



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029394

(51)⁸ A61K 47/02; A61K 9/08; A61K 47/26; (13) B
A61K 39/395; A61K 47/22

(21) 1-2017-04675

(22) 08/06/2016

(86) PCT/US2016/036407 08/06/2016

(87) WO2016/205037 22/12/2016

(30) 62/180,905 17/06/2015 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 26/03/2018 360A

(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) SHARMA, Anant N. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ KHÁNG PEPTIT LIÊN QUAN ĐẾN GEN
CANXITONIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP hữu hiệu để điều trị chứng đau nửa đầu, chứng đau đầu không thường xuyên, chứng đau đầu mạn tính, chứng đau đầu từng cơn mạn tính, và chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực y tế. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng peptit liên quan đến gen canxitonin (calcitonin gene-related peptide - CGRP) và dược phẩm chứa nó. Các khía cạnh khác của sáng chế mô tả việc sử dụng kháng thể kháng CGRP này và dược phẩm chứa nó để điều trị cho các bệnh nhân bị các rối loạn liên quan đến CGRP.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

CGRP là peptit thần kinh được tiết bởi các dây thần kinh thuộc hệ thần kinh trung ương và ngoại biên và nó có liên quan đến nhiều cơn đau gây ra đau. Vai trò của CGRP trong chứng nhức đầu và chứng đau nửa đầu đã được xác minh trong lĩnh vực và một số nghiên cứu lâm sàng hiện đang đánh giá việc sử dụng kháng thể kháng CGRP để điều trị chứng nhức đầu và chứng đau nửa đầu. (xem, ví dụ, Dodick et al. Lancet Neurol; 13(9): 885-892 (2014)).

Dược phẩm lỏng chứa các kháng thể để dự định dùng cho người đòi hỏi các kháng thể này phải có độ ổn định về mặt hóa học và vật lý trong thời hạn sử dụng kéo dài (ví dụ WO06083689 và WO06096491). Tính không ổn định về mặt hóa học của kháng thể có thể là do một số phản ứng hóa học bao gồm khử amit hóa, triệt quang hóa, thủy phân, oxy hóa, khử beta và trao đổi disulfua. Tính không ổn định về mặt vật lý có thể là do các quá trình như là sự biến tính, sự kết tập, sự kết tủa, và sự hấp phụ ở các bề mặt. Tính không ổn định của kháng thể có thể dẫn đến sự hình thành sản phẩm phụ polypeptit hoặc các dẫn xuất có hoạt tính thấp, tính độc tăng, và/hoặc tính sinh miễn dịch tăng, mà nó có thể gây ra sự lo ngại về tính an toàn và hiệu quả của kháng thể.

Mặc dù khả năng xảy ra tính không ổn định của protein được đánh giá rộng rãi, rất khó để dự đoán các vấn đề cụ thể về tính không ổn định đối với một protein cụ thể. Người nộp đơn đã tìm cách bào chế ra kháng thể kháng CGRP (PCT/US2011/039381), trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (heavy

chain variable region - HCVR), trong đó trình tự axit amin của LCVR này là SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR này là SEQ ID NO: 2. Khi bào chế kháng thể kháng CGRP để dùng trong trị liệu, người nộp đơn đã khám phá ra một số yếu tố mà góp phần vào tính không ổn định của kháng thể, như sự thoái biến bởi ánh sáng, sự tạo thành polyme trong quá trình lạnh đông-tan giá, và sự oxy hóa polysorbat-80 (PS-80) trong chế phẩm. Vì vậy, cần có một dược phẩm ổn định để khắc phục được ít nhất một hoặc nhiều vấn đề đã nêu ở trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ bằng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ bằng từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM, natri clorua (NaCl) ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và ở độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP này chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được nêu trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được nêu trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được nêu trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được nêu trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được nêu trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được nêu trong SEQ ID NO: 4.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: Tỷ lệ phần trăm PS80 trong các chế phẩm ở các thời điểm và nhiệt độ bảo quản khác nhau. Nồng độ của PS-80 được xác định ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu ở nhiệt độ trong phòng, sau 1, 2, hoặc 3 tháng ở 5°C, 25°C, hoặc 30°C, và ở 6 tháng ở 5°C hoặc 25°C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ từ khoảng 50 mg/mL đến khoảng 150 mg/mL, dung dịch

đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM, natri clorua ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200 mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ từ khoảng 100 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200 mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Một phương án khác nữa của sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP trong dung dịch đệm histidin, NaCl, và PS-80, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120 mg/mL hoặc khoảng 150 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM

đến khoảng 200mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Một phương án khác nữa của sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP trong dung dịch đệm histidin, NaCl, và PS-80, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120 mg/mL hoặc khoảng 150 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP trong dung dịch đệm histidin, NaCl, và PS-80, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120mg/ml hoặc khoảng 150 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng

độ bằng khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ bằng khoảng 150mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP trong dung dịch đệm histidin, NaCl, và PS-80, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120mg/ml hoặc khoảng 150 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ bằng khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ bằng khoảng 150mM, PS-80 ở nồng độ khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ khoảng 120 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ khoảng 150 mM, PS-80 ở nồng độ khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích), và độ pH bằng khoảng 5,8, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR và HCVR, trình tự axit amin của LCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin

của HCVR được đưa ra trong SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trình tự axit amin của LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4. Tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP với hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được đưa ra trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được đưa ra trong SEQ ID NO: 4.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP trong dung dịch đệm histidin, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL. Tốt hơn là, nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng từ khoảng 50 mg/mL đến khoảng 150 mg/mL. Tốt hơn nữa là, nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120 mg/mL, hoặc khoảng 150 mg/mL. Theo các phương án cụ thể, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ bằng khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL trong dung dịch đệm histidin, trong đó dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM. Tốt hơn là, dung dịch đệm histidin ở nồng độ bằng khoảng 10 mM.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP và NaCl, trong đó nồng độ của NaCl bằng từ khoảng 50 mM đến khoảng 200 mM. Tốt hơn là, nồng độ của NaCl bằng từ khoảng 125 đến khoảng 175mM. Tốt hơn nữa là, nồng độ của NaCl bằng khoảng 150 mM. Thậm chí tốt hơn nữa là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP, dung dịch đệm histidin ở 10 mM, và NaCl, trong đó nồng độ của NaCl bằng từ khoảng 50 mM đến khoảng 200 mM. Tốt nhất là, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ trong khoảng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ bằng khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200mM, and độ pH bằng khoảng 5,8. Tốt hơn là, NaCl ở nồng độ bằng khoảng 150mM.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP và PS-80, trong đó nồng độ của PS-80 bằng khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích). Tốt hơn là nồng độ của PS-80 trong được phẩm bằng khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích). Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ nằm trong khoảng

từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, và PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích). Tốt hơn nữa là, dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5mM đến 20mM, và PS-80 ở khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích). Thậm chí tốt hơn nữa là, dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200 mM, và PS-80 ở nồng độ khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích). Tốt nhất là, dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 100 mg/mL đến khoảng 150 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 125 mM đến khoảng 175mM, PS-80 ở nồng độ khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích) và độ pH bằng khoảng 5,8.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh liên quan đến mức CGRP gia tăng, tốt hơn là chứng đau đầu và/hoặc chứng đau nửa đầu bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng dược phẩm theo sáng chế với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu, chứng đau đầu không thường xuyên, chứng đau đầu mạn tính, chứng đau đầu từng cơn mạn tính, và/hoặc chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng dược phẩm theo sáng chế với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn mạn tính và không thường xuyên được đề xuất bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng liều 300 mg kháng thể kháng CGRP. Các phương án khác nữa đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn mạn tính và không thường xuyên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng liều 360 mg kháng thể kháng CGRP. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính và không thường xuyên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng liều 120 mg kháng thể kháng CGRP. Các phương án khác nữa mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính và không thường xuyên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng liều 240 mg kháng thể kháng CGRP. Một phương án khác đề xuất phương

pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính và không thường xuyên bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng liều nạp ban đầu là 240 mg kháng thể kháng CGRP, sau đó liều duy trì hằng tháng là 120 mg kháng thể kháng CGRP. Tốt hơn là, liều này được dùng ở các khoảng cách thời gian hằng tuần, nửa tháng, hoặc hằng tháng hoặc hằng quý. Tốt hơn nữa là, việc dùng là hằng tháng.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 300mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP gắn kết với epitop bao gồm các axit amin VTHRLAGLLSR của SEQ ID NO: 7. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 120mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 10mM dung dịch đệm histidin, khoảng 150mM NaCl, khoảng 0,05% PS-80, và độ pH bằng khoảng 5,8. Theo một phương án khác, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 300mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LC được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 và HC được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 4. Tốt hơn là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 10mM dung dịch đệm histidin, khoảng 150mM NaCl, khoảng 0,05% PS-80 và độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 300 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin. Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin ở độ pH bằng khoảng 5,5-6,1. Theo một phương án cụ thể khác, kháng thể kháng CGRP ở

trong được phẩm chứa khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM dung dịch đệm histidin. Tốt hơn là được phẩm có độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt hơn nữa là, được phẩm có độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 300mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm chứa dung dịch đệm, NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm chứa dung dịch đệm, từ khoảng 50mM đến khoảng 200mM NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 300mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm chứa dung dịch đệm, muối, và PS-80 làm chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm chứa dung dịch đệm, muối, và từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích) PS-80. Tốt hơn nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong được phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 120mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP gắn kết với epitop bao gồm các axit amin VTHRLAGLLSR của SEQ ID NO: 7. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 120mg kháng thể kháng CGRP, trong đó

kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2. Tốt hơn là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 10mM dung dịch đệm histidin, khoảng 150mM NaCl, khoảng 0,05% PS-80, và độ pH bằng khoảng 5,8. Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách dùng liều dưới da hằng tháng 120mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LC được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 và HC được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 4. Tốt hơn là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 10mM dung dịch đệm histidin, khoảng 150mM NaCl, khoảng 0,05% PS-80 và độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án khác sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân dùng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin. Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin ở độ pH bằng khoảng 5,5-6,1. Theo một phương án cụ thể khác, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM dung dịch đệm histidin. Tốt hơn là dược phẩm có độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt hơn nữa là, dược phẩm có độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân dùng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, từ khoảng 50mM đến khoảng 200mM NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn

nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu không thường xuyên ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, muối và PS-80 làm chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, muối, và từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích) PS-80. Tốt hơn nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án khác sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin. Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm histidin ở độ pH bằng khoảng 5,5-6,1. Theo một phương án cụ thể khác, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM dung dịch đệm histidin. Tốt hơn là dược phẩm có độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt hơn nữa là, dược phẩm có độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, từ

khoảng 50mM đến khoảng 200mM NaCl, và chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8.

Theo một phương án cụ thể khác sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu mạn tính ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng liều hằng tháng 120 mg kháng thể kháng CGRP, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm LCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và HCVR được đưa ra bởi trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và trong đó kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, muối và PS-80 làm chất hoạt động bề mặt. Tốt hơn là kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm chứa dung dịch đệm, muối, và từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích) PS-80. Tốt hơn nữa là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,7-6,0. Tốt nhất là, kháng thể kháng CGRP ở trong dược phẩm ở độ pH bằng khoảng 5,8. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm để dùng trong trị liệu, tốt hơn là để dùng trong điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu và/hoặc chứng đau đầu. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm để dùng trong điều trị hoặc phòng ngừa ít nhất một hoặc nhiều trong số các tình trạng bệnh sau đây: chứng đau nửa đầu không thường xuyên, chứng đau nửa đầu mạn tính, chứng đau đầu không thường xuyên, chứng đau đầu mạn tính, chứng đau đầu từng cơn mạn tính, và/hoặc chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên. Tốt hơn là, liều lượng kháng thể kháng CGRP được dùng cho bệnh nhân là 120 mg hoặc 240 mg đối với chứng đau nửa đầu không thường xuyên và/hoặc mạn tính và 300 mg hoặc 360 mg chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên và/hoặc mạn tính. Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu và/hoặc chứng đau đầu. Cụ thể là, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm để sản xuất thuốc để điều trị ít nhất một hoặc nhiều tình trạng bệnh sau đây: chứng đau nửa đầu không thường xuyên, chứng đau nửa đầu mạn tính, chứng đau đầu không thường xuyên, chứng đau đầu mạn tính, chứng đau đầu từng cơn mạn tính, và / hoặc chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh nhân” được dùng để chỉ người. Theo một số phương án, bệnh nhân là người mà được chẩn đoán là mắc tình trạng

