64	1,65	1,19	1,45	1,6	1,2
FT ciclul 1	1,8	2,8	1,58	1,65	1,71	1,57	1,51	1,28
FT ciclul 2	N.D.	N.D.	1,62	1,66	2,32	1,54	1,51	1,33
FT ciclul 3	1,8	5,1	1,6	1,61	3,15	1,51	1,5	1,29
FT lent	1,9	11,6	1,72	1,71	1,91	1,52	1,48	N.D.
N.D.: Nedeterminat								

În condițiile descrise mai sus, procentul total de polimer din formulare cuprinzând 5 % manitol și 20 mg/ml DP a fost crescut în FT ciclul 3 și în FT lent, în comparație cu procentul total de polimer din toate celelalte formulări. Procentul de polimer a fost, de asemenea, crescut în formularea cuprinzând 20 mg/ml DP și 150 mM NaCl. NaCl și/sau o combinație de NaCl și manitol, împreună cu concentrații de anticorpi mai mari de 20 mg/ml în formulare s-au dovedit a avea un efect stabilizator asupra proteinei după îngheț-dezghet.

Dispozitiv de forfecare capilară

Dispozitivul de forfecare capilară (CSD) este un dispozitiv care simulează stresul cu forță de forfecare mare, care utilizează o pompă peristaltică și un tub capilar pentru a studia stresul fizic pe un DP formulat. Un CSD este utilizat pentru a evalua stresul fizic al forței de forfecare a formulărilor farmaceutice conform prezentei invenții, în care aceste formulări cuprind 10 mM histidină, 150 mM NaCl, anticorp anti-CGRP la o concentrație de 5 mg/ml, 40 mg/ml sau 120 mg/ml, concentrații variabile de PS-80 și pH de 6,0.

Anticorpul anti-CGRP DP este pompat printr-un tub capilar din oțel inoxidabil cu diametrul interior de 0,5 mm, cu sau fără aer, la o viteză de aproximativ 3,3 ml/sec folosind o pompă peristaltică. Această viteză a pompei are ca rezultat o valoare a forfecării de aproximativ 105 sec⁻¹. Disiparea energiei calculată este de aproximativ 105 G/Kg. Comenzile nu sunt supuse pompării.

În acest studiu sunt utilizate trei configurații diferite ale dispozitivului de forfecare capilară. Tuburile capilare din oțel inoxidabil și PTFE sunt alese deoarece aceste materiale sunt utilizate în mod obișnuit în procesul de fabricație. Tuburile capilare din oțel inoxidabil fără aer în sistem sau tuburile capilare PTFE fără aer în sistem reprezintă ambele o condiție nominală de stres. Stresul nominal va fi întâlnit atunci când soluția este pompata folosind o pompă peristaltică printr-un ac de umplere. Tuburile capilare din oțel inoxidabil cu captare a aerului în sistem reprezintă o condiție de stres ridicat deoarece proteina se poate desfășura relativ ușor în interfața aer-lichid. Polimerul total este determinat de SEC, iar particulele sunt determinate de contorul de particule de înaltă precizie (HIAC). Datele SEC sunt prezentate în Tabelul 5, iar datele HIAC sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 5. Procent total de polimer - SEC

% PS-80	Control	Oțel inoxidabil	Oțel inoxidabil cu aer
5 mg/ml Anticorp			
0	0,89	0,91	1,65
0,005	1,04	1,03	1,63
0,02	1,06	1,06	1,13
0,03	1,09	1,06	1,12
0,05	1,17	1,19	1,23
40 mg/ml Anticorp			
0	1,23	1,23	2,49
0,005	1,24	1,24	1,35

% PS-80	Control	Oțel inoxidabil	Oțel inoxidabil cu aer
0,02	1,30	1,25	1,47
0,03	1,31	1,30	1,52
0,05	1,31	1,38	1,50
120 mg/ml Anticorp			
0	1,58	1,61	1,86
0,005	1,48	1,66	1,66
0,02	1,48	1,68	1,68
0,03	1,49	1,65	1,59
0,05	1,51	1,75	1,65

