

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037580**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.16

(21) Номер заявки
201792359

(22) Дата подачи заявки
2016.06.08

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ АНТИ-CGRP АНТИТЕЛА

(31) **62/180,905**

(32) **2015.06.17**

(33) **US**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/US2016/036407**

(87) **WO 2016/205037 2016.12.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Шарма Анант Н. (US)

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(56) **WO-A1-2011156324**

WO-A2-2008086395

WO-A2-2006083689

WO-A2-2006096461

**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, DOI: 10.1007/
S11916-015-0476-1 [retrieved on 2015-03-10] the
whole document**

WO-A1-2008071394

WO-A2-03039485

WO-A1-2014114651

(57) Предложены фармацевтические композиции анти-CGRP антител и способы их применения, которые пригодны в качестве средства лечения мигреней, эпизодических головных болей, хронических головных болей, хронических кластерных головных болей и эпизодических кластерных головных болей.

B1**037580****037580****B1**

Данное изобретение относится к области медицины. Более конкретно, данное изобретение относится к антителам к пептиду, генетически родственному кальцитонину (CGRP), и их фармацевтическим композициям. Дополнительные аспекты данного изобретения относятся к применению таких анти-CGRP антител и их фармацевтических композиций для лечения пациентов, страдающих от расстройств, связанных с CGRP. CGRP представляет собой нейропептид, секретируемый нервами центральной и периферической нервных систем и участвующий в путях боли. В данной области техники установлена роль CGRP в головной области и мигрени, и в настоящее время проводят многочисленные клинические исследования для оценки применения анти-CGRP антител для лечения головной боли и мигрени (см., например, Dodick et al. *Lancet Neurol*; 13(9): 885-892 (2014)).

Для жидких фармацевтических композиций антител, предназначенных для применения человеком, необходима химическая и физическая стабильность антитела в течение продолжительного срока годности (например, WO 06083689 и WO 06096491). Химическая нестабильность антитела может быть обусловлена различными химическими реакциями, включая дезамидирование, рацемизацию, гидролиз, окисление, β -элиминирование и дисульфидный обмен. Физическая нестабильность может быть обусловлена такими процессами, как денатурация, агрегация, осаждение и адсорбция на поверхности. Нестабильность антитела может приводить к образованию побочных продуктов или производных полипептидов, имеющих низкую активность, повышенную токсичность и/или повышенную иммуногенность, что может вызывать проблемы безопасности и эффективности антитела.

Несмотря на то, что возможное возникновение нестабильности белка является общепризнанным, трудно предсказать конкретные проблемы нестабильности конкретного белка. Авторы данной заявки попытались составить композицию анти-CGRP антитела (PCT/US 2011/039381), где указанное антитело содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), причем аминокислотная последовательность указанной LCVR представляет собой SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность указанной HCVR представляет собой SEQ ID NO: 2. При составлении композиции анти-CGRP антитела для применения в терапии авторами данной заявки установлены несколько фактов, которые вносят свой вклад в нестабильность антитела, такие как фоторазложение, образование полимера во время замораживания-оттаивания и окисление полисорбата-80 (PS-80) в композиции. Таким образом, необходима стабильная фармацевтическая композиция для преодоления по меньшей мере одной или более из наблюдаемых проблем.

Соответственно, в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 5 до около 20 мМ, хлорид натрия (NaCl) в концентрации от около 50 до около 200 мМ, PS-80 в концентрации от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) и имеющая pH от около 5,0 до около 6,5, причем анти-CGRP антитело содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), и аминокислотная последовательность LCVR представлена SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность HCVR представлена SEQ ID NO: 2. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с легкой цепью (LC) и тяжелой цепью (HC), аминокислотная последовательность LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность HC представлена SEQ ID NO: 4. Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с двумя LC и двумя HC, аминокислотная последовательность каждой LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность каждой HC представлена SEQ ID NO: 4.

В альтернативном варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело в концентрации от около 50 до около 150 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 5 до около 20 мМ, хлорид натрия в концентрации от около 50 до около 200 мМ, PS-80 в концентрации от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) и имеющая pH от около 5,0 до около 6,5, причем анти-CGRP антитело содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), и аминокислотная последовательность LCVR представлена SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность HCVR представлена SEQ ID NO: 2. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с легкой цепью (LC) и тяжелой цепью (HC), аминокислотная последовательность LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность HC представлена SEQ ID NO: 4. Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с двумя LC и двумя HC, аминокислотная последовательность каждой LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность каждой HC представлена SEQ ID NO: 4.

В альтернативном варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело в концентрации от около 100 до около 160 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 5 до около 20 мМ, NaCl в концентрации от около 50 до около 200 мМ, PS-80 в концентрации от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) и имеющая pH от около 5,0 до около 6,5, причем анти-CGRP антитело содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), и аминокислотная последовательность LCVR представлена SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность HCVR представлена SEQ ID NO: 2. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с легкой цепью (LC) и тяжелой цепью (HC), аминокислотная последовательность LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность HC представлена SEQ ID NO: 4.

лой цепью (HC), аминокислотная последовательность LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность HC представлена SEQ ID NO: 4. Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело с двумя LC и двумя HC, аминокислотная последовательность каждой LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность каждой HC представлена SEQ ID NO: 4.