bệnh hoặc rối loạn mà việc điều trị bằng hoặc sử dụng được phẩm theo sáng chế được chỉ định. Theo một số phương án, bệnh nhân là người được đặc trưng ở chỗ có nguy cơ mắc tình trạng bệnh hoặc rối loạn mà việc điều trị bằng hoặc sử dụng được phẩm theo sáng chế được chỉ định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” (hoặc “sự điều trị” hoặc “việc điều trị”) dùng để chỉ quá trình bao gồm làm chậm, làm gián đoạn, làm ngừng, kiểm soát, chấm dứt, làm giảm hoặc đảo ngược sự tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng của một triệu chứng, rối loạn, tình trạng bệnh, việc loại bỏ hoàn toàn các triệu chứng có liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn có liên quan đến hoạt tính của CGRP. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sự phòng ngừa” (hoặc “phòng ngừa” hoặc “việc phòng ngừa”) dùng để chỉ việc ngăn ngừa, việc ngăn chặn, việc tránh, việc chặn trước, việc làm giảm tỷ lệ mắc phải, việc chấm dứt, hoặc cản trở các triệu chứng của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh. Việc phòng ngừa bao gồm việc sử dụng cho đối tượng không biểu hiện triệu chứng bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh ở thời điểm sử dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” dùng để chỉ lượng hoặc liều kháng thể kháng CGRP trong được phẩm theo sáng chế, mà tùy thuộc vào việc sử dụng liều đơn hoặc đa liều cho bệnh nhân, tạo ra hiệu quả được lý mong muốn ở bệnh nhân. Liều dùng có thể bao gồm một liều nạp ban đầu cao hơn, theo sau bởi một liều thấp hơn. Thuật ngữ “liều” dùng để chỉ lượng định trước của thuốc trị liệu được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn ở bệnh nhân. Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu có thể được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, như chuyên gia trong lĩnh vực, bằng cách xem xét một số yếu tố như kích thước, tuổi tác, và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, bệnh cụ thể hoặc thủ tục phẫu thuật đã tham gia, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc chứng bệnh, đáp ứng của mỗi bệnh nhân, phương thức dùng thuốc, đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được sử dụng, phác đồ liều được lựa chọn, và việc sử dụng các được phẩm đồng thời khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tháng” hoặc các thuật ngữ bắt nguồn từ nó, dùng để chỉ khoảng thời gian bao gồm 28 đến 31 ngày liên tục. Thuật ngữ “khoảng” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là trong khoảng lân cận chấp nhận được của giá trị bằng số được chỉ ra, như cộng hoặc trừ 10% giá trị bằng số được chỉ ra.

Cấu trúc chung của “kháng thể” là đã biết. Kháng thể kháng CGRP được bộc lộ trong WO2011/156324. Như được sử dụng ở đây, “dược chất thuốc” (“drug substance - DS”) là hỗn hợp chứa kháng thể, dung dịch đệm (ví dụ histidin), tá dược (ví dụ NaCl), và chất hoạt động bề mặt (ví dụ PS-80), và thuộc khoảng pH nhất định hoặc ở độ pH cụ thể. “Sản phẩm thuốc” (“drug product - DP”) là hỗn hợp chứa dung dịch đệm, tá dược, chất hoạt động bề mặt, và kháng thể, trong đó kháng thể trong DP có thể ở nồng độ thấp hơn so với nồng độ kháng thể trong DS.

Dược phẩm theo sáng chế ở dạng liều lượng lỏng của dung dịch. Việc dùng dược phẩm theo sáng chế có thể là dùng ngoài đường tiêu hóa. Dùng ngoài đường tiêu hóa, như được sử dụng ở đây, có thể bao gồm tiêm dạng liều vào cơ thể bằng xiranh vô trùng hoặc một số thiết bị cơ học khác như bơm truyền. Đường dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các đường dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng dưới da, và dùng trong màng bụng. Đường dùng dưới da là đường dùng được ưu tiên. Dược phẩm theo sáng chế được dự định để dùng làm dược phẩm cho người.

Sáng chế được minh họa tiếp bằng các ví dụ sau đây, các ví dụ này sẽ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất kháng thể

Kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra và tinh chế như sau. Tế bào chủ thích hợp, như CHO, được chuyển nhiễm tạm thời hoặc ổn định với hệ biểu hiện để tiết kháng thể bằng cách sử dụng tỷ lệ vector HC:LC tối ưu định trước hoặc hệ vector duy nhất mã hóa đồng thời cả LC và HC, như mỗi LC có trình tự SEQ ID NO: 3 và mỗi HC có trình tự SEQ ID NO: 4. Môi trường đã làm trong, mà kháng thể đã được tiết vào đó, được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ trong số nhiều kỹ thuật thường dùng. Ví dụ, môi trường này có thể được đưa lên cột Protein A hoặc G Sepharose FF mà đã được cân bằng với dung dịch đệm tương thích, như dung dịch muối đệm phosphat một cách thuận tiện (pH 7,4). Cột được rửa để loại bỏ các thành phần gắn kết không đặc hiệu. Kháng thể đã gắn kết được rửa giải, chẳng hạn, bằng gradient pH. Các phân đoạn kháng thể được phát hiện, chẳng hạn bằng SDS-PAGE, và sau đó được gom lại. Việc tinh chế tiếp là tùy ý, phụ thuộc vào mục đích sử dụng.