Tabelul 6. Pulberi în suspensie - HIAC

40 mg/ml anticorp anti-CGRP					
% PS-80	Tip tubulatură	Dimensiunea particulelor (2 μm)	Dimensiunea particulelor (5 μm)	Dimensiunea particulelor (10 μm)	Dimensiunea particulelor (25 μm)
0	Control	296	104	21	4
0,005	Control	53	26	11	6
0,02	Control	53	21	8	0
0,03	Control	57	19	6	1
0,05	Control	78	24	5	0
0	Oțel inoxidabil	20284	1882	201	3
0,005	Oțel inoxidabil	2612	501	94	4
0,02	Oțel inoxidabil	1660	401	79	4
0,03	Oțel inoxidabil	501	144	37	2
0,05	Oțel inoxidabil	650	178	47	0
0	Oțel inoxidabil G/aer	62009	45330	24688	3683
0,005	Oțel inoxidabil G/aer	1225	344	162	2
0,02	Oțel inoxidabil G/aer	2993	803	178	4
0,03	Oțel inoxidabil G/aer	3959	946	135	0
0,05	Oțel inoxidabil G/aer	972	285	73	4

Datele SEC din Tabelul 5 arată că, în condițiile descrise în esență mai sus, adăugarea de PS-80 la oțelul inoxidabil cu grupuri de aer (condiții de stres ridicat) a dus la o reducere a polimerului total.

Comparativ cu formulările lipsite de PS-80, adăugarea de 0,005 %, 0,02 %, 0,03 % sau 0,05 % de PS-80 a condus la o reducere a formării de particule în majoritatea grupurilor, determinată de HIAC (Tabelul 6). Aceste studii demonstrează că adăugarea PS-80 la soluție reduce particulele prezente în formularea anticorpului anti-CGRP.

Oxidarea PS-80

Formulări la pH 6,0 cuprinzând anticorpul anti-CGRP (120 mg/ml), 10 mM histidină, 150 mM NaCl și 0,05 % PS-80 sunt utilizate pentru a determina oxidarea PS-80 la diferite temperaturi și momente de timp. Formulările respective sunt umplute în flacoane sau seringi preumplute cu sticlă și plasate în camere la temperatura camerei (la începutul studiului), 5 °C, 25 °C sau 40 °C. Tamponul corespunzător (10 mM histidină, 150 mM NaCl, 0,05 % PS-80, pH de 6,0) fără anticorp este utilizat ca martor. Metoda de hidroliză PS-80 este utilizată pentru a determina procentul PS-80. Se determină cantitatea de acid oleic liber și cantitatea de acid oleic total. Hidroliza PS-80 are ca rezultat acid oleic total (TOA), iar TOA se măsoară prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). Pentru a obține procentul de PS-80 intact, acidul oleic liber este scăzut din acidul oleic total.

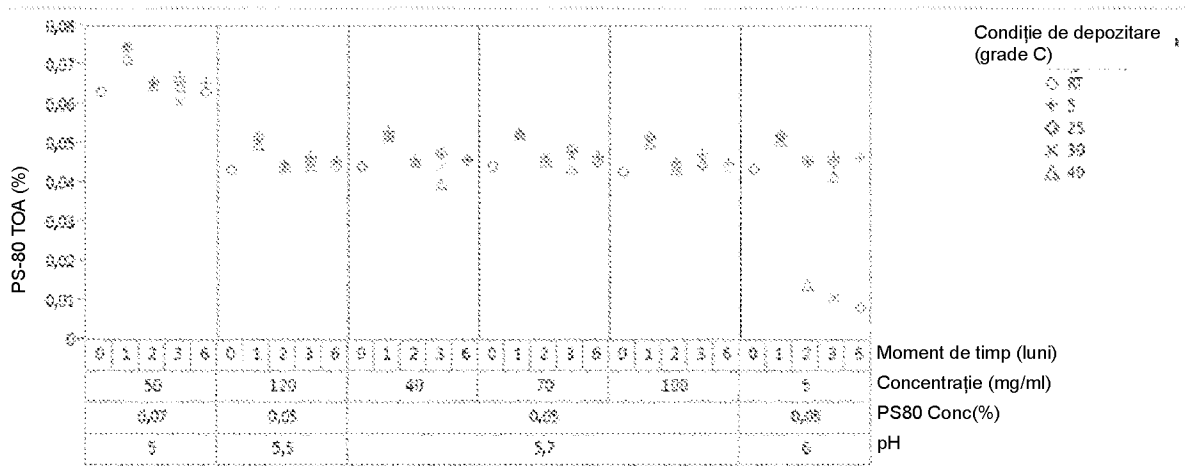
Tabelul 7. Procentul de PS-80 în formulări la diferite momente de timp și temperaturi

