

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 48462 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61K 39/395**

(43) Date de publication :
31.05.2024

(21) N° Dépôt :
48462

(22) Date de Dépôt :
27.04.2018

(30) Données de Priorité :
28.04.2017 US 201762492056 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2018/029728 27.04.2018

(71) Demandeur(s) :
Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)

(72) Inventeur(s) :
BRYCH, Stephen, Robert ; WONG, Lyanne, M. ; FALLON, Jaymille ; GOSS, Monica, Michelle ; GU, Jian, Hua ; GHATTYVENKATAKRISHNA, Pavan, K.

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP18724690.5

(54) Titre : **FORMULATIONS D'ANTICORPS ANTI-RANKL HUMAINS, ET LEURS MÉTHODES D'UTILISATION**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations pharmaceutiques aqueuses comprenant du dénosumab ou un autre anticorps monoclonal anti-RANKL humain ou une partie de celui-ci, et des caractéristiques de pH, des systèmes tampons et des inhibiteurs d'agrégation d'acides aminés. L'invention concerne également une présentation de la formulation destinée à être utilisée, par exemple dans un flacon à usage unique, une seringue à usage unique ou un récipient en verre, des méthodes d'utilisation des formulations et des articles destinés à prévenir ou à traiter des maladies, et des kits associés.

Revendications

1. Préparation pharmaceutique aqueuse, comprenant :
 - un anticorps anti-RANKL, ou partie de liaison à l'antigène de celui-ci, à une concentration dans une plage de 100 à 140 mg/m L ;
 - 1,0 (m/m) % à 5,0 (m/m) % de sorbitol ;
 - au moins 0,004 (m/v) % et moins de 0,15 (m/v) % de polysorbate 20 ou de polysorbate 80 ;
 - 5 mm à 60 mm de tampon acétate ou glutamate ; et
 - 5 mm à 180 mm de L-phénylalanine ou de L-tryptophane ;dans laquelle la préparation pharmaceutique aqueuse a un pH dans une plage de 5,0 à 5,4 ; et dans laquelle l'anticorps anti-RANKL, ou une partie de liaison à l'antigène de celui-ci, comprend (A) un domaine variable de chaîne légère comprenant une CDR1 de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 5, une CDR2 de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 6, et une CDR3 de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 7 ; et (B) un domaine variable de chaîne lourde comprenant une CDR1 de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 8, une CDR2 de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 9, et une CDR3 de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 10.
2. Préparation pharmaceutique aqueuse selon la revendication 1, dans laquelle l'anticorps anti-RANKL, ou la partie de liaison à l'antigène de celui-ci, comprend une région variable de chaîne lourde comprenant SEQ ID n° : 2 et une région variable de chaîne légère comprenant SEQ ID n° : 1.
3. Préparation pharmaceutique aqueuse selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle l'anticorps anti-RANKL, ou la partie de liaison à l'antigène de celui-ci, comprend une chaîne lourde comprenant SEQ ID n° : 4 ou 14 et une chaîne légère comprenant SEQ ID n° : 3 ou 13.
4. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'anticorps anti-RANKL est dénosumab.
5. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la concentration en l'anticorps anti-RANKL est 120 mg/ml \pm 12 mg/ml.
6. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant L-phénylalanine.
7. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant 20 mm à 50 mm de L-phénylalanine ou de L-tryptophane, optionnellement, de L-phénylalanine.

8. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le tampon est acétate.

9. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant L-phénylalanine, et comprenant un tampon acétate dans une plage de 2 mm à 30 mm, ou de 16 mm à 41 mm, ou de 25 mm à 39 mm, ou de 30 mM à 34 mM.

10. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comprenant 2,0 (m/m) % à 5,0 (m/m) % de sorbitol.

11. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le surfactant est polysorbate 20.

12. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est une préparation aqueuse ayant un pH de 5,0 à 5,2.

13. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, ayant (i) une viscosité qui n'est pas supérieure à 6 cP à 5 °C, (ii) une conductivité dans une plage de 500 µS/cm à 2000 µS/cm, (iii) une osmolalité de 200 mOsm/kg à 500 mOsm/kg, (iv) moins de 2 % d'espèce de haut poids moléculaire (HMWS) et/ou plus de 98 % du pic principal d'anticorps, tel que mesuré par SE-UHPLC, suivant le stockage à 2 °C à 8 °C pendant au moins 12 mois.

14. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant moins de 2 % d'espèce de haut poids moléculaire (HMWS) et/ou plus de 98 % du pic principal d'anticorps, tel que mesuré par SE-UHPLC, suivant le stockage à 2 °C à 8 °C pendant au moins 36 mois.

15. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant moins de 2 % d'espèce de haut poids moléculaire (HMWS) et/ou plus de 98 % du pic principal d'anticorps, tel que mesuré par SE-UHPLC, suivant un premier stockage à 2 °C à 8 °C pendant au moins 36 mois suivi par un second stockage à 20 °C à 30 °C pendant 1 mois.

16. Préparation pharmaceutique aqueuse selon la revendication 1, dans laquelle la préparation comprend dénosumab à une concentration de 108 mg/ml à 132 mg/ml, de 28,8 mm à 35,2 mm d'acétate, de 33,3 mm à 40,7 mm de phénylalanine, de 3,51 % (m/v) à 4,29 % (m/v) de sorbitol, et de 0,009 % (m/v) à 0,011 % (m/v) de polysorbate 20, à pH 5,1.

17. Préparation pharmaceutique aqueuse selon la revendication 17, comprenant dénosumab à une concentration de 120 mg/ml, 32 mm d'acétate, 37 mm de phénylalanine, 3,9 % (m/v) de sorbitol, et 0,01 % (m/v) de polysorbate 20, à pH 5,1.

18. Préparation pharmaceutique aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour l'utilisation dans (a) le traitement ou la prévention d'un événement squelettique symptomatique (ESS) chez un sujet avec des métastases osseuses de tumeurs solides, (b) le traitement ou la prévention d'un ESS chez un sujet qui est un adulte ou un adolescent à maturité squelettique avec une tumeur à cellules géantes

d'os qui est non résectable ou où la résection chirurgicale aurait vraisemblablement pour résultat une morbidité sévère, (c) le traitement d'hypercalcémie maligne réfractaire à la thérapie à bisphosphonate chez un sujet, (d) le traitement ou la prévention d'un ESS chez un sujet avec myélome multiple ou avec des métastases osseuses d'une tumeur solide, (e) le traitement d'ostéoporose de femmes post-ménopausées à haut risque de fracture, (f) le traitement pour augmenter la masse osseuse chez des femmes à haut risque de fracture recevant une thérapie à inhibiteur d'aromatase en adjuvant pour le cancer du sein, (g) le traitement pour augmenter la masse osseuse chez des hommes à haut risque de fracture recevant une thérapie de déprivation androgénique pour cancer de la prostate non métastatique, (h) le traitement pour augmenter la masse osseuse chez des homme avec ostéoporose à haut risque de fracture, (i) la thérapie avec du calcium ou de la vitamine D, (j) le traitement de tumeur à cellules géantes d'os chez un patient en ayant besoin, (k) le traitement d'hypercalcémie maligne chez un patient en ayant besoin, (l) le traitement d'ostéoporose chez un patient en ayant besoin, ou (m) l'augmentation de masse osseuse chez un patient en ayant besoin.