

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390568** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.07.05**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.09.10**

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 47/00* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*C07K 16/24* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

---

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ АНТИТЕЛА**

---

(31) **63/076,600**

(32) **2020.09.10**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/049773**

(87) **WO 2022/056202 2022.03.17**

(71) Заявитель:  
**ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Маркхам Аарон Пол, Ши Гален  
Хуайцю, Томас Джастин Коди (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)**

---

(57) **Стабильные фармацевтические составы для терапевтических антител к IL-23p19 и способы применения указанных стабильных фармацевтических составов.**

---

**A1**

**202390568**

**202390568**

**A1**

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ АНТИТЕЛА

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к водным фармацевтическим составам, содержащим терапевтические антитела, которые подходят для подкожного («ПК»), внутримышечного («ВМ») и/или интраперитонеального («ИП») введения. Еще более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам антитела к IL-23p19. Ожидается, что указанные фармацевтические составы антитела к IL-23p19 можно будет применять при лечении по меньшей мере псориаза (ПС), псориатического артрита (ПсА), язвенного колита (ЯК), болезни Крона (БК) и/или анкилозирующего спондилита.

Фармацевтические составы антител к IL-23p19 необходимы для лечения пациентов, страдающих ПС, ПсА ЯК, БК и/или анкилозирующим спондилитом. Введение указанных терапевтических антител ПК, ИП и/или ВМ путем введения широко распространено и является предпочтительным. Указанные пути введения обеспечивают доставку терапевтического антитела за короткий период времени и позволяют пациентам самостоятельно вводить терапевтические антитела, не посещая медицинского работника. Определенные концентрации антител к IL-23p19 необходимы для фармацевтических составов, чтобы антитело можно было доставить пациенту ПК, ИП и/или ВМ. Указанные фармацевтические составы с определенной концентрацией антитела к IL-23p19 должны поддерживать физическую и химическую стабильность антитела к IL-23p19. Однако включение терапевтических антител в водные фармацевтические составы, подходящие для ПК, ВМ и/или ИП введения, является сложным и не может быть в должной степени проконтролировано.

Сложность и невозможность надлежащего контроля, которые связаны с включением терапевтических антител в водные фармацевтические составы, подходящие для ПК, ВМ и/или ИП введения, связаны, отчасти, с тем, что фармацевтический состав должен обладать множеством свойств, чтобы быть терапевтически пригодным. Фармацевтические составы должны обеспечивать стабильность терапевтического антитела в растворе и при этом сохранять функциональные характеристики терапевтического антитела, существенные для достижения терапевтической эффективности, такие как аффинность, селективность и активность в отношении мишени. Кроме того, водный фармацевтический состав также должен быть безопасным при введении пациентам и хорошо ими переноситься, а также должен подходить для изготовления и хранения.

Получение составов с высокими концентрациями терапевтических антител является еще более сложным. Например, в составах с высокой концентрацией терапевтических антител отмечалась повышенная скорость деградации, расщепления, фрагментации,

образования агрегатов с высокой молекулярной массой, димеризации, тримеризации, осаждение при изменении рН, мутность, изменение окраски раствора, изменения заряда, изомеризация, окисление и/или дезаминирование антитела (все из которых влияют на концентрацию, функциональность и эффективность терапевтического антитела). Другой известной сложностью при получении составов с высокими концентрациями терапевтических антител является повышение вязкости, которое может отрицательно сказываться на ПК, ВМ и/или ИП введении фармацевтического состава.