PS-80 %	Timp (luni)	Temperatură	Control (%)	DP (%)
Flacon de 14 ml	0	RT	0,051	0,052
	1	5 °C	0,052	0,05
		25 °C	0,054	0,051
		40 °C	0,051	0,052
	3	5C	0,052	0,052
		25C	0,054	0,051
	6	5C	0,054	0,051
		25C	0,047	0,05
Seringă de 2,25 ml	1	5C	0,051	0,05
		25C	0,048	0,051
		40C	0,029	0,05
	3	5C	0,052	0,051
		25C	0,008	0,05
	6	5C	0,052	0,05
		25C	0,006	0,038

Urmând o procedură în esență așa cum este descris mai sus, oxidarea PS-80 a fost cea mai pronunțată în grupurile de control de 2,25 ml la 25 °C la 3 și 6 luni (Tabelul 7). Oxidarea PS-80 a fost confirmată prin spectrometrie de masă (datele nu sunt prezentate).

Într-un studiu similar, formulările sunt preparate așa cum este indicat în Figura 1. DS este dializat în matricea respectivă și PS-80 este adăugat sau diluat pentru a obține concentrația finală indicată. Formulele respective sunt umplute în seringi preumplute din sticlă și depozitate în camere la temperatura camerei, la 5 °C, 25 °C, 30 °C sau 40 °C. Concentrația de PS-80 se determină la începutul studiului la temperatura camerei, după 1, 2 sau 3 luni la 5 °C, 25 °C sau 30 °C și la 6 luni la 5 °C sau 25 °C. Rezultatele sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1. Procent PS-80



După o procedură descrisă în esență mai sus, oxidarea PS-80 a fost observată în formulările care conțin 5 mg/ml anticorp. Aceste date arată că anticorpii la o concentrație mai mare de 5 mg/ml previne oxidarea PS-80.

Studiu clinic de stabilire a dozelor pentru migrenă

Un studiu de fază IIb, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze variate, a fost realizat cu 410 pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani, cu 4 până la 14 zile de migrenă și cel puțin 2 atacuri de migrenă pe lună. Pacienții au fost repartizați aleatoriu (2:1:1:1:1) la placebo sau 1 din 4 grupuri de doze LY2951742. Injecțiile subcutanate cu LY2951742 doze de 5 mg, 50 mg, 120 mg, 300 mg sau placebo au fost administrate o dată la fiecare 28 de zile timp de 12 săptămâni. Obiectivul principal a fost de a evalua dacă cel puțin o doză de LY2951742 a fost superioară placebo în prevenirea migrenei. Superioritatea a fost definită ca o probabilitate posterioară $\geq 95\%$ de îmbunătățire mai mare pentru orice doză LY2951742 comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea medie față de valoarea inițială a numărului de zile de migrenă în ultimele 28 de zile ale fazei de tratament de 12 săptămâni.

Rezultatele au arătat că toate cele 4 brațe de doză au fost numeric superioare placebo în ceea ce privește măsurătorile rezultatelor primare la toate momentele de timp. Un braț de doză (120 mg) de LY2951742 a îndeplinit obiectivul principal ($p = 0,004$) cu o reducere semnificativ mai mare comparativ cu placebo a numărului de zile de migrenă în ultimele 28 de zile ale fazei de tratament de 12 săptămâni.