Kháng thể có thể được cô đặc và/hoặc lọc vô trùng bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Thể kết tụ và các multimer hòa tan có thể được loại bỏ một cách hiệu quả bằng các kỹ thuật thông thường, bao gồm sắc ký loại trừ theo kích thước, sắc ký tương tác kỵ nước, sắc ký trao đổi ion, hoặc sắc ký hydroxyapatit. Độ tinh khiết của kháng thể sau các bước sắc ký này lớn hơn 99%. Sản phẩm có thể được làm lạnh đông ngay lập tức ở -70°C trong nền phối chế theo sáng chế hoặc có thể được làm đông khô. Các trình tự axit amin và axit nucleic đối với các kháng thể được nêu làm ví dụ được đề cập dưới đây.

Sản xuất dược phẩm kháng CGRP

Quy trình sản xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP theo sáng chế bao gồm bước trộn hỗn hợp tá dược đệm, và bổ sung dược chất (DS) chứa kháng thể kháng CGRP.

Hỗn hợp tá dược đệm bao gồm L-Histidine, L-Histidine Hydroclorua Monohydrat, NaCl, PS-80, và nước (Bảng 1). Kháng thể kháng CGRP bao gồm chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 3, và chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 4.

Bảng 1. Hỗn hợp tá dược đệm

Thành phần	Lượng (mg/mL)	Nồng độ cuối
L-Histidin	0,478	10 mM
L-Histidin Hydroclorua Monohydrat	1,45	
NaCl	8,76	150 mM
PS-80	0,50	0,05% (khối lượng/thể tích)*
Nước để tiêm	vừa đủ đến 1 mL	

* trọng lượng trên thể tích

Hỗn hợp tá dược đệm được điều chế và được lọc. Lượng nước thích hợp ở nhiệt độ không lớn hơn 25°C được cân vào bình rộng đã được trừ bì có kích thước thích hợp. Những lượng thích hợp L-Histidin, L-Histidin Hydroclorua Monohydrat và NaCl được bổ sung và được trộn. PS-80 được cân trong một đồ chứa thủy tinh và

một lượng nước thích hợp được bổ sung vào đồ chứa thủy tinh này để tạo ra nồng độ cuối cùng được chỉ ra, và dung dịch được trộn. Dung dịch PS-80 được bổ sung vào các tá dược khác, dung dịch này được trộn, và dung dịch thu được được điều chế để có độ pH và độ thẩm thấu được điều chỉnh đến trong khoảng $5,8 \pm 0,3$ và 254-344 mOsm/Kg, tương ứng. Hỗn hợp tá dược đậm được cho qua màng lọc để làm giảm vi sinh vật tạp nhiễm.

Kháng thể kháng CGRP DS được điều chế bằng cách biểu hiện kháng thể này trong các tế bào, tinh chế, cô đặc, và làm lạnh đông kháng thể trong dung dịch chứa 10 mM dung dịch đệm histidin, 150 mM NaCl, 0,05% PS-80, và độ pH bằng khoảng 5,8. Dung dịch DS được bảo quản ở -70°C . DS đã lạnh đông được làm cân bằng đến nhiệt độ $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ và được trộn với lượng dung dịch tá dược đậm thích hợp để đạt được nồng độ trung gian kháng thể DP. Độ pH của dung dịch được kiểm tra để nằm trong khoảng $5,8 \pm 0,3$.

Dung dịch được trộn và mẫu được lấy để phân tích UV trong quá trình điều chế nhằm xác định nồng độ kháng thể DP. Lượng dung dịch tá dược đậm thích hợp thích hợp được bổ sung để đạt đến khối lượng mẻ dự tính cuối cùng. Sau khi trộn, độ pH của dung dịch được kiểm tra để nằm trong khoảng $5,8 \pm 0,3$. Dung dịch kháng thể DP được cho qua thiết bị lọc để giảm để giảm vi sinh vật tạp nhiễm trước khi lọc vô trùng và nạp vào lọ hoặc xiranh. Nồng độ cuối của kháng thể DP có thể nằm trong khoảng từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL.

Độ ổn định dưới tác động của ánh sáng

Ánh sáng có thể ảnh hưởng đến phân tử có hoạt tính trong chế phẩm thuốc, cũng như là sản phẩm cuối hoặc bao gói dẫn đến sự thoái biến bởi ánh sáng, điều này có thể khiến cho sản phẩm mất hiệu lực. Ảnh hưởng của ánh sáng đến kháng thể kháng CGRP được bào chế trong dung dịch đệm xitrat hoặc dung dịch đệm histidin ở độ pH 5,8 trong xiranh thủy tinh đã được nạp sẵn được đánh giá bởi sắc ký loại trừ theo kích thước (size exclusion chromatography - SEC). Mức độ phơi sáng là khoảng 20% ICH Q1B đối với ánh sáng nhìn thấy và 10% đối với ánh sáng UV.

Kháng thể kháng CGRP, ở khoảng 165 mg/mL (trong 10 mM Histidine, 150 mM NaCl, pH 6,0), được chia thành hai phần phân ước. Một phần phân ước được

thẩm tách vào dung dịch đệm chứa 10mM histidin, 150mM NaCl, pH 5,8, và phần phân ước còn lại được thẩm tách vào dung dịch đệm 10mM xitrat, 150mM NaCl, pH 5,8. Sau khi thẩm tách, kháng thể được pha loãng với dung dịch đệm thích hợp (histidin hoặc xitrat) đến 50 mg/mL hoặc đến 120 mg/mL. PS-80 được bổ sung vào mỗi chế phẩm đến nồng độ cuối là 0,05%. Các chế phẩm được lọc qua màng lọc PVDF cỡ lỗ 0,22 μ m loại vô trùng và được nạp vào xiranh thủy tinh nạp sẵn. Sử dụng tám xiranh đối với mỗi chế phẩm để phân tích sắc ký loại trừ theo kích thước (SEC). Các xiranh được đặt trong buồng sáng để tiếp xúc với ánh sáng cực tím (UV), ánh sáng nhìn thấy hoặc cả UV và ánh sáng nhìn thấy. Các xiranh trong hộp đã được chắn sáng cũng được dùng làm mẫu đối chứng “trong bóng tối”. Nhiệt độ được đặt cố định ở 20°C. Tổng lượng polyme được xác định bởi SEC. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2. So sánh tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme giữa dung dịch đệm histidin và dung dịch đệm xitrat