В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело в гистидиновом буфере, причем концентрация анти-CGRP антитела составляет от около 40 до около 160 мг/мл. Предпочтительно концентрация анти-CGRP антитела составляет от около 50 до около 150 мг/мл. Более предпочтительно концентрация анти-CGRP антитела составляет около 50, около 100, около 120 или около 150 мг/мл. В конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл в гистидиновом буфере, причем гистидиновый буфер имеет концентрацию от около 5 до около 20 мМ. Предпочтительно гистидиновый буфер имеет концентрацию около 10 мМ.

В другом варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело и NaCl, причем концентрация NaCl составляет от около 50 до около 200 мМ. Предпочтительно концентрация NaCl составляет от около 125 до около 175 мМ. Более предпочтительно концентрация NaCl составляет около 150 мМ. Еще более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело, гистидиновый буфер в концентрации 10 мМ и NaCl, причем концентрация NaCl составляет от около 50 до около 200 мМ. Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации около 10 мМ, NaCl в концентрации от около 50 до около 200 мМ и имеет pH около 5,8. Предпочтительно NaCl имеет концентрацию около 150 мМ.

В другом варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело и PS-80, причем концентрация PS-80 составляет от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.). Предпочтительно концентрация PS-80 в фармацевтической композиции составляет около 0,05% (мас./об.). В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл и PS-80 в концентрации от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.). Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 5 до 20 мМ и PS-80 в концентрации около 0,05% (мас./об.). Еще более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл, NaCl в концентрации от около 50 до около 200 мМ и PS-80 в концентрации около 0,05% (мас./об.). Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция содержит анти-CGRP антитело в концентрации от около 100 до около 150 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 125 до около 175 мМ, PS-80 в концентрации около 0,05% (мас./об.) и имеет pH около 5,8.

В данном изобретении также предложен способ лечения или предупреждения патологического состояния, связанного с повышенными уровнями CGRP, предпочтительно головной боли и/или мигрени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения мигрени, эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли и/или эпизодической кластерной головной боли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению. В соответствии с некоторыми вариантами реализации предложен способ лечения или предупреждения хронических и эпизодических кластерных головных болей, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы 300 мг анти-CGRP антитела. В дополнительных вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения хронических и эпизодических кластерных головных болей, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы 360 мг анти-CGRP антитела. В других вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения хронических и эпизодических мигреней, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы 120 мг анти-CGRP антитела. В дополнительных вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения хронических и эпизодических мигреней, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозы 240 мг анти-CGRP антитела. В другом варианте реализации предложен способ лечения или предупреждения хронической, или эпизодической мигрени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, первоначальной насыщающей дозы 240 мг анти-CGRP антитела с последующим введением ежемесячной поддерживающей дозы 120 мг анти-CGRP антитела. Предпочтительно дозу вводят с периодичностью один раз в неделю, один раз в полмесяца, один раз в месяц или один раз в квартал. Более предпочтительно введение является ежедневным.

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или предупреждения кластерной головной боли у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной подкожной дозы 300 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты VTHRLAGLLSR в SEQ ID NO: 7. В дополнительном варианте реализа-

В другом конкретном варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или предупреждения кластерной головной боли у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной дозы 300 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, и HCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, и при этом анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, NaCl и поверхностно-активное вещество. Предпочтительно анти-CGRP антител представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, от около 50 до около 200 mM NaCl и поверхностно-активное вещество. Более предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,7-6,0. Наиболее предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,8.

В другом конкретном варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или предупреждения кластерной головной боли у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной дозы 300 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, и HCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, и при этом анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, соль и PS-80 в качестве поверхностно-активного вещества. Предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, соль и от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) PS-80. Более предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,7-6,0. Наиболее предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,8.

В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения эпизодической мигрени у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной подкожной дозы 120 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты VTHRLAGLLSR в SEQ ID NO: 7. В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения эпизодической мигрени у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной подкожной дозы 120 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, и HCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2. Предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей около 10 мМ гистидинового буфера, около 150 мМ NaCl, около 0,05% PS-80 и имеющей pH около 5,8. В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или предупреждения эпизодической мигрени у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной подкожной дозы 120 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LC, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, и HC, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4. Предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей около 10 мМ гистидинового буфера, около 150 мМ NaCl, около 0,05% PS-80 и имеющей pH около 5,8.

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или преду-

Предпочтительно анти-CGRP антител представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, от около 50 до около 200 мМ NaCl и поверхностно-активное вещество. Более предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,7-6,0. Наиболее предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,8.

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или предупреждения хронической мигрени у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной дозы 120 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, и HCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, и при этом анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей гистидиновый буфер. В конкретном варианте реализации анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей гистидиновый буфер с pH около 5,5-6,1. В другом конкретном варианте реализации анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей от около 5 до около 20 mM гистидинового буфера. Предпочтительно фармацевтическая композиция имеет pH около 5,7-6,0. Более предпочтительно фармацевтическая композиция имеет pH около 5,8.