Studiu clinic pentru cefaleea episodică cluster

Un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, este realizat cu 162 de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani, cu cel puțin două perioade cluster care durează de la 7 zile la 1 an (când nu sunt tratate) și separate de perioade de remisiune fără durere de ≥ 1 lună. Pacienții sunt repartizați aleatoriu fie în grupul placebo, fie în grupul de tratament. Injecțiile subcutanate ale unei compoziții farmaceutice cuprinzând LY2951742 la doze de 300 mg sau placebo se administrează o dată la fiecare 30 de zile timp de 8 săptămâni. Obiectivul principal este de a evalua dacă 300 mg de LY2951742 au fost superioare placebo în prevenirea durerilor de cap episodice cluster. Rezultatul principal măsurat este modificarea medie față de valoarea inițială a numărului de atacuri săptămânale de cefalee cluster după tratament.

ID SECV NR: 1 - LCVR exemplificat (al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei invenții)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASKDISKYNWYQQKPGKAPKLLIYYTSGYH
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVEIK

ID SECV NR: 2 - HCVR exemplificat (al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei invenții)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAI
YEGTGKTVYIQKFADRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLSDYVSGF
GYWGQGTTVTVSS

ID SECV NR: 3 - LC exemplificat (al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei inventii)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASKDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSGYH
SGVPSRFSGSGSGTDFLTLTISLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ID SECV NR: 4 - HC exemplificat (al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei inventii)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAI
YEGTGKTVYIQKFADRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLSDYVSGF
GYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSLG

ID SECV NR: 5 - Secvență nucleotidică exemplificativă (care codifică un LC al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei inventii)

gacatccagatgacccagctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactgcccagagcaagtaagaca
tttctaagtatttaaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctattacacatcaggatcactcaggag
tccatcaaggttcagtggtcagtggtatctgggacagattcactctcaccatcagcagctgcaacctgaagatttgcaacttacta
ctgtcaacaaggtgatgcttctccgacgttcggcggaggaccaaggtggagatcaaacggactgtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgcctctgatgagcagtgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggcc
aaagtacagtggaaggtggataacgcccctcaatcgggtaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagc
acctacagcctcagcagcaccctgacgtgagcaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgc

ID SECV NR: 6 - Secvență nucleotidică exemplificativă (care codifică un HC al unui anticorp anti-CGRP conform prezentei inventii)

cagggtgcagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtgaaagttcctgcaaggcatctggctacacc
 ttggtaattactggatgcagtggtgctgcacagggccccctggacaagggcttgagtggtggagctatttatagggaactggta
 agactgtgtacattcagaagttcgccgacagagtcaccattaccgcgacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagca
 gcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagattaagtgattacgtctcgggatttggtactggggccaaggaaac
 cacggtcaccgtctctcagcctccaccaagggcccctagcgtctcccgtagcgcctgctccaggagcacctccgagagca
 cagccgccccctgggtgctggtcaaggactactccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcgg
 cgtgcacacctccccgggtgctctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgaccgtgccccccagcagcttgggc
 acgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaaccaaggtggacaagagagttgagtcctaaatatggctcccc
 atgccaccctgcccagcacctgaggccgcccggggaccatcagttctctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgat
 ctcccgacccttgaggtcacgtgctgtggtggagcgtgagccaggaagacccccgaggtccagttcaactggtacgtggtg
 gcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgcccggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgt
 cctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaagggtcctcaacaaggcctccccctctccatcgagaaaacc
 atctcaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccag
 gtcagcctgacctgctggtcacaaggctctacccagcgacatcgccgtggagtgaggaaagcaatgggcagccggagaaca
 actacaagaccacgcctccccgtgctgactccgacggctcctctctctacagcaggttaaccgtggacaagagcaggtggc
 aggagggggaatgtctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctctcctctgtctctgggt
 tga