Мирикизумаб, регистрационный номер CAS 1884201-71-1, представляет собой гуманизованное моноклональное антитело на основе варианта иммуноглобулина (Ig) G4, нацеленное на субъединицу p19 человеческого IL-23, и описано в патенте США № 9023358. Мирикизумаб оценивается для лечения пациентов с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени тяжести, ЯК и БК. Мирикизумаб можно вводить пациентам подкожно в виде высококонцентрированного (75 – 150 мг/мл) фармацевтического состава. В предварительных исследованиях кандидатного лекарственного средства было обнаружено, что мирикизумаб менее стабилен в составах при более низких и более высоких значениях рН (рН < 5,0 и рН > 7,0). Образцы мирикизумаба, изготовленные с высокими концентрациями, характеризовались большим содержанием растворимых агрегатов по сравнению с образцами, изготовленными с более низкими концентрациями, согласно определению методом эксклюзионной хроматографии (ЭХ). Более того, в некоторых составах мирикизумаба в концентрациях по меньшей мере 50 мг/мл наблюдали значительное криосаждение белка. Необходимы фармацевтические составы для определенных концентраций антител к IL-23p19, которые позволяют избежать этих наблюдаемых проблем. Фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, удовлетворяют вышеуказанные потребности. Более конкретно, фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, подходят для ПК, ВМ и/или ИП введения высоких концентраций мирикизумаба и сохраняют при этом функциональные характеристики мирикизумаба, существенные для достижения терапевтической эффективности.

Соответственно, предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (i) 50 мг/мл – 150 мг/мл антитела к IL-23p19;
- (ii) 8 мМ – 12 мМ цитратного буфера;
- (iii) 100 – 200 мМ хлорида натрия (NaCl); и
- (iv) от 0,01% масс./об. до 0,05% масс./об. поверхностно-активного вещества, причем рН указанного состава составляет от 5,0 до 6,0,

и при этом указанное антитело к IL-23p19 содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), аминокислотная последовательность LCVR представляет собой SEQ ID NO: 8 и аминокислотная последовательность HCVR представляет собой SEQ ID NO: 7.

5 Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения антитело к IL-23p19 содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность указанной LC представляет собой SEQ ID NO: 10 и аминокислотная последовательность указанной тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.

10 Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения антитело к IL-23p19 представляет собой мирикизумаб.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтический состав содержит антитело к IL-23p19, причем указанное антитело к IL-23p19 содержит LCVR и HCVR, при этом указанная LCVR содержит аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, и указанная HCVR содержит аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2, и HCDR3, при этом LCDR1 представляет собой SEQ ID NO:4, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO:5, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO:6, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO:1, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO:2 и HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 3.

20 Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения концентрация антитела к IL-23p19 составляет от примерно 75 мг/мл до примерно 150 мг/мл. Предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет от примерно 100 мг/мл до примерно 150 мг/мл. Более предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет примерно 100 мг/мл. В качестве альтернативы, предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет примерно 125 мг/мл.

25 Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация цитратного буфера составляет примерно 10 мМ. Предпочтительно цитратный буфер представляет собой буфер на основе цитрата натрия.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80. 30 Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. Более предпочтительно концентрация поверхностно-активного вещества составляет примерно 0,03% (масс./об.).

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация NaCl составляет примерно 150 мМ.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения рН состава составляет примерно 5,5.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения состав содержит:

- 5 (i) 100 мг/мл или 125 мг/мл мирикизумаба;
- (ii) 10 мМ буфера на основе цитрата натрия;
- (iii) 150 мМ NaCl; и
- (iv) 0,03% масс./об. полисорбата 80,

причем рН указанного состава составляет примерно 5,5.

10 Предпочтительно состав содержит 100 мг/мл мирикизумаба.

В качестве альтернативы, предпочтительно состав содержит 125 мг/мл мирикизумаба.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения также предложен способ лечения и/или предотвращения псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита, причем указанный способ  
15 включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен фармацевтический состав согласно настоящему изобретению для применения при  
20 лечении и/или предотвращении псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено применение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для применения при лечении псориаза, язвенного колита,  
25 болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

В дополнение к описанным выше трудностям при получении составов терапевтических средств на основе антител при указанных путях введения отмечается нежелательная боль, связанная с инъекцией, даже после удаления иглы шприца, что может препятствовать соблюдению пациентом режима терапии. Имеются сообщения о  
30 боли, связанной с инъекцией, для составов, имеющих повышенную вязкость. Боль, связанная с инъекцией фармацевтических составов, содержащих терапевтические антитела, является сложной многофакторной проблемой. Например, каждый отдельный компонент водного фармацевтического состава и/или его концентрация, относительное содержание и характеристика может влиять на боль, связанную с инъекцией  
35 терапевтического средства. Аналогичным образом, отдельные компоненты (и/или их