Nồng độ DP và điều kiện chiếu sáng	Dung dịch đệm histidin Tổng lượng polyme (%)	Dung dịch đệm xitrat Tổng lượng polyme (%)
50 mg/mL Tối	1,44	1,70
50 mg/mL UV	1,63	2,06
50 mg/mL VIS	1,88	2,60
50 mg/mL UV/ VIS	2,33	3,47
120 mg/mL Tối	1,54	1,98
120 mg/mL UV	2,18	2,89
120 mg/mL VIS	2,38	3,66
120 mg/mL UV/ VIS	2,86	4,20

Trong các điều kiện về cơ bản như được mô tả trên đây, các kết quả được đưa ra trong bảng 2 chứng tỏ rằng tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme trong dung dịch đệm histidin thấp hơn so với tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme quan sát được trong dung dịch đệm xitrat. Dữ liệu này chứng tỏ rằng các chế phẩm chứa dung dịch đệm histidin có tính ổn định tốt hơn sau khi phơi sáng so với các chế phẩm chứa xitrat.

Nghiên cứu khả năng tương thích của tá dược

Độ ổn định của dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP được đánh giá trong nghiên cứu khả năng tương thích của tá dược. Các chế phẩm, ở độ pH 6,0, chứa 120 mg/mL kháng thể kháng CGRP, 0,04% PS-80, 10mM hoặc 20mM dung dịch đệm histidin, và 150mM NaCl, 5% manitol, hoặc tổ hợp gồm 100mM NaCl và 1,5% manitol. Các chế phẩm được điều chế bằng cách thẩm tách, và bảo quản trong đồ chứa HDPE ở các nhiệt độ được chỉ ra, và được bảo vệ khỏi ánh sáng. Tổng lượng polyme được xác định bởi SEC ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, ở 1 tháng, và ở 2 tháng.

Bảng 3. So sánh tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme giữa manitol, NaCl, và tổ hợp gồm manitol và NaCl.

Chế phẩm	Thời điểm (tháng)	Tổng lượng polyme (%), 5°C	Tổng lượng polyme (%), 25°C	Tổng lượng polyme (%), 40°C
10mM Histidin, 150mM NaCl	0	1,53	1,53	1,53
	1	1,68	2,02	2,43
	2	1,74	2,30	3,13
20mM Histidin, 5% manitol	0	1,98	1,98	1,98
	1	2,09	2,37	2,60
	2	2,17	2,71	3,22
10mM Histidin, 100mM NaCl, 1,5% manitol	0	1,44	1,44	1,44
	1	1,59	1,74	2,11
	2	1,56	2,09	2,84

Trong các điều kiện về cơ bản như được mô tả trên đây, tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme trong chế phẩm chứa 5% manitol cao hơn so với tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme của chế phẩm chứa 150mM NaCl, hoặc chế phẩm chứa 100mM NaCl và 1,5% manitol. Việc bổ sung NaCl và/hoặc tổ hợp gồm NaCl và manitol được nhận thấy là ảnh hưởng tích cực đến độ ổn định của protein.

Độ ổn định sau khi làm lạnh đông-tan giá

Làm lạnh đông là bước xử lý thông thường được dùng để duy trì độ ổn định và chất lượng của protein trong quá trình phát triển và sản xuất, và có thể cho phép kéo dài thời hạn sử dụng. Tuy nhiên, việc làm lạnh đông có thể gây ra những thay đổi phức tạp về mặt vật lý và hóa học về dung môi/điều kiện hòa tan, dẫn đến sự biến tính của protein kèm theo khả năng tạo ra kết tụ theo thời gian. Độ ổn định của được phẩm trong dung dịch đệm histidin sau khi lạnh đông-tan giá (FT) được xác định bởi SEC. Tám chế phẩm khác nhau được điều chế và bảo quản trong đồ chứa HDPE. Mỗi chế phẩm ở độ pH 6,0, chứa 0,02% PS-80, 10mM histidin, và 150, 120, 100, hoặc 20 mg/mL kháng thể kháng CGRP DP, và 5% manitol, 150mM NaCl, hoặc 1,5% manitol và 100mM NaCl.

Các chế phẩm tương ứng trong đồ chứa HDPE trải qua ba chu trình lạnh đông-tan giá. Đối với một chu trình, mỗi chế phẩm được làm lạnh đông ở -70°C và được làm tan giá ở nhiệt độ trong phòng. Các chế phẩm tương ứng trong đồ chứa HDPE trải qua một chu trình lạnh đông-tan giá chậm trong buồng đông khô. Các mẫu đối chứng được bảo quản ở 5°C trong khoảng thời gian nghiên cứu. Sau chu trình thứ ba hoặc sau thu trình lạnh đông-tan giá chậm, tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme được đánh giá bởi SEC.

Bảng 4. So sánh tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme giữa manitol, NaCl, và tổ hợp gồm manitol và NaCl.

Tổng lượng polyme (%)	5% manitol		150mM NaCl			1,5% manitol, 100mM NaCl		
Ứng suất	120 mg/ml DP	20 mg/ml DP	150 mg/mL DP	100 mg/mL DP	20 mg/mL DP	150 mg/mL DP	100 mg/mL DP	20 mg/mL DP
Đối chứng	1,7	2,2	1,64	1,65	1,19	1,45	1,6	1,2
Chu trình FT 1	1,8	2,8	1,58	1,65	1,71	1,57	1,51	1,28
Chu trình FT 2	Không xác định	Không xác định	1,62	1,66	2,32	1,54	1,51	1,33

Chu trình FT 3	1,8	5,1	1,6	1,61	3,15	1,51	1,5	1,29
FT chậm	1,9	11,6	1,72	1,71	1,91	1,52	1,48	Không xác định

N.D.: Không xác định

Trong các điều kiện đã nêu ở trên, tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme trong chế phẩm chứa 5% manitol và 20 mg/mL DP tăng trong FT chu trình 3 vaf trong FT chậm, so với tỷ lệ phần trăm tổng lượng polyme trong tất cả các chế phẩm khác. Tỷ lệ phần trăm polyme cũng gia tăng trong chế phẩm chứa 20 mg/mL DP và 150mM NaCl. NaCl và/hoặc tổ hợp gồm NaCl và manitol, cùng với nồng độ kháng thể lớn hơn 20mg/mL trong chế phẩm được chỉ ra là có tác dụng giúp protein ổn định sau khi lạnh đông-tan giá.