ID SECV NR: 7 - Peptida α CGRP umană

ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WALTER SARAH ET AL: "TEV-48125: a Review of a Monoclonal CGRP Antibody in Development for the Preventive Treatment of Migraine", CURRENT PAIN AND HEADACHE REPORTS, CURRENT SCIENCE, US, vol. 19, no. 3, 10 March 2015 (2015-03-10), pages 1 - 6, XP035484496, ISSN: 1531-3433, [retrieved on 20150310], DOI: 10.1007/S11916-015-0476-1
- WO-A1-2008/071394
- WALTER SARAH ET AL: "TEV-48125: a Review of a Monoclonal CGRP Antibody in Development for the Preventive Treatment of Migraine", CURRENT PAIN AND HEADACHE REPORTS, CURRENT SCIENCE, US, vol. 19, no. 3, 10 March 2015 (2015-03-10), pages 1 - 6, XP035484496, ISSN: 1531-3433, [retrieved on 20150310], DOI: 10.1007/S11916-015-0476-1
- WO-A1-2011/156324
- WO-A1-2014/114651
- WO-A2-03/039485
- WO-A2-2006/083689
- WO-A2-2006/096461
- WO-A2-2008/086395
- US-A1- 2003 138 417

(57) Revendicări:

1. O formulare farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CGRP la o concentrație de la 40 mg/ml până la 160 mg/ml, o soluție tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM, PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V) și un pH între 5,0 și 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde un lanț ușor (LC) și un lanț greu (HC), secvența de aminoacizi a LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.
2. Formularea conform revendicării 1, în care anticorpul anti-CGRP conține două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.
3. Formularea conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este de la 50 mg/ml până la 150 mg/ml.
4. Formularea conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este de la 100 mg/ml până la 160 mg/ml.
5. Formularea conform revendicării 1 sau revendicării 2, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul format din 40 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 120 mg/ml și 150 mg/ml.
6. Formularea conform uneia dintre revendicările 1 până la 5, în care pH-ul este 5,8.
7. Formularea conform uneia dintre revendicările 1 până la 3, în care concentrația de anticorp anti-CGRP este selectată din grupul format din 50 mg/ml, 100 mg/ml, 120 mg/ml și 150 mg/ml, concentrația de soluție tampon de histidină este de 10 mM, concentrația de NaCl este de 150 mM și concentrația de PS-80 este de 0,05 %, formularea farmaceutică având un pH cuprins între 5,5 și 6,0.
8. Formularea conform revendicării 7, în care formularea menționată este adecvată pentru injectarea subcutanată.
9. O formulare farmaceutică conform uneia dintre revendicările 1 până la 8 pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea cel puțin uneia dintre următoarele: migrenă, durere de cap episodică, durere de cap cronică, durere de cap cluster cronică, și durere de cap cluster episodică.
10. Formularea farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 9, în care doza de anticorp anti-CGRP administrată unui pacient este de 300 mg.
11. Formularea farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 9, în care doza de anticorp anti-CGRP administrată unui pacient este de 240 mg.
12. Formularea farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 9, în care doza de anticorp anti-CGRP administrată unui pacient este de 120 mg.
13. Formularea farmaceutică pentru utilizare conform uneia dintre revendicările 10-12, în care doza este administrată la intervale lunare.
14. Formularea farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 11, în care doza de 240 mg este urmată de o doză de întreținere lunară de 120 mg.
15. O formulare farmaceutică conform revendicării 1, cuprinzând un anticorp anti-CGRP la o concentrație de 120 mg/ml, o soluție tampon de histidină la o concentrație de 10 mM, NaCl la o concentrație de 150 mM și PS-80 la o concentrație de 0,05 % (G/V), formularea farmaceutică având un pH între 5,0 și 6,5, în care anticorpul anti-CGRP cuprinde două LC și două HC, secvența de aminoacizi a fiecărui LC fiind dată de NR: ID SECV. 3 și secvența de aminoacizi a fiecărui HC fiind dată de NR: ID SECV. 4.
16. Formularea farmaceutică conform revendicării 15, în care formularea farmaceutică are un pH de 5,8.