

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41116 B1**
- (43) Date de publication : **31.07.2024**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 38/00; A61K 47/26;  
A61K 9/00; A61P 1/00;  
A61P 1/04; A61P 17/06;  
C07K 14/715; A61P 27/02;  
A61P 29/00; A61P 37/08;  
A61P 9/10; C07K 14/54;  
A61P 19/02**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**41116**
- (22) Date de Dépôt :  
**01.12.2015**
- (30) Données de Priorité :  
**01.12.2014 EP 14195726**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/NL2015/050837 01.12.2015**
- (71) Demandeur(s) :  
**Ferring B.V., Polaris Avenue 144 2132 JX Hoofddorp (NL)**
- (72) Inventeur(s) :  
**COTTINGHAM, Ian ; PLAKSIN, Daniel ; DUBOEUF, Jérémy**
- (74) Mandataire :  
**ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :15834723.7

---

(54) Titre : **COMPOSITIONS SÉLECTIVES D'INHIBITEUR IL-6-TRANS-SIGNALISATION**

(57) Abrégé : Un inhibiteur de trans-signalisation par l'IL-6 sélectif peut être utilisé pour traiter une variété d'états à médiation par l'IL-6, y compris les maladies inflammatoires et le cancer. L'inhibiteur peut être administré à l'homme en toute sécurité à une variété de doses.

## Revendications

1. Dimère polypeptidique comprenant deux monomères gp130-Fc présentant au moins 90 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 1, dans lequel les monomères comprennent les acides aminés aux positions 585 à 595 de SEQ ID NO : 1, une région charnière de domaine Fc comprenant les acides aminés aux positions 609 à 612 de SEQ ID NO : 1, et les monomères ne comprennent pas de lieu entre la partie gp130 et le domaine Fc, de préférence dans lequel les monomères sont liés par un ou plusieurs ponts disulfure, dans lequel le dimère polypeptidique ne comprend pas plus de 6 % de galactose-alpha-1,3-galactose par mole de polypeptide, de préférence pas plus de 3 % en mole, de manière davantage préférée pas plus de 1 % en mole, de manière encore plus préférée pas plus de 0,5 % en mole de galactose-alpha-1,3-galactose, dans lequel le dimère polypeptidique peut être obtenu par l'expression d'un polypeptide présentant au moins 90 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 1 dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), la sélection d'une lignée cellulaire produisant ledit dimère polypeptidique, la mise en culture de la lignée cellulaire dans un milieu de culture, et la collecte desdits dimères polypeptidiques à partir desdites cellules et/ou du milieu de culture cellulaire, de préférence dans lequel lesdits dimères sont purifiés et/ou concentrés.
2. Dimère polypeptidique selon la revendication 1, dans lequel le dimère polypeptidique comprend des glycanes, dans lequel une moyenne d'au moins 52 %, de préférence au moins 54 % des glycanes comprennent un ou plusieurs résidus d'acide sialique, de manière davantage préférée 52 à 65 %.
3. Dimère polypeptidique selon la revendication 1 ou 2, dans lequel les monomères ont SEQ ID NO : 1 ou SEQ ID NO : 2.
4. Composition comprenant le dimère polypeptidique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :
  - a. pas plus de 5 % du dimère polypeptidique sont présents sous forme d'agrégat oligomère,
  - b. la composition ne comprend pas plus de 4,0 % en poids de polypeptides qui sont une variation tronquée du polypeptide de SEQ ID NO : 1 par rapport aux polypeptides de SEQ ID NO : 1, de préférence dans laquelle pas plus de 3 %, de manière davantage préférée dans laquelle pas plus de 1,5 %, de manière préférée entre toutes dans laquelle pas plus de 1,0 % du polypeptide est présent sous forme d'oligomère ou
  - c. les deux.
5. Composition comprenant le dimère polypeptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou composition selon la revendication 4, dans laquelle la composition comprend en outre un tensioactif.
6. Composition selon la revendication 5, dans laquelle le tensioactif est un tensioactif non ionique, de préférence dans laquelle le tensioactif est un tensioactif polysorbate, de manière davantage préférée dans laquelle le tensioactif est le polysorbate 20.
7. Composition comprenant le dimère polypeptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans laquelle la composition comprend en outre un agent tampon et un sucre, de préférence dans laquelle l'agent tampon est l'histidine, de préférence dans laquelle le sucre est le saccharose.
8. Dimère polypeptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie inflammatoire ou d'une affection médiée par l'IL-6 chez un être humain.
9. Dimère polypeptidique ou composition pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel la maladie inflammatoire ou l'affection médiée par l'IL-6 est une maladie inflammatoire de l'intestin, de préférence dans lequel le traitement induit la rémission de la maladie inflammatoire de l'intestin.
10. Dimère polypeptidique ou composition pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel la maladie inflammatoire de l'intestin est la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, de préférence dans lequel le traitement maintient la rémission de la maladie inflammatoire de l'intestin.