Dụng cụ cắt mao quản

Dụng cụ cắt mao quản (capillary shear device - CSD) là dụng cụ ứng suất tái tạo lực cắt cao sử dụng bơm nhu động và mao quản để nghiên cứu ứng suất vật lý đối với DP đã được bào chế. CSD được sử dụng để đánh giá ứng suất vật lý lực cắt của dược phẩm theo sáng chế, trong đó dược phẩm đã nêu chứa 10mM histidin, 150 mM NaCl, kháng thể kháng CGRP ở nồng độ 5 mg/mL, 40 mg/mL, hoặc 120 mg/mL, PS-80 với nồng độ thay đổi, và độ pH bằng 6,0.

Kháng thể kháng CGRP DP được bơm qua ống mao quản làm bằng thép không gỉ có đường kính trong 0,5mm, cùng hoặc không cùng không khí, ở tốc độ khoảng 3,3 mL/giây bằng cách sử dụng bơm nhu động. Tốc độ này của bơm tạo ra trị số cắt khoảng 105 giây⁻¹. Tiêu hao năng lượng tính được là khoảng 105 W/Kg. Các mẫu đối chứng không được bơm.

Ba cơ cấu dụng cụ cắt mao quản khác nhau được dùng trong nghiên cứu này. Các mao quản làm bằng thép không gỉ và PTFE được lựa chọn do các vật liệu này thường được sử dụng trong sản xuất. Mao quản không chứa không khí trong hệ thống hoặc mao quản PTFE không chứa không khí trong hệ thống đều thể hiện điều kiện ứng suất danh nghĩa. Ứng suất danh nghĩa sẽ đạt khi dung dịch được bơm bằng cách sử dụng bơm nhu động qua một kim nạp liệu. Mao quản làm bằng thép không

gi với khí được bẫy trong hệ thống biểu hiện điều kiện ứng suất cao do protein có thể duỗi ra một cách tương đối dễ trong mặt phân cách khí-lỏng. Tổng lượng polyme được xác định bởi SEC, và các chất dạng hạt được xác định bởi thiết bị đếm hạt với độ chính xác cao (high accuracy particle counter - HIAC). Dữ liệu SEC được thể hiện trong bảng 5, và dữ liệu HIAC được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 5. Tỷ lệ phần trăm tổng lượng Polyme - SEC

<u>% PS-80</u>	<u>Đối chứng</u>	<u>Thép không gi</u>	<u>Thép không gi với không khí</u>
5 mg/ml kháng thể			
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 mg/ml kháng thể			
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 mg/ml kháng thể			
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

Bảng 6. Các chất dạng hạt - HIAC

40 mg/mL kháng thể kháng CGRP					
<u>% PS-80</u>	<u>Loại mao quản</u>	<u>Kích thước hạt (2 μm)</u>	<u>Kích thước hạt (5 μm)</u>	<u>Kích thước hạt (10 μm)</u>	<u>Kích thước hạt (25 μm)</u>
0	Đối chứng	296	104	21	4
0,005	Đối chứng	53	26	11	6
0,02	Đối chứng	53	21	8	0
0,03	Đối chứng	57	19	6	1
0,05	Đối chứng	78	24	5	0
0	Thép không gỉ	20284	1882	201	3
0,005	Thép không gỉ	2612	501	94	4
0,02	Thép không gỉ	1660	401	79	4
0,03	Thép không gỉ	501	144	37	2
0,05	Thép không gỉ	650	178	47	0
0	Thép không gỉ với không khí	62009	45330	24688	3683
0,005	Thép không gỉ với không khí	1225	344	162	2
0,02	Thép không gỉ với không khí	2993	803	178	4
0,03	Thép không gỉ với không khí	3959	946	135	0
0,05	Thép không gỉ với không khí	972	285	73	4

Dữ liệu SEC trong bảng 5 chỉ ra rằng trong các điều kiện về cơ bản được mô tả trên đây, việc bổ sung PS-80 vào mao quản làm bằng thép không gỉ với một lượng không khí (điều kiện ứng suất cao) dẫn đến làm giảm tổng lượng polyme.

So với các chế phẩm không chứa PS-80, việc bổ sung 0,005%, 0,02%, 0,03%, hoặc 0,05% PS-80 dẫn đến sự giảm tạo thành hạt ở hầu hết các nhóm như được xác định bởi HIAC (Bảng 6). Các nghiên cứu này chứng tỏ rằng việc bổ sung PS-80 vào dung dịch làm giảm chất dạng hạt có mặt trong chế phẩm kháng thể kháng CGRP.

Sự oxy hóa PS-80

Chế phẩm ở độ pH 6,0 chứa kháng thể kháng CGRP (120 mg/ml), 10mM histidine, 150mM NaCl, và 0,05% PS-80 được sử dụng để xác định sự oxy hóa PS-80 ở các nhiệt độ và thời điểm khác nhau. Các chế phẩm tương ứng được nạp vào các lọ hoặc xiranh thủy tinh nạp sẵn và được đặt trong các khoang ở nhiệt độ trong phòng (ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu), 5°C, 25°C, hoặc 40°C. Dung dịch đệm tương ứng (10mM histidin, 150mM NaCl, 0,05% PS-80, pH 6,0) không chứa kháng thể được dùng làm mẫu đối chứng. Phương pháp thủy phân PS-80 được sử dụng để xác định tỷ lệ phần trăm PS-80. Lượng axit oleic tự do và lượng axit oleic tổng số được xác định. Việc thủy phân PS-80 tạo ra axit oleic tổng (total oleic acid - TOA), và TOA được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC). Để thu được tỷ lệ phần trăm của PS-80 nguyên vẹn, axit oleic tự do được trừ đi từ axit oleic tổng.