В другом конкретном варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения или предупреждения хронической мигрени у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения ежемесячной дозы 120 мг анти-CGRP антитела, причем анти-CGRP антитело содержит LCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, и HCVR, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, и при этом анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, соль и PS-80 в качестве поверхностно-активного вещества. Предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, соль и от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) PS-80. Более предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,7-6,0. Наиболее предпочтительно анти-CGRP антитело представлено в виде фармацевтической композиции с pH около 5,8. В данном изобрете-

нии также предложена фармацевтическая композиция для применения в терапии, предпочтительно для применения при лечении или предупреждении мигреней и/или головных болей. В конкретных вариантах реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция для применения при лечении или предупреждении по меньшей мере одного или более из следующих патологических состояний: эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, эпизодические головные боли, хронические головные боли, хронические кластерные головные боли и/или эпизодические кластерные головные боли. Предпочтительно доза анти-CGRP антитела, которую вводят пациенту, составляет 120 или 240 мг для эпизодической и/или хронической мигрени и 300 или 360 мг для эпизодических и/или хронических кластерных головных болей. Кроме того, в данном изобретении предложено применение фармацевтической композиции согласно данному изобретению в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения мигрени и/или головной боли. В частности, в данном изобретении предложено применение фармацевтической композиции в производстве лекарственного средства для лечения по меньшей мере одного или более из следующих патологических состояний: эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, эпизодическая головная боль, хроническая головная боль, хроническая кластерная головная боль и/или эпизодическая кластерная головная боль.

В данном контексте термин "пациент" относится к человеку. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, у которого диагностировано патологическое состояние или расстройство, для которого показано лечение или введение фармацевтической композиции согласно данному изобретению. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, у которого обнаружен риск патологического состояния или расстройства, для которого показано лечение или введение фармацевтической композиции согласно данному изобретению.

В данном контексте термин "лечение" (или "лечить", или "терапия") относится к процессам, включающим замедление, прерывание, блокирование, контролирование, остановку, снижение или реверсирование развития или тяжести симптома, расстройства, патологического состояния или заболевания, но не обязательно включающим полное исключение всех болезненных симптомов, патологических состояний или расстройств, связанных с активностью CGRP. В данном контексте термин "предупреждение" (или "предупреждать", или "предотвращение") относится к предотвращению, исключению возможности, недопущению, упреждению, снижению частоты возникновения, прекращению или сдерживанию симптомов заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Предупреждение включает введение субъекту, который еще не проявляет симптомы заболевания, расстройства и/или патологического состояния в момент введения.

В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству или дозе анти-CGRP антитела в фармацевтической композиции согласно данному изобретению, которая при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает требуемый фармакологический эффект у пациента. Доза может включать более высокую первоначальную насыщающую дозу с последующей более низкой дозой. "Доза" относится к заранее определенному количеству терапевтического лекарства, рассчитанному так, чтобы обеспечивать у пациента требуемый терапевтический эффект. Терапевтически эффективное количество может быть определено лечащим врачом как специалистом в данной области техники с учетом множества факторов, таких как масса, возраст и общее состояние здоровья пациента, конкретное заболевание или хирургическая операция, вовлеченная в процесс, степень или тяжесть заболевания или недомогания, ответ конкретного пациента, способ введения, характеристики биодоступности введенного препарата, выбранная схема лечения и применение каких-либо сопутствующих лекарственных средств.

В данном контексте термин "месяц" или его производные относится к временному интервалу, который включает от 28 до 31 последовательного дня. Термин "около" в данном контексте означает целесообразную близость к указанному числовому значению, такую как плюс или минус 10% от указанного числового значения.

Общая структура "антитела" известна в данной области техники. Анти-CGRP антитела описаны в WO 2011/156324. В данном контексте "лекарственная субстанция" ("DS") представляет собой композицию, которая содержит антитело, буфер (например, гистидин), вспомогательное вещество (например, NaCl) и поверхностно-активное вещество (например, PS-80) и имеет определенный диапазон pH или определенное значение pH. "Лекарственный препарат" ("DP") представляет собой композицию, содержащую буфер, вспомогательное вещество, поверхностно-активное вещество и антитело, причем антитело в DP может быть в более низкой концентрации, чем концентрация антитела в DS.

Фармацевтические композиции согласно данному изобретению представлены в жидкой лекарственной форме в виде раствора. Введение фармацевтических композиций согласно данному изобретению может быть осуществлено парентеральным введением. Парентеральное введение в данном контексте может включать инъекцию лекарственной формы в организм с помощью стерильного шприца или какого-либо другого механического устройства, такого как инфузионная помпа. Парентеральные способы могут включать внутривенный, внутримышечный, подкожный и интраперитонеальный пути введения. Предпочтительным способом является подкожное введение. Фармацевтические композиции согласно данному изобретению предназначены для фармацевтического применения для человека.

Данное изобретение дополнительно иллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать как ограничение.

Примеры

Получение антител.

Антитела согласно данному изобретению могут быть получены и очищены следующим образом. Подходящую клетку-хозяин, такую как СНО, временно или стабильно трансфицировали экспрессирующей системой для секреции антител, используя оптимальное, заранее определенное векторное отношение НС:LC или одну векторную систему, кодирующую и LC, и НС, так что каждая LC представляет собой SEQ ID NO: 3, и каждая НС представляет собой SEQ ID NO: 4. Осветленную среду, в которой секретируют антитело, очищали с помощью любой из многочисленных общепринятых технологий. Например, среда может быть нанесена на колонку сефарозы FF с белком А или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буферный раствор (pH 7,4). Колонку промывали для удаления неспецифически связывающихся компонентов.

Связанное антитело элюировали, например, градиентом pH. Фракции антитела обнаруживали, например, с помощью ДНС-ПААГ электрофореза, а затем объединяли. Дополнительная очистка является необязательной в зависимости от предполагаемого применения. Антитело можно концентрировать и/или отфильтровать стерилизующей фильтрацией с применением обычных технологий. Растворимые агрегаты и мультимеры можно эффективно удалить общепринятыми способами, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию с гидрофобным взаимодействием, ионообменную хроматографию или хроматографию на гидроксиапатите. Чистота антитела после указанных стадий хроматографии составляет более 99%. Продукт можно сразу заморозить при -70°C в композиционной матрице согласно данному изобретению или можно лиофилизировать. Ниже представлены аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновых кислот иллюстративного антитела.

