



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013155695/10, 29.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2011 US 61/503,513

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2015 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.01.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/044829 (29.06.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/003680 (03.01.2013)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лыу

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

КАБАКОФФ Брюс (US),**ЛЮ Цзюнь (US),****ПИРОС Николь (US),****ЧЖУ Цин (US),****ДЕМОЛЬ Бартелеми (US)**(54) **ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ ПРОТИВ С-МЕТ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический препарат, содержащий:

(a) антитело против с-met, где антитело против с-met содержит HVR-L1, содержащую последовательность KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID №1), HVR-L2, содержащую последовательность WASTRES (SEQ ID №2), HVR-L3, содержащую последовательность QQYYAYPWT (SEQ ID №3), HVR-H1, содержащую последовательность GYTFTSYWLH (SEQ ID №4), HVR-H2, содержащую последовательность GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID №5) и HVR-H3, содержащую последовательность ATYRSYVTPLDY (SEQ ID №6), и где антитело против с-met содержит одно антигенсвязывающее плечо и содержит Fc-область, где Fc-область содержит первый и второй полипептид Fc, и где первый и второй полипептиды Fc находятся в комплексе;

(b) гистиридиновый буфер при величине рН 5,0-5,4;

(c) сахарид; и

(d) полисорбат, где полисорбат присутствует в количестве более чем 0,02% масс/об.

2. Фармацевтический препарат по п. 1, где антитело против с-met содержит (a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEWVGMIDPS NSDTRFNPNFKDR FTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID №19) и (b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность: DIQM TQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLYTSSQKNYLA WYQQKPGKAPKLLIY WASTR

A
5
6
9
5
1
3
1
2
0
1
3
1
5
5
6
9
5
A
RURU
2
0
1
3
1
5
5
6
9
5
A

ESGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYAYPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID №20).

3. Фармацевтический препарат по п. 2, где первый и второй полипептиды Fc образуют Fc-область, которая увеличивает стабильность указанного фрагмента антитела по сравнению с молекулой Fab, содержащей указанное антигенсвязывающее плечо.

4. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, где антитело против c-met содержит (а) первый полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID №19, последовательность СН1 и первый полипептид Fc и (б) второй полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID №20 и последовательность CL1.

5. Фармацевтический препарат по п. 4, где антитело против c-met дополнительно содержит (с) третий полипептид, содержащий второй полипептид Fc.

6. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3 и 5, где первый полипептид Fc содержит последовательность Fc, изображенную на фигуре 2 (SEQ ID №17) и второй полипептид Fc содержит последовательность Fc, изображенную на фигуре 3 (SEQ ID №18).

7. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3 и 5, где антитело против c-met представляет собой онартузумаб.

8. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3 и 5, где антитело против c-met связывается с тем же самым эпитопом, что онартузумаб.

9. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3 и 5, где антитело против c-met присутствует в концентрации приблизительно от 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл (например, приблизительно от 15 мг/мл до приблизительно 75 мг/мл).

10. Фармацевтический препарат по п. 9, где антитело против c-met присутствует в концентрации приблизительно 60 мг/мл.

11. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5 и 10, где сахарид присутствует в концентрации от приблизительно 75 мМ до приблизительно 200 мМ (например, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ).

12. Фармацевтический препарат по п. 11, где сахарид присутствует в концентрации приблизительно 120 мМ.

13. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10 и 12, где сахарид представляет собой дисахарид.

14. Фармацевтический препарат по п. 13, где дисахарид представляет собой трегалозу.

15. Фармацевтический препарат по п. 13, где дисахарид представляет собой сахарозу.

16. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10, 12, 14 и 15, где гистидиновый буфер находится в концентрации от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ (например, от приблизительно 1 мМ до приблизительно 25 мМ).

17. Фармацевтический препарат по п. 16, где гистидиновый буфер находится в концентрации приблизительно 10 мМ.

18. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10, 12, 14, 15 и 17, где гистидиновый буфер представляет собой гистидинацетат.

19. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10, 12, 14, 15 и 17, где полисорбат присутствует в концентрации более чем 0,02% и менее чем приблизительно 0,1%.

20. Фармацевтический препарат по п. 19, где полисорбат присутствует в концентрации приблизительно 0,04%.

21. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10, 12, 14, 15, 17 и 20, где полисорбат представляет собой полисорбат 20.

22. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, 5, 10, 12, 14, 15, 17 и 20, где препарат разбавляют растворителем (например, 0,9% NaCl).

RU 2013155695 A

RU 2013155695 A

23. Фармацевтический препарат по п. 22, где антитело против c-met присутствует в концентрации приблизительно 1 мг/мл.

24. Способ ингибирования активированной c-met клеточной пролиферации, причем указанный способ включает взаимодействие клетки или ткани с эффективным количеством фармацевтического препарата по любому из пп. 1-23.

25. Способ по п. 24, дополнительно включающий второе терапевтическое средство.

26. Способ модулирования заболевания, ассоциированного с нарушением регуляции основного направления передачи сигнала HGF/c-met, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества фармацевтического препарата по любому из пп. 1-23.

27. Способ по п. 26, дополнительно включающий второе терапевтическое средство.

28. Способ лечения пациента, страдающего пролиферативным нарушением, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества фармацевтического препарата по любому из пп. 1-23.

29. Способ по п. 28, где пролиферативное нарушение представляет собой злокачественное новообразование.

30. Способ по п. 29, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), глиобластому, рак поджелудочной железы, саркому, почечноклеточную карциному, гепатоклеточную карциному, рак желудка, колоректальный рак и/или рак молочной железы.

31. Способ по любому из пп. 26-28, дополнительно включающий второе терапевтическое средство.

32. Способ получения фармацевтического препарата по любому из пп. 1-23.

33. Промышленное изделие, содержащее емкость с содержащимся в ней фармацевтическим препаратом по любому из пп. 1-23.

34. Способ получения промышленного изделия по п. 33.