Bảng 7. Tỷ lệ phần trăm PS-80 trong chế phẩm ở các thời điểm và nhiệt độ khác nhau

PS-80 %	Thời gian (tháng)	Nhiệt độ	Đối chứng (%)	DP (%)
Lọ 14 mL	0	RT	0,051	0,052
	1	5°C	0,052	0,05
		25°C	0,054	0,051
		40°C	0,051	0,052
	3	5C	0,052	0,052
		25C	0,054	0,051
	6	5C	0,054	0,051
		25C	0,047	0,05

Xiranh 2,25 mL	1	5C	0,051	0,05
		25C	0,048	0,051
		40C	0,029	0,05
	3	5C	0,052	0,051
		25C	0,008	0,05
	6	5C	0,052	0,05
		25C	0,006	0,038

Sau quy trình về cơ bản như được mô tả trên đây, sự oxy hóa PS-80 dễ nhận thấy nhất trong các nhóm đối chứng 2,25 mL ở 25°C ở 3 và 6 tháng (Bảng 7). Sự oxy hóa PS-80 được xác nhận bởi phép đo phổ khối (dữ liệu không được thể hiện).

Trong một nghiên cứu tương tự, các chế phẩm được điều chế như được chỉ ra trên Fig. 1. DS được thẩm tách vào nền tương ứng và PS-80 được bổ sung hoặc pha loãng để đạt nồng độ cuối đã chỉ ra. Các chế phẩm tương ứng được nạp vào xiranh thủy tinh nạp sẵn và được bảo quản trong các khoang ở nhiệt độ trong phòng, 5°C, 25°C, 30°C, hoặc 40°C. Nồng độ của PS-80 được xác định ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu ở nhiệt độ trong phòng, sau 1, 2, hoặc 3 tháng ở 5°C, 25°C, hoặc 30°C, và ở 6 tháng ở 5°C hoặc 25°C. Kết quả được chỉ ra trên Fig. 1.

Sau quy trình về cơ bản như được mô tả trên đây, sự oxy hóa PS-80 được quan sát thấy ở các chế phẩm chứa 5 mg/mL kháng thể. Các dữ liệu này chỉ ra rằng kháng thể ở nồng độ lớn hơn 5 mg/mL ngăn ngừa sự oxy hóa của PS-80.

Thử nghiệm lâm sàng về khoảng liều lượng đối với chứng đau nửa đầu

Nghiên cứu về khoảng liều lượng, giả dược-đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên, pha IIb được tiến hành với 410 bệnh nhân ở lứa tuổi 18–65 tuổi với từ 4 đến 14 ngày đau nửa đầu và ít nhất 2 lần đau nửa đầu tấn công mỗi tháng. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên (2:1:1:1) thành các nhóm giả dược hoặc từ 1 đến 4 nhóm cho dùng liều LY2951742. Các liều tiêm dưới da LY2951742 gồm 5 mg, 50 mg, 120 mg, 300 mg hoặc giả dược được sử dụng 28 ngày một lần trong vòng 12 tuần. Mục tiêu chính là nhằm đánh giá xem liệu ít nhất một liều LY2951742 có tốt hơn giả dược trong việc phòng ngừa chứng đau nửa đầu hay không. Sự tốt hơn được định nghĩa là khả

năng cải thiện lớn hơn sau đó $\geq 95\%$ đối với liều LY2951742 bất kỳ so với giả dược, như được xác định bởi sự thay đổi trung bình so với đường nền trong số ngày chứng đau nửa đầu ở khoảng thời gian 28 ngày cuối cùng của pha điều trị 12 tuần.

Kết quả đã chỉ ra rằng tất cả 4 nhánh liều lượng đều tốt hơn về mặt số lượng so với giả dược khi xác định tác động sơ bộ ở tất cả các thời điểm. Một nhánh liều lượng (120 mg) của LY2951742 đạt mục tiêu chính ($p = 0,004$) với mức giảm về số ngày đau nửa đầu trong khoảng thời gian 28 ngày cuối của pha điều trị 12 tuần lớn hơn đáng kể so với giả dược.

Thử nghiệm lâm sàng đối với chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên

Thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, pha III được thực hiện với 162 bệnh nhân ở các lứa tuổi 18-65 tuổi với ít nhất hai khoảng thời gian kéo dài từ 7 ngày đến 1 năm (khi chưa điều trị) và được cách nhau bởi các khoảng thời gian thuyên giảm không đau ≥ 1 tháng. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành nhóm giả dược hoặc nhóm điều trị. Việc tiêm dưới da được phẩm chứa LY2951742 ở các liều lượng 300 mg hoặc giả dược được thực hiện 30 ngày một lần trong 8 tuần. Mục tiêu chính là để đánh giá xem liệu 300 mg LY2951742 có tốt hơn so với giả dược trong việc phòng ngừa chứng đau đầu từng cơn không thường xuyên hay không. Tác động chính đo được là mức thay đổi trung bình so với đường nền về số lần đau đầu từng cơn mỗi tuần sau khi điều trị.

Trình tự

SEQ ID NO: 1 – LCVR (của kháng thể kháng CGRP theo sáng chế) được nêu làm ví dụ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASKDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS
GYHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVE
IK

SEQ ID NO: 2 – HCVR (của kháng thể kháng CGRP theo sáng chế) được nêu làm ví dụ

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWM
GAIYEGTGKTVYIQKFADRVTTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLS
DYVSGFGYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 3 – LC (của kháng thể kháng CGRP theo sáng chế) được nêu làm ví dụ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKDISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS
GYHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGDALPPTFGGGTKVE
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

SEQ ID NO: 4 – HC (của kháng thể kháng CGRP theo sáng chế) được nêu làm ví dụ
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFGNYWMQWVRQAPGQGLEWM
GAIYEGTGKTVYIQKFADRVTTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLS
DYVSGFGYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO: 5 – Trình tự nucleotit (mã hóa LC của kháng thể kháng CGRP theo sáng chế) được nêu làm ví dụ

gacatccagatgaccagtcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgagcaagtaaa
gacatttctaagtatttaaactggatcagcagaaaccagggaagcccctaagctcctgatctattacacatcaggatatca
ctcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtggtctgggacagattcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaaga
ttttgcaacttactactgtcaacaaggtgatgcgcttctccgacgttcggcgaggaggaccaaggtggagatcaaacgga
ctgtggctgcaccatctgttctcatcttccgccaatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgctgctga
ataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtg

cacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaa
cacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgctcacaagagcttcaacaggggagagtgc

SEQ ID NO: 6 – Trình tự nucleotit (mã hóa HC của kháng thể kháng CGRP theo
sáng chế) được nêu làm ví dụ

caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtgagggttctgcaaggcatctggct
acacctttgtaattactggatgcagtggtgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggagctatttatgag
ggaactggtgaagactgtgtacattcagaagttcgccgacagagtcaccattaccgaggacaaatccacgagcacagcct
acatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagattaagtgattacgtctcgggatttg
gctactggggccaaggaaccacggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggtcttcccgtagcggcctg
ctccaggagcacctccgagagcacagccgcccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgc
gtggaactcaggcggcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagca
gcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaaagcccagcaacacca
aggtggacaagagagttgagtcctaaatatggtccccatgcccacctgcccagcacctgaggccgcccgggggacat
cagttctcctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggac
gtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg
cgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaag
gagtacaagtgaagggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggcagccc
cgagagccacaggtgtacacctgccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtc
aaaggcttctacccagcgacatcgccgtggagtggaagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgcc
tcccgtgctggactccgacggctccttctcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaat
gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctctcctgtctctgggtga

SEQ ID NO: 7 – Peptit α CGRP ở người

ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ từ khoảng 40 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 20 mM, NaCl ở nồng độ từ khoảng 50 mM đến khoảng 200mM, PS-80 ở nồng độ từ khoảng 0,03% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 0,07% (khối lượng/thể tích), và độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), trình tự axit amin của LCVR được nêu trong SEQ ID NO: 1 và trình tự axit amin của HCVR được nêu trong SEQ ID NO: 2.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm chuỗi nhẹ (LC) và chuỗi nặng (HC), trình tự axit amin của LC được nêu trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của HC được nêu trong SEQ ID NO: 4.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được nêu trong SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của mỗi HC được nêu trong SEQ ID NO: 4.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là từ khoảng 50 mg/mL đến khoảng 150 mg/mL.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là từ khoảng 100 mg/mL đến khoảng 160 mg/mL.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 40 mg/mL, khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120 mg/mL, và khoảng 150 mg/mL.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là khoảng 50 mg/mL.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là khoảng 100 mg/mL.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là khoảng 120 mg/mL.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP là khoảng 150 mg/mL.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó nồng độ của dung dịch đệm histidin là từ khoảng 10 mM đến khoảng 15 mM.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó nồng độ của dung dịch đệm histidin là khoảng 10 mM.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó nồng độ của NaCl là từ khoảng 125 mM đến khoảng 175 mM.
14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó nồng độ của NaCl là khoảng 150 mM.
15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó nồng độ của PS-80 là khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích).
16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó độ pH bằng khoảng 5,8.
17. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP được chọn từ nhóm gồm khoảng 50 mg/mL, khoảng 100 mg/mL, khoảng 120mg/mL, và khoảng 150 mg/mL, nồng độ của dung dịch đệm histidin là khoảng 10mM, nồng độ của NaCl là khoảng 150mM, và nồng độ của PS-80 là khoảng 0,05%, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,5 đến khoảng 6,0.
18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng khoảng 100 mg/mL.
19. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng khoảng 120 mg/mL.
20. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó nồng độ của kháng thể kháng CGRP bằng khoảng 150 mg/mL.
21. Dược phẩm chứa kháng thể kháng CGRP ở nồng độ bằng khoảng 120 mg/mL, dung dịch đệm histidin ở nồng độ bằng khoảng 10 mM, NaCl ở nồng độ bằng khoảng 150 mM, và PS-80 ở nồng độ bằng khoảng 0,05% (khối lượng/thể tích), dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,5, trong đó kháng thể kháng CGRP bao gồm hai LC và hai HC, trình tự axit amin của mỗi LC được nêu trong SEQ ID NO: 3, và trình tự axit amin của mỗi HC được nêu trong SEQ ID NO: 4.
22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này có độ pH bằng 5,8.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Eli Lilly and Company

<120> Dược phẩm chứa kháng thể kháng peptit liên quan đến gen canxitonin

<130> X20451

<150> 62/180905

<151> 2015-06-17

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 1

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr
		20						25					30		

Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			

Tyr	Tyr	Thr	Ser	Gly	Tyr	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ala	Leu	Pro	Pro
				85				90						95	

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		100						105		

<210> 2
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Glu Gly Thr Gly Lys Thr Val Tyr Ile Gln Lys Phe
 50 55 60

Ala Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Ser Asp Tyr Val Ser Gly Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 3
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 3

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	20	25	30	
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	35	40	45	
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Gly	Tyr	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	50	55	60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ala	Leu	Pro	Pro	85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	100	105	110	
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	115	120	125	
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	130	135	140	
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	145	150	155	160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	165	170	175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	180	185	190	
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	195	200	205	

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 4
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Glu Gly Thr Gly Lys Thr Val Tyr Ile Gln Lys Phe
50 55 60

Ala Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ser Asp Tyr Val Ser Gly Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145		150		155		160									
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		
Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val

[illegible]

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 6
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 6
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaagggt 60
 tcctgcaagg catctggcta cacctttggt aattactgga tgcagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggagct atttatgagg gaactggtaa gactgtgtac 180
 attcagaagt tcgccgacag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagattaagt 300
 gattacgtct cgggatttgg ctactggggc caaggaacca cggtcaccgt ctccctcagcc 360
 tccaccaagg gcccatcggc cttcccgtta gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420
 acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
 aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaagacctac 600
 acctgcaacg tagatcaciaa gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660
 tatggtcccc catgcccacc ctgcccagca cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc 720
 ctgttcccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020
 cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc agaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gaaagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggtggca ggaggggaat 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320
 tccctgtctc tgggttga 1338

<210> 7
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
 35

Fig. 1: Tỷ lệ phần trăm PS-80