Получение фармацевтической композиции анти-CGRP.

Способ получения фармацевтической композиции анти-CGRP антитела согласно данному изобретению включает компаундирование буферной композиции вспомогательных веществ и добавление лекарственной субстанции (DS) анти-CGRP антитела.

Буферная композиция вспомогательных веществ состоит из L-гистидина, моногидрата гидрохлорида L-гистидина, NaCl, PS-80 и воды (табл. 1). Анти-CGRP антитело содержит легкую цепь с SEQ ID NO: 3 и тяжелую цепь с SEQ ID NO: 4.

Таблица 1

Буферная композиция вспомогательных веществ		
Компонент	Количество (мг/мл)	Конечная концентрация
L-Гистидин	0,478	10 mM
L-Гистидина гидрохлорида моногидрат	1,45	
NaCl	8,76	150 mM
PS-80	0,50	0,05% (мас./об.)*
Вода для инъекций	необходимое количество до 1 мл	

* масса на объем

Получали и фильтровали буферную композицию вспомогательных веществ. Соответствующее количество воды при температуре не более 25°C взвешивали в тарированной пустой емкости подходящего размера. Добавляли и перемешивали соответствующие количества L-гистидина, моногидрата гидрохлорида L-гистидина и NaCl.

В стеклянном контейнере взвешивали PS-80 и добавляли в стеклянный контейнер соответствующее количество воды с получением указанной конечной концентрации и перемешивали раствор. Раствор PS-80 добавляли к остальным вспомогательным веществам, раствор перемешивали и доводили pH и осмоляльность раствора до значений 5,8±0,3 и 254-344 мОсм/кг соответственно. Буферную композицию вспомогательных веществ пропускали через фильтр для снижения бионагрузки.

DS анти-CGRP антитела получали посредством экспрессии антитела в клетках, очистки, концентрирования и замораживания антитела в растворе 10 mM гистидинового буфера, 150 mM NaCl, 0,05% PS-80 с pH около 5,8. Раствор DS хранили при -70°C. Замороженную DS уравновешивали до температуры 20±5°C и смешивали с соответствующим количеством буферного раствора вспомогательных веществ с получением промежуточной концентрации антитела в DP. Проверяли, что pH раствора составляет 5,8±0,3.

Раствор перемешивали и брали образец для технологического УФ-анализа для определения концентрации антитела в DP. Добавляли необходимое количество буферного раствора вспомогательных ве-

ществ для достижения требуемой конечной массы партии. После перемешивания проверяли, что pH раствора составляет $5,8 \pm 0,3$. Раствор DP антитела пропускали через фильтр для снижения бионагрузки, затем осуществляли стерилизующую фильтрацию и наполнение ампул или шприцов. Конечная концентрация DP антитела может составлять от около 40 до около 160 мг/мл.

Фотостабильность.

Свет может влиять на активную молекулу в композиции лекарства, а также на конечный продукт или упаковку, что приводит к фоторазложению, которое может снижать эффективность продукта. Влияние света на анти-CGRP антитело, составленное в композицию в цитратном буфере или гистидиновом буфере при pH 5,8 в предварительно наполненных стеклянных шприцах, оценивали с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC). Уровень воздействия света составлял приблизительно 20% от ICH Q1B для видимого света и 10% для УФ-света.

Анти-CGRP антитело в концентрации около 165 мг/мл (в 10 mM гистидине, 150 mM NaCl, pH 6,0) разделяли на две аликвоты. Одну аликвоту диализировали в буфере с 10 mM гистидина, 150 mM NaCl с pH 5,8, а другую аликвоту диализировали в буфере с 10 mM цитрата, 150 mM NaCl с pH 5,8. После диализа антитело разбавляли соответствующим буфером (гистидиновым или цитратным) до 50 мг/мл или до 120 мг/мл. В каждую композицию добавляли PS-80 до конечной концентрации 0,05%. Композиции фильтровали через 0,22 мкм фильтр PVDF стерилизующей марки и заполняли ими стеклянные шприцы для предварительного наполнения. Для анализа эксклюзионной хроматографии (SEC) использовали восемь шприцов на одну композицию. Шприцы устанавливали в световые камеры для воздействия ультрафиолетового (УФ), видимого или УФ и видимого света. Включали также шприцы в непрозрачной коробке в качестве контрольных образцов "в темноте". Температура была постоянной при 20°C. Общее содержание полимера измеряли с помощью SEC. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнение общего процентного содержания полимера в гистидиновом и цитратном буфере

Концентрация DP и условия освещения	Гистидиновый буфер Общее содержание полимера (%)	Цитратный буфер Общее содержание полимера (%)
50 мг/мл, в темноте	1,44	1,70
50 мг/мл, УФ	1,63	2,06
50 мг/мл, видимый	1,88	2,60
50 мг/мл, УФ/видимый	2,33	3,47
120 мг/мл, в темноте	1,54	1,98
120 мг/мл, УФ	2,18	2,89
120 мг/мл, видимый	2,38	3,66
120 мг/мл, УФ/видимый	2,86	4,20

По существу, в таких условиях, как описаны выше, результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют, что общее процентное содержание полимера в гистидиновом буфере было ниже, чем в цитратном буфере. Полученные данные демонстрируют, что композиции, содержащие гистидиновый буфер, обеспечивают более высокую стабильность после воздействия света, чем композиции, содержащие цитрат.

Испытание совместимости вспомогательного вещества.

Стабильность фармацевтических композиций анти-CGRP антитела оценивали в испытании совместимости вспомогательного вещества. Композиции с pH 6,0 содержали 120 мг/мл анти-CGRP антитела, 0,04% PS-80, 10 mM или 20 mM гистидиновый буфер и либо 150 mM NaCl, либо 5% маннита, либо комбинацию 100 mM NaCl и 1,5% маннита. Композиции получали диализом и хранили в контейнерах HDPE при указанных температурах в защищенном от света месте. Общее содержание полимера определяли с помощью SEC в начале исследования, через 1 месяц и через 2 месяца.

Таблица 3

Сравнение общего процентного содержания полимера в композициях, содержащих маннит, NaCl и комбинацию маннита и NaCl

Композиция	Временные точки (месяцы)	Общее содержание полимера (%), 5 °C	Общее содержание полимера (%), 25 °C	Общее содержание полимера (%), 40 °C
10 мМ гистидина, 150 мМ NaCl	0	1.53	1.53	1.53
	1	1.68	2.02	2.43
	2	1.74	2.30	3.13
20 мМ гистидина, 5% маннита	0	1.98	1.98	1.98
	1	2.09	2.37	2.60
	2	2.17	2.71	3.22
10 мМ гистидина, 100 мМ NaCl, 1,5% маннита	0	1.44	1.44	1.44
	1	1.59	1.74	2.11
	2	1.56	2.09	2.84

По существу, в таких условиях, как описаны выше, общее процентное содержание полимера в композиции, содержащей 5% маннита, было выше, чем общее процентное содержание полимера в композиции, содержащей 150 мМ NaCl, или в композиции, содержащей 100 мМ NaCl и 1,5% маннита. Показано, что добавление NaCl и/или комбинации NaCl и маннита положительно влияет на стабильность белка.

Стабильность после замораживания-оттаивания.

Замораживание является обычной технологической стадией, используемой для сохранения стабильности и качества белка в процессе разработки и получения, и может обеспечивать более продолжительный срок годности. Однако замораживание может вызывать сложные физические и химические изменения характеристик растворителя/растворенного вещества, что приводит к денатурации белков с возможным образованием агрегатов через некоторое время. Стабильность фармацевтических композиций в гистидиновом буфере после замораживания-оттаивания (FT) определяли с помощью SEC. Получали восемь различных композиций и хранили в HDPE контейнерах. Каждая композиция имела pH 6,0, содержала 0,02% PS-80, 10 мМ гистидина и 150, 120, 100 или 20 мг/мл DP анти-CGRP антитела и либо 5% маннита, либо 150 мМ NaCl, либо 1,5% маннита и 100 мМ NaCl.

Соответствующие композиции в HDPE контейнерах подвергали циклам замораживания-оттаивания. Для одного цикла каждую композицию замораживали при -70°C и оттаивали при комнатной температуре. Соответствующие композиции в HDPE контейнерах подвергали медленному замораживанию-оттаиванию в камере лиофилизатора. Контрольные образцы хранили при 5°C в течение всего исследования.

После третьего цикла или после медленного замораживания-оттаивания определяли общее процентное содержание полимера с помощью SEC.

Таблица 4

Сравнение общего процентного содержания полимера в композициях, содержащих маннит, NaCl и комбинацию маннита и NaCl

Общее содержание полимера (%)	5% маннита		150 мМ NaCl			1,5% маннита, 100 мМ NaCl		
Стрессовый фактор	120 мг/мл DP	20 мг/мл DP	150 мг/мл DP	100 мг/мл DP	20 мг/мл DP	150 мг/мл DP	100 мг/мл DP	20 мг/мл DP
Контрольный образец	1,7	2,2	1,64	1,65	1,19	1,45	1,6	1,2
Цикл FT 1	1,8	2,8	1,58	1,65	1,71	1,57	1,51	1,28
Цикл FT 2	н.о.	н.о.	1,62	1,66	2,32	1,54	1,51	1,33
Цикл FT 3	1,8	5,1	1,6	1,61	3,15	1,51	1,5	1,29
Медленное FT	1,9	11,6	1,72	1,71	1,91	1,52	1,48	н.о.

н.д.: Не определено

В описанных выше условиях общее процентное содержание полимера в композиции, содержащей 5% маннита и 20 мг/мл DP, увеличивалось в цикле FT 3 и при медленном FT по сравнению с общим процентным содержанием полимера во всех остальных композициях. Процентное содержание полимера

также увеличивалось в композиции, содержащей 20 мг/мл DP и 150 мМ NaCl. Показано, что NaCl и/или комбинация NaCl и маннита в сочетании с концентрациями антитела более 20 мг/мл в композиции обеспечивают стабилизирующее действие на белок после замораживания-оттаивания.

Устройство для измерения сдвига в капилляре.

Устройство для измерения сдвига в капилляре (CSD) представляет собой устройство, имитирующее высокое сдвиговое усилие, в котором используют перистальтический насос и капиллярную трубку для исследования влияния механической нагрузки на композицию DP. CSD использовали для оценки механической нагрузки сдвиговой силы фармацевтических композиций согласно данному изобретению, причем указанные композиции содержали 10 мМ гистидина, 150 мМ NaCl, анти-CGRP антитело в концентрации 5, 40 или 120 мг/мл, переменные концентрации PS-80 и имели pH 6,0.

DP анти-CGRP антитела прокачивали через капиллярную трубку из нержавеющей стали с внутренним диаметром 0,5 мм, с применением или без применения воздуха, со скоростью около 3,3 мл/с, используя перистальтический насос. Такая скорость нагнетания обеспечивала значение сдвига около 105 с^{-1} . Рассчитанное значение рассеивания энергии составляло около 105 Вт/кг. Контрольные образцы не подвергали прокачиванию.

В данном исследовании использовали три разные настройки устройства для измерения сдвига в капилляре. Выбирали капиллярные трубки из нержавеющей стали и PTFE, поскольку указанные материалы обычно используют при производстве. Капиллярные трубки из нержавеющей стали без воздуха в системе или PTFE капиллярные трубки без воздуха в системе имитируют условия номинальной нагрузки. Номинальная нагрузка имеет место при прокачивании раствора с помощью перистальтического насоса через иглу наполнения. Капиллярные трубки из нержавеющей стали с захватом воздуха в систему имитируют состояние высокой нагрузки, поскольку белок может относительно легко подвергаться раскручиванию на границе раздела воздуха и жидкости. Общее содержание полимера определяли с помощью SEC, а содержание твердых частиц определяли с помощью высокоточного счетчика частиц (HAC). Данные SEC представлены в табл. 5, и данные HAC представлены в табл. 6.

Таблица 5

Общее содержание полимера - SEC			
<u>% PS-80</u>	<u>Контрольный образец</u>	<u>Нержавеющая сталь</u>	<u>Нержавеющая сталь с воздухом</u>
5 мг/мл антитела			
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 мг/мл антитела			
0	1,23	1,23	2,49
0,005	1,24	1,24	1,35
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 мг/мл антитела			
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

Таблица 6

Твердые частицы - ИАС					
40 мг/мл анти-CGRP антитела					
% PS-80	Тип трубки	Размер частиц (2 мкм)	Размер частиц (5 мкм)	Размер частиц (10 мкм)	Размер частиц (25 мкм)
0	Контрольный образец	296	104	21	4
0.005	Контрольный образец	53	26	11	6
0.02	Контрольный образец	53	21	8	0
0.03	Контрольный образец	57	19	6	1
0.05	Контрольный образец	78	24	5	0
0	Нержавеющая сталь	20284	1882	201	3
0.005	Нержавеющая сталь	2612	501	94	4
0.02	Нержавеющая сталь	1660	401	79	4
0.03	Нержавеющая сталь	501	144	37	2
0.05	Нержавеющая сталь	650	178	47	0
0	Нержавеющая сталь с воздухом	62009	45330	24688	3683
0.005	Нержавеющая сталь с воздухом	1225	344	162	2
0.02	Нержавеющая сталь с воздухом	2993	803	178	4
0.03	Нержавеющая сталь с воздухом	3959	946	135	0
0.05	Нержавеющая сталь с воздухом	972	285	73	4

Данные SEC, представленные в табл. 5, демонстрируют, что, по существу, в таких условиях, как описаны выше, добавление PS-80 в группы с использованием нержавеющей стали с воздухом (условия высокой нагрузки) приводит к снижению общего содержания полимера.

По сравнению с композициями, не содержащими PS-80, добавление 0,005, 0,02, 0,03 или 0,05% PS-80 приводит к снижению образования частиц в большинстве групп, по результатам измерения с помощью ИАС (табл. 6). Представленные исследования демонстрируют, что добавление PS-80 к раствору снижает содержание твердых частиц в композиции анти-CGRP антитела.

Окисление PS-80.

Композиции с pH 6,0, содержащие анти-CGRP антитело (120 мг/мл), 10 mM гистидина, 150 mM NaCl и 0,05% PS-80, использовали для определения окисления PS-80 при различных температурах и в разные моменты времени. Соответствующими композициями наполняли ампулы или стеклянные шприцы для предварительного заполнения и помещали в камеры при комнатной температуре (в начале исследования), 5°C, 25°C или 40°C. Соответствующий буфер (10 mM гистидина, 150 mM NaCl, 0,05% PS-80, pH 6,0) без антитела использовали в качестве контрольного образца. Использовали метод гидролиза PS-80 для определения процента PS-80. Определяли количество свободной олеиновой кислоты и количество общей олеиновой кислоты. Гидролиз PS-80 приводит к образованию общей олеиновой кислоты (ТОА), и ТОА измеряли высокоскоростной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Для определения процента интактного PS-80 вычитали количество свободной олеиновой кислоты из количества общей олеиновой кислоты.

Таблица 7

Процентное содержание PS-80 в композициях в различные моменты времени и при разных температурах

PS-80 %	Время (месяцы)	Температура	Контрольный образец (%)	DP (%)
Ампула 14 мл	0	Комн. т-ра	0,051	0,052
	1	5 °C	0,052	0,05
		25 °C	0,054	0,051
		40 °C	0,051	0,052
	3	5 °C	0,052	0,052
		25 °C	0,054	0,051
	6	5 °C	0,054	0,051
		25 °C	0,047	0,05
Шприц 2,25 мл	1	5 °C	0,051	0,05
		25 °C	0,048	0,051
		40 °C	0,029	0,05
	3	5 °C	0,052	0,051
		25 °C	0,008	0,05
	6	5 °C	0,052	0,05
		25 °C	0,006	0,038

Следуя, по существу, такой методике, как описана выше, окисление PS-80 было наиболее выраженным в контрольных группах по 2,25 мл при 25°C через 3 и 6 месяцев (табл. 7). Окисление PS-80 подтверждали масс-спектрометрией (данные не показаны).

В аналогичном испытании композиции получали так, как показано на чертеже. DS диализировали с получением соответствующей матрицы и добавляли или разбавляли в ней PS-80 с получением указанной конечной концентрации. Соответствующими композициями наполняли стеклянные шприцы для предварительного заполнения и хранили в камерах при комнатной температуре, 5°C, 25°C, 30°C или 40°C. Концентрацию PS-80 определяли в начале испытания при комнатной температуре, через 1, 2 или 3 месяца при 5°C, 25°C или 30°C и через 6 месяцев при 5°C или 25°C. Результаты представлены на чертеже.

Следуя, по существу, такой методике, как описана выше, окисление PS-80 наблюдали в композициях, содержащих 5 мг/мл антитела. Полученные данные демонстрируют, что антитело в концентрации более 5 мг/мл препятствует окислению PS-80.

Клиническое исследование по подбору дозы для мигрени.

Проводили рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы IIb по подбору доз с участием 410 пациентов в возрасте 18-65 лет с мигреневыми головными болями в течение 4-14 дней и по меньшей мере 2 приступами мигрени в месяц. Пациентов случайным образом распределяли (2:1:1:1) в группу с плацебо или в 1 из 4 групп с введением доз LY2951742. Подкожные инъекции LY2951742 по 5 мг, 50 мг, 120 мг, 300 мг или плацебо вводили один раз в 28 дней в течение 12 недель. Основная цель заключалась в оценке возможности по меньшей мере одной дозы LY2951742 превосходить плацебо для предупреждения мигреновой головной боли. Превосходство определяли как $\geq 95\%$ апостериорную вероятность более сильного улучшения любой дозы LY2951742 по сравнению с плацебо, по результатам измерения среднего изменения относительно исходного значения, выраженного в количестве дней с мигреновой головной болью в последнем 28-дневном периоде 12-недельной фазы лечения.

Результаты показали, что все 4 группы доз значительно превосходили плацебо по первичным критериям эффективности во всех временных точках. Одна группа доз (120 мг) LY2951742 соответствовала основной цели ($p=0,004$) с существенно более высоким снижением по сравнению с плацебо при выражении в количестве дней с мигреновой головной болью в последнем 28-дневном периоде 12-недельной фазы лечения.

Клиническое испытание для эпизодической кластерной головной боли.

Проводили рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование фазы III с участием 162 пациентов в возрасте 18-65 лет по меньшей мере с двумя кластерными периодами, продолжающимися от 7 дней до 1 года (при отсутствии лечения) и разделенными периодами ремиссии без боли продолжительностью ≥ 1 месяца. Пациентов случайным образом распределяли в группу с плацебо или в экспериментальную группу. Подкожные инъекции фармацевтической композиции, содержащей LY2951742 в дозе 300 мг или плацебо, вводили один раз в 30 дней в течение 8 недель. Основная цель заключалась в оценке возможности 300 мг LY2951742 превосходить плацебо для предупреждения эпизодических кластерных головных болей. Измеренный первичный критерий эффективности представлял собой среднее изменение относительно исходного значения, выраженное в количестве еженедельных приступов кластерной головной боли после лечения.

Перечень последовательностей

SEQ ID NO: 1 – Иллюстративная LCVR (анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASKDISKYLWYQQKPGKAPKLLIYYTSGYHSGVPS
RFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 2 – Иллюстративная HCVR (анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAIYEGTG
KTVYIQKFADRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARLSDYVSGFGYWGGQTT
VTVSS

SEQ ID NO: 3 – Иллюстративная LC (анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASKDISKYLWYQQKPGKAPKLLIYYTSGYHSGVPS
RFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 4 – Иллюстративная HC (анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWMGAIYEGTG
KTVYIQKFADRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARLSDYVSGFGYWGGQTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAA
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 5 – Иллюстративная нуклеотидная последовательность (кодирующая LC анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)

gacatccagatgaccagctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagatcaccatcactgccgagcaagtaaacatttctaag
tatttaactggtatcagcagaaccaggaaagcccctaagctcctgatctattacacatcaggatcactcaggagtcctcaagggtc
agtggcagtggtatgggacagatttcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaagggtgatgcgc

ttctccgacgttcgaggacgaagtgagatcaaacggactgtggctgcaccatctgtctcatctcccgcacatctgatgacag
 ttgaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgtgaataacttctatcccagagagggcgaagtagctggaagtggaataacgccctcaa
 tcgggtaactcccagagagtggtcacagagcaggacagcaagagcagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaacgag
 actacgagaacacaaagctacgcctgcgaagtcacccatcaggcctgagctcggcgtcacaaagagcttcaacagggagagtgct

**SEQ ID NO: 6 – Иллюстративная нуклеотидная последовательность (кодирующая
 HC анти-CGRP антитела согласно данному изобретению)**

cagggtcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtggaaggttctgcaaggcatctggctacacctttgtaa
 ttactggatgcagtggtgagcagggccctggacaagggttgagtggtggagctatttatgagggaactggaagactgtgtacattc
 agaagttcggcagagatcaccattaccgaggaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacag
 gccgtgtattactgtgcgagattaagtgattacgtctcgggatttgctactgggccaaggaaacacggtcaccgtctcctcagcctccacc
 aaggcccatcgggtcttcccgtagcgcctctcaggagcacctccgagagcacagccgctgggctgctgcaaggactacttc
 ccgaaccgggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggacttact
 ccctcagcagcgtggtgacctgcccctcagcagcttgggcaggaagacctacacctgcaacgtatgatcacaagcccagcaacaccaag
 gtggacaagagagttgagtcacaatatgttccccatgccacacctgccagcagcctgagccgcccggggaccatcagttctctgttcc
 ccccaaaacccaaggacactctcatgtatctccggaccctgaggtcacgtgcgtgggtgggacgtgagccagggaagaccccagggtc
 cagttcaactgtgacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggagagcagttcaacagcagctacgtgtgtgt
 cagcgtctcaccgtcctgcaccaggagctggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaggcctcccgtctcctcag
 gaaaacctctccaaggccaaggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccccatcccaggaggagatgaccaagaacca
 ggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctacccagcagacatcgccgtggagtggaagcaatggcagccggagaacaactaca
 agaccacgctcccgtgctggactccgagcgtctcttctctacagcaggttaacctggacaagagcaggtggcaggagggaat
 gtcttctcatgctccgtgatgatgaggtctgcacaaccactacacagaagagcctctccctgtctctgggtga

SEQ ID NO: 7 – Человеческий пептид αCGRP

ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения головной боли и/или мигрени, содержащая анти-CGRP антитело в концентрации от около 40 до около 160 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации от около 5 до около 20 мМ, NaCl в концентрации от около 50 до около 200 мМ, PS-80 в концентрации от около 0,03 до около 0,07% (мас./об.) и имеющая pH от около 5,0 до около 6,5, причем анти-CGRP антитело содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), аминокислотная последовательность LCVR представлена SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность HCVR представлена SEQ ID NO: 2.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что анти-CGRP антитело содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), аминокислотная последовательность LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность HC представлена SEQ ID NO: 4.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что анти-CGRP антитело содержит две LC и две HC, аминокислотная последовательность каждой LC представлена SEQ ID NO: 3, и аминокислотная последовательность каждой HC представлена SEQ ID NO: 4.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет от около 50 до около 150 мг/мл.

5. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет от около 100 до около 160 мг/мл.

6. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела выбрана из группы, состоящей из около 40, около 50, около 100, около 120 и около 150 мг/мл.

7. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 50 мг/мл.

8. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 100 мг/мл.

9. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 120 мг/мл.

10. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 150 мг/мл.

11. Композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что концентрация гистидинового буфера составляет от около 10 до около 15 мМ.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что концентрация гистидинового буфера составляет

около 10 мМ.

13. Композиция по любому из пп.1-12, отличающаяся тем, что концентрация NaCl составляет от около 125 до около 175 мМ.

14. Композиция по п.13, отличающаяся тем, что концентрация NaCl составляет около 150 мМ.

15. Композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что концентрация PS-80 составляет около 0,05% (мас./об.).

16. Композиция по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что pH составляет около 5,8.

17. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела выбрана из группы, состоящей из около 50, около 100, около 120 и около 150 мг/мл, концентрация гистидинового буфера составляет около 10 мМ, концентрация NaCl составляет около 150 мМ, концентрация PS-80 составляет около 0,05%, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 5,5 до около 6,0.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 100 мг/мл.

19. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 120 мг/мл.

20. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что концентрация анти-CGRP антитела составляет около 150 мг/мл.

21. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что указанная композиция подходит для подкожных инъекций.

22. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-21 для лечения или предупреждения по меньшей мере одного из мигрени, эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли и эпизодической кластерной головной боли.

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция содержит дозу анти-CGRP антитела, которая составляет 300 мг.

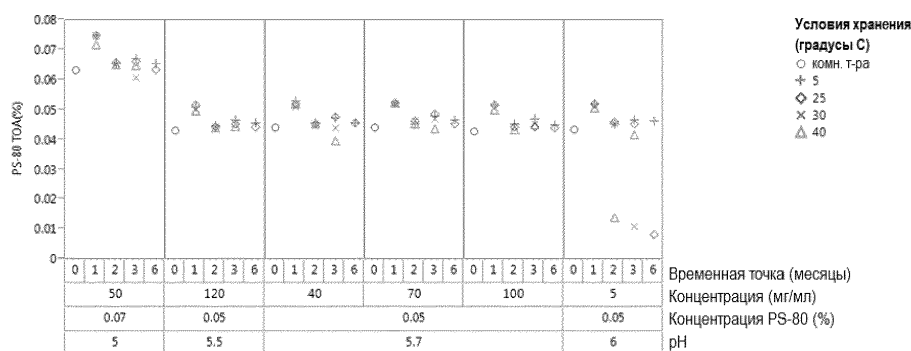
24. Применение по п.22, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция содержит дозу анти-CGRP антитела, которая составляет 240 мг.

25. Применение по п.22, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция содержит дозу анти-CGRP антитела, которая составляет 120 мг.

26. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-21 для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения по меньшей мере одного из мигрени, эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли и эпизодической кластерной головной боли.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая анти-CGRP антитело в концентрации около 120 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации около 10 мМ, NaCl в концентрации около 150 мМ и PS-80 в концентрации около 0,05% (мас./об.), имеющая pH от около 5,0 до около 6,5, причем анти-CGRP антитело содержит две LC и две HC, аминокислотная последовательность каждой LC представлена SEQ ID NO: 3 и аминокислотная последовательность каждой HC представлена SEQ ID NO: 4.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция имеет pH 5,8.



Процентное содержание PS-80



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2