концентрации, относительные содержания и характеристики) могут влиять на стабильность, функциональные характеристики, технологические характеристики и/или переносимость терапевтического антитела, включенного в водный фармацевтический состав. Таким образом, несмотря на то, что конкретное изменение состава может обеспечивать благоприятное влияние на данный аспект состава, это же изменение может также отрицательно влиять на другие аспекты состава. Еще больше усложняет ситуацию то, что описано практически неограниченное число разных компонентов состава (например, буферов и вспомогательных веществ), а также их концентраций и относительных содержаний. Тем не менее, взаимосвязи, позволяющие предсказывать влияние конкретного состава на разные свойства и характеристики данного терапевтического антитела, фактически не установлены.

Соответственно, также имеется потребность в фармацевтическом составе терапевтических антител, подходящем для ПК, ВМ и/или ИП введения, который хорошо переносится пациентами и характеризуется терапевтически благоприятным уровнем боли, связанной с инъекцией. Еще более конкретно, существует потребность в фармацевтическом составе мирикизумаба, пригодном для ПК, ВМ и/или ИП введения, который хорошо переносится пациентами и характеризуется уменьшенным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с альтернативными составами мирикизумаба. Указанный фармацевтический состав также должен обеспечивать стабильность терапевтического антитела и сохранять свойства терапевтического антитела, существенные для достижения терапевтической эффективности. Указанные фармацевтические составы также должны быть пригодны для изготовления, предпочтительно иметь длительный срок хранения. Указанные фармацевтические составы также должны подходить для ПК, ВМ и/или ИП введения с помощью предварительно заполненного шприца или автоинъектора.

Фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, удовлетворяют вышеуказанные потребности. Более конкретно, фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, подходят для ПК, ВМ и/или ИП введения высоких концентраций мирикизумаба (например, соответствующей вязкости) и сохраняют при этом функциональные характеристики мирикизумаба, существенные для достижения терапевтической эффективности. Фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, также хорошо переносятся пациентами и могут характеризоваться уменьшенным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с альтернативными фармацевтическими составами мирикизумаба и обеспечивают терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Соответственно, предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (i) 50 мг/мл – 150 мг/мл антитела к IL-23p19;
  - (ii) 3 мМ – 12 мМ гистидинового буфера;
  - (iii) 25 – 75 мМ NaCl;
  - (iv) 2 – 5% масс./об. агента, регулирующего тоничность; и
  - (iv) от 0,01% масс./об. до 0,05% масс./об. поверхностно-активного вещества,
- причем рН указанного состава составляет от 5,0 до 6,0,

и при этом указанное антитело к IL-23p19 содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), аминокислотная последовательность LCVR представляет собой SEQ ID NO: 8, и аминокислотная последовательность HCVR представляет собой SEQ ID NO: 7.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения антитело к IL-23p19 содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность указанной LC представляет собой SEQ ID NO: 10 и аминокислотная последовательность указанной тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения антитело к IL-23p19 представляет собой мирикизумаб.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтический состав содержит антитело к IL-23p19, причем указанное антитело к IL-23p19 содержит LCVR и HCVR, при этом указанная LCVR содержит аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, и указанная HCVR содержит аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2, и HCDR3, при этом LCDR1 представляет собой SEQ ID NO:4, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO:5, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO:6, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO:1, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO:2 и HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 3.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения концентрация антитела к IL-23p19 составляет от примерно 75 мг/мл до примерно 150 мг/мл. Предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет от примерно 100 мг/мл до примерно 150 мг/мл. Более предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет примерно 100 мг/мл. В качестве альтернативы, предпочтительно концентрация антитела к IL-23p19 составляет примерно 125 мг/мл.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация гистидинового буфера составляет примерно 5 мМ.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения агент, регулирующий тоничность, представляет собой маннит:

Предпочтительно концентрация маннита составляет 3,3% масс./об.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80.

