

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45450 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **45450**
- (22) Date de Dépôt : **27.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **27.06.2016 EP 16176322**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/065819 27.06.2017**
- (71) Demandeur(s) : **MorphoSys AG, Semmelweisstrasse 7 82152 Planegg (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **GARIDEL, Patrick ; LANGER, Andreas ; HESSLING, Martin ; WEINFURTNER, Daniel ; BROCKS, Bodo**
- (74) ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17735440.4□
- (54) Titre : **FORMULATIONS D'ANTICORPS ANTI-CD19**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une formulation pharmaceutique d'un anticorps anti-CD19.

Revendications

1. Formulation pharmaceutique lyophilisée stable, la formulation comprenant un anticorps anti-CD19 à une concentration de 20 mg/ml à 125 mg/ml, un tampon, un polysorbate à une concentration de 0,005 % (p/v) à 0,06 % (p/v) et ayant un pH de 6,0, la formulation comprenant en outre
- 5
- a) du tréhalose à une concentration de 180 mM à 240 mM ou
- 10
- b) du mannitol à une concentration de 180 mM à 240 mM et du saccharose à une concentration de 10 mM à 50 mM,
- et dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 comprend un
- 15
- domaine constant de chaîne lourde ayant la séquence
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTEFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPDVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPKEKTIKTKG
20 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 8) et un domaine constant de chaîne légère
ayant la séquence
- RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
25 VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 9).
2. Formulation selon la revendication 1, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 a dans la
- 30 formulation une concentration de 40 mg/ml.

3. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle ledit tampon est un tampon citrate ou un tampon phosphate.
- 5
4. Formulation selon la revendication 3, dans laquelle ledit tampon citrate ou ledit tampon phosphate est présent à une concentration entre 20 et 50 mM.
- 10
5. Formulation selon la revendication 4, dans laquelle ledit tampon citrate ou ledit tampon phosphate est présent à une concentration de 25 mM.
6. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle ledit tréhalose est présent dans la formulation à une concentration de 200 mM.
- 15
7. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle ledit mannitol est présent dans la formulation à une concentration de 219 mM et ledit saccharose est présent dans la formulation à une concentration de 29 mM.
- 20
8. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle ledit polysorbate de la formulation est le polysorbate 20.
- 25
9. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle ledit polysorbate est présent dans la formulation à une concentration de 0,02 %.
- 30
10. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 comprend en outre une région HCDR1 de séquence SYVMH (SEQ ID NO: 1), une région HCDR2 de séquence NPYNDG (SEQ ID NO: 2), une région HCDR3 de séquence GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), une région LCDR1
- 35

de séquence RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), une région LCDR2 de séquence RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) et une région LCDR3 de séquence MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

5 11. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 comprend en outre une chaîne lourde variable ayant la séquence
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
10 DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYVCARGTYYYGTRVFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 10) et une chaîne légère variable ayant la séquence
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLE
15 IK (SEQ ID NO: 11).

12. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, la formulation étant stable à 2 à 8 °C pendant au moins 6 mois, au moins 12 mois, au
20 moins 18 mois, au moins 24 mois ou au moins 36 mois.

13. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, 10 ou 11, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 est présent en une quantité de
25 40 mg/ml, ledit tampon citrate à une concentration de 25 mM, ledit tréhalose à une concentration de 200 mM, le polysorbate à une concentration de 0,02 % (p/v) et ladite formulation ayant un pH de 6,0.

30 14. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, 10 ou 11, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 est présent en une quantité de 40 mg/ml, ledit tampon citrate à une concentration de 25 mM, ledit mannitol à une concentration de 219 mM et
35 ledit saccharose à une concentration de 29 mM, le polysorbate à une concentration de 0,02 % (p/v) et ladite formulation ayant un pH de 6,0.

15. Récipient contenant la formulation pharmaceutique lyophilisée stable selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

5 16. Solution pour administration à un patient, qui est reconstituée à partir de la formulation pharmaceutique lyophilisée stable selon la revendication 1, ladite solution comprenant ledit anticorps anti-CD19 à une concentration de 20 mg/ml à 125 mg/ml, un tampon, un
10 polysorbate à une concentration de 0,005 % (p/v) à 0,06 % (p/v) et ayant un pH de 6,0, la formulation comprenant en outre

a) du tréhalose à une concentration de 180 mM à 240 mM ou

15 b) du mannitol à une concentration de 180 mM à 240 mM et du saccharose à une concentration de 10 mM à 50 mM,

17. Solution selon la revendication 16, la solution
20 comprenant ledit anticorps anti-CD19 en une quantité de 40 mg/ml, le tampon citrate à une concentration de 25 mM, le tréhalose à une concentration de 200 mM, le polysorbate à une concentration de 0,02 % (p/v), la solution ayant un pH de 6,0.

25

18. Solution selon la revendication 16 ou 17, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 comprend une chaîne lourde variable ayant la séquence

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN

30 DGTKYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYVCARGTYYYGTRVFDY

WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 10) et une chaîne légère variable ayant la séquence

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR

MSNLSGVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLE

35 IK (SEQ ID NO: 11).

19. Solution selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble chez un sujet, le traitement

comprenant l'administration d'une quantité efficace de la solution au sujet, la maladie ou le trouble étant un cancer.

- 5 20. Solution pour une utilisation selon la revendication 19, la maladie ou le trouble étant un lymphome non-Hodgkinien, une leucémie lymphocytaire chronique ou une leucémie lymphoblastique aiguë.
- 10 21. Solution pour une utilisation selon la revendication 20, le lymphome non-Hodgkinien étant choisi dans le groupe consistant en un lymphome folliculaire, un petit lymphome lymphocytaire, un lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, un
15 lymphome de la zone marginale, un lymphome diffus à grands lymphocytes B, un lymphome de Burkitt et un lymphome des cellules du manteau.
22. Solution pour une utilisation selon la
20 revendication 20, le lymphome non-Hodgkinien étant un lymphome diffus à grands lymphocytes B.