**11.** Dimère polypeptidique ou composition pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel la maladie inflammatoire ou l'affection médiée par l'IL-6 est la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, l'uvéite ou l'athérosclérose ; ou dans lequel la maladie inflammatoire ou l'affection médiée par l'IL-6 est une colite non associée à une maladie inflammatoire de l'intestin, de préférence dans lequel la colite est une colite radique, une colite diverticulaire, une colite ischémique, une colite infectieuse, une maladie cœliaque, une colite auto-immune, ou une colite résultant d'allergies affectant le côlon.

**12.** Dimère polypeptidique ou composition pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, dans lequel le dimère polypeptidique ou la composition est administré par voie parentérale, de préférence par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

**13.** Procédé de production d'un dimère polypeptidique comprenant deux monomères gp130-Fc présentant au moins 90 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 1, dans lequel les monomères comprennent les acides aminés aux positions 585 à 595 de SEQ ID NO : 1, une région charnière de domaine Fc comprenant les acides aminés aux positions 609 à 612 de SEQ ID NO : 1, et les monomères ne comprennent pas de lieu entre la partie gp130 et le domaine Fc, de préférence dans lequel les monomères sont liés par un ou plusieurs ponts disulfure, ledit procédé comprenant :

- l'expression d'une séquence d'acides aminés présentant au moins 90 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 1 dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO),
- la sélection d'une lignée cellulaire produisant ledit dimère polypeptidique, dans lequel le dimère polypeptidique ne comprend pas plus de 6 % de galactose-alpha-1,3-galactose par mole de polypeptide, de préférence pas plus de 3 % en mole, de manière davantage préférée pas plus de 1 % en mole, de manière encore plus préférée pas plus de 0,5 % en mole de galactose-alpha-1,3-galactose,
- la mise en culture des cellules provenant de la lignée cellulaire dans un milieu de culture, et
- la collecte desdits dimères polypeptidiques à partir desdites cellules et/ou du milieu de culture cellulaire, de préférence dans lequel lesdits dimères sont purifiés et/ou concentrés.

**14.** Procédé selon la revendication 13, dans lequel le dimère polypeptidique comprend des glycanes, dans lequel une moyenne d'au moins 52 %, de préférence au moins 54 % des glycanes comprennent un ou plusieurs résidus d'acide sialique, de manière davantage préférée 52 à 65 %.

**15.** Procédé selon la revendication 13 ou 14, dans lequel les monomères ont SEQ ID NO : 1.

**16.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, dans lequel :

- a. pas plus de 5 % des dimères polypeptidiques sont présents sous forme d'agrégat oligomère,
- b. pas plus de 4,0 % en poids des polypeptides présents sont une variation tronquée du polypeptide de SEQ ID NO : 1 par rapport aux polypeptides de SEQ ID NO : 1, de préférence dans lequel pas plus de 3 %, de manière davantage préférée dans lequel pas plus de 1,5 %, de manière préférée entre toutes dans lequel pas plus de 1,0 % du polypeptide est présent sous forme d'oligomère ou
- c. les deux.