5 80.

Более предпочтительно концентрация поверхностно-активного вещества составляет примерно 0,03% (масс./об.).

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация NaCl составляет примерно 50 мМ.

10 Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения pH состава составляет примерно 5,5.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения состав содержит:

- (i) 100 мг/мл или 125 мг/мл мирикизумаба;
  - 15 (ii) 5 мМ гистидинового буфера;
  - (iii) 50 мМ NaCl;
  - (iv) 3,3% масс./об. маннита; и
  - (v) 0,03% масс./об. полисорбата 80,
- причем pH указанного состава составляет 5,5.

20 Предпочтительно состав содержит 100 мг/мл мирикизумаба. В качестве альтернативы, предпочтительно состав содержит 125 мг/мл мирикизумаба.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита, причем указанный способ

25 включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава согласно настоящему изобретению.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен фармацевтический состав согласно настоящему изобретению для применения при лечении и/или предотвращении псориаза, язвенного колита, болезни Крона,

30 псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено применение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для применения при лечении псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.



Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения боли, связанной с инъекцией, ощущаемой пациентом во время или сразу после ПК, ИП и/или ВМ введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, причем указанный способ включает введение пациенту фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, при этом указанный этап введения обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Предпочтительно терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен усовершенствованный способ ПК введения антитела к IL-23p19 пациенту, нуждающемуся в этом, причем указанное усовершенствование включает уменьшение боли, связанной с инъекцией, после ПК введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, указанный способ включает введение фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, при этом указанный этап введения обеспечивает уменьшенный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией. Предпочтительно терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен усовершенствованный способ лечения по меньшей мере одного из псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита, причем указанное усовершенствование включает уменьшение боли, связанной с инъекцией, после ПК введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, указанный способ включает введение фармацевтического состава, описанного в настоящем документе, при этом указанный этап введения обеспечивает уменьшенный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией. Предпочтительно терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

В настоящем документе выражение «фармацевтический состав» обозначает раствор, содержащий по меньшей мере одно терапевтическое антитело, способное обеспечивать биологический эффект у человека, по меньшей мере один неактивный ингредиент (например, буфер, вспомогательное вещество, поверхностно-активное вещество и т.д.), который при объединении с терапевтическим антителом подходит для терапевтического введения человеку. Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению

представляют собой стабильные составы, в которых степень деградации, модификации, агрегации, потери биологической активности и т.п. содержащихся терапевтических антител контролируется надлежащим образом и не увеличивается со временем до неприемлемого уровня.

5 В настоящем документе термин «антитело» относится к молекуле иммуноглобулина G (IgG), содержащей две тяжелые цепи («HC») и две легкие цепи («LC»), соединенные друг с другом дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи («HCVR») и константной области тяжелой цепи («CH»). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи («LCVR») и константной  
10 области легкой цепи («CL»). Каждая из HCVR и LCVR может быть дополнительно подразделена на гипервариабельные участки, называемые определяющими комплементарность участками («CDR»), перемежающиеся с более консервативными участками, называемыми каркасными участками («FR»). Каждая LCVR и HCVR состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем  
15 порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области каждой HC и LC содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая разные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

20 В настоящем документе «антитело, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23» или «антитело к IL-23p19», используемые взаимозаменяемо, относятся к антителу, которое связывает субъединицу p19 человеческого IL-23, но не связывает субъединицу p40 человеческого IL-23. Примеры таких антител включают мирикизумаб, гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб.

25 Гуселькумаб, регистрационный номер CAS 1350289-85-8, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело типа IgG<sub>1</sub>-лямбда, которое связывается с субъединицей p19 человеческого IL-23, которое одобрено для лечения бляшечного псориаза. Антитело и способы его получения описаны в патенте США № 7935344.

30 Тилдракизумаб, регистрационный номер CAS 1326244-10-3, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело типа IgG<sub>1</sub>-каппа, нацеленное на субъединицу p19 человеческого IL-23, которое одобрено для лечения бляшечного псориаза умеренной и тяжелой степени тяжести. Антитело и способы его получения описаны в патенте США № 8293883.

35 Рисанкизумаб, регистрационный номер CAS 1612838-76-2, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело типа IgG<sub>1</sub>-каппа, нацеленное на субъединицу

p19 человеческого IL-23. Антитело и способы его получения описаны в патенте США № 8778346. Рисанкизумаб одобрен для лечения бляшечного псориаза умеренной и тяжелой степени тяжести.

Бразикумаб, регистрационный номер CAS 1610353-18-8, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело типа IgG<sub>2</sub>-лямбда, нацеленное на субъединицу p19 человеческого IL-23. Антитело и способы его получения описаны в патенте США № 8722033. Бразикумаб проходит оценку для лечения БК и ЯК.

В настоящем документе могут использоваться термины «примерно» или «приблизительно», которые при описании конкретного указанного числового значения или диапазона значений означают, что данное значение может отклоняться от указанного значения не более чем на 10% (например, +/- 10%). Например, в настоящем документе выражение «примерно 100» включает 90 и 110 и все значения между ними (например, 91, 92, 93, 94 и т. д.).

В настоящем документе выражение «боль в месте инъекции» относится к боли, связанной с подкожной инъекцией жидкого состава и локализованной в месте инъекции. Боль можно оценить с использованием любого типа оценки боли, известной в данной области техники, включая, например, визуальные аналоговые шкалы (ВАШ), качественные оценки боли или оценки боли от иглы. Например, воспринимаемую субъектом боль в месте инъекции можно оценить с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). ВАШ представляет собой измерительный инструмент, который измеряет боль, поскольку она охватывает полный спектр значений, например, от отсутствия боли до крайней степени боли. С практической точки зрения ВАШ представляет собой горизонтальную линию примерно 100 мм в длину, ограниченную числовыми и/или словесными дескрипторами, например, 0 или 10 либо «нет боли» или «мучительная боль», необязательно с дополнительными словесными или числовыми дескрипторами между крайними определениями, например, слабая, умеренная и тяжелая; или от 1 до 9 (см., например, Lee J S, et al. (2000) AcadEmerg Med 7:550, или Singer and Thods (1998) Academic Emergency Medicine, 5:1007). Боль можно оценить в один момент времени или в разные моменты времени после введения состава, например, сразу после инъекции, примерно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45 минут после инъекции. По степени тяжести боль согласно инструменту ВАШ может быть классифицирована как слабая боль ( $\leq 30$  мм); умеренная боль ( $>30$  мм -  $\leq 70$  мм) и тяжелая боль ( $>70$  мм). Желательным свойством стабильного фармацевтического состава является хорошая переносимость пациентами, например, обеспечение терапевтически предпочтительного уровня боли, связанной с инъекцией (например, индекс ВАШ  $<30$  мм

и/или <20 мм). Как известно, компоненты фармацевтического состава и их концентрации и/или относительные содержания могут влиять на боль, связанную с инъекцией, ощущаемую пациентом.

Предполагается, что используемые взаимозаменяемо в настоящем документе термины «лечение» и/или «осуществлять лечение» и/или «лечить» относятся ко всем способам, при которых может происходить полное устранение, замедление или задержка, снижение тяжести или частоты (например, обострений или приступов), прерывание или блокирование прогрессирования заболевания и/или его симптомов, но не требуют полного устранения всех симптомов заболевания. Лечение включает введение водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для лечения заболевания у человека, у которого может быть обеспечено благоприятное действие, вызванное по меньшей мере одним из перечисленных выше способов, включая: (а) ингибирование дальнейшего прогрессирования симптомов и эффектов заболевания, т.е. блокирование его развития; (b) облегчение заболевания, т.е. обеспечение устранения или регрессии заболевания, симптомов заболевания или его осложнений; и (с) предотвращение или снижение частоты приступов или обострений заболевания. В соответствии с конкретными вариантами реализации фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, можно применять при лечении по меньшей мере одного из псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

Используемые в настоящем документе взаимозаменяемо термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» относятся к человеку. Если не указано иное, субъект дополнительно характеризуется как страдающий от, подверженный риску развития или ощущающий симптомы заболевания, при котором введение фармацевтического состава, описанного в настоящем документе, может обеспечивать благоприятное действие.

Используемые взаимозаменяемо в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» фармацевтического состава согласно настоящему изобретению относятся к количеству (при выбранных дозировках, частоте введения и продолжительности конкретного способа введения), необходимому для достижения желаемого терапевтического результата. Эффективное количество фармацевтического состава согласно настоящему изобретению может изменяться в зависимости от факторов, таких как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела субъекта и способность фармацевтического состава согласно настоящему изобретению вызывать желаемый ответ у субъекта. Эффективное количество также представляет собой количество, для которого любые токсические или вредные эффекты фармацевтического

состава согласно настоящему изобретению перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут быть введены пациенту парентеральным путем введения. Парентеральное введение, как толкуется в области медицины, относится к инъекции дозы в организм при помощи стерильного шприца или некоей другой системы доставки лекарственного средства, включая автоинъектор или инфузионную помпу. Примеры систем доставки лекарственных средств для применения совместно с фармацевтическими составами согласно настоящему изобретению описаны в последующих документах, содержание которых явным образом полностью включено в настоящий документ посредством ссылки: публикация заявки на патент США №2014/0054883, авторы Ланиган с сотрудниками (Lanigan et al.), подана 7 марта 2013 года, название «Блок инфузионной помпы» (“Infusion Pump Assembly”); патент США №7291132, авторы ДеРунтц с сотрудниками (DeRuntz et al.), подан 3 февраля 2006 года, название «Устройство для введения лекарственного средства с тройной винтовой нарезкой для усовершенствования механических свойств» (“Medication Dispensing Apparatus with Triple Screw Threads for Mechanical Advantage”); патент США №7517334, авторы Якобс с сотрудниками (Jacobs et al.), подан 18 сентября 2006 года, название «Устройство для введения лекарственного средства с пружинным запорным устройством, активируемым после введения конечной дозы» (“Medication Dispensing Apparatus with Spring-Driven Locking Feature Enabled by Administration of Final Dose”); и патент США №8734394, авторы Адамс с сотрудниками (Adams et al.), подан 24 августа 2012 года, название «Автоматическое устройство для инъекции с механизмом задержки, включающее поджимной элемент с двойной функцией» (“Automatic Injection Device with Delay Mechanism Including Dual Functioning Biasing Member”). Парентеральные пути включают ВМ, ПК и ИП пути введения.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**Фигура 1** представляет собой контурный график зависимости концентрации мирикизумаба от pH, который показывает взаимосвязь целевого pH с концентрацией антитела при прогнозируемой чистоте мономера.

**Фигура 2** иллюстрирует данные по усилию трения скольжения для Составов 1 и 21-29.

### ПРИМЕРЫ

#### **Пример 1: Получение антител**

Антитела к IL-23p19 могут быть получены и очищены следующим образом. Подходящую клетку хозяина, такую как CHO, временно или стабильно трансфицируют

экспрессирующей системой для секреции антител, используя оптимальное, заранее определенное соотношение векторов HC:LC или одну векторную систему, кодирующую обе LC и обе HC, так что каждая LC представляет собой SEQ ID NO: 10, и каждая HC представляет собой SEQ ID NO: 9. Осветленную среду, в которую было секретировано антитело, очищают с использованием любой из многочисленных общепринятых методик. Например, среда может быть удобным образом нанесена на колонку сефарозы FF с белком А или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буфер (рН 7,4). Колонку промывали для удаления неспецифичных связывающихся компонентов. Связанное антитело элюируют, например, градиентом рН. Фракции антитела детектируют, например, с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ, и затем объединяют. Дополнительная очистка является необязательной и проводится в зависимости от предполагаемого применения. Антитело может быть сконцентрировано и/или стерильно профильтровано с использованием общепринятых методик. Растворимые агрегаты и мультимеры могут быть эффективно удалены с помощью обычных методик, включая эксклюзионную, гидрофобного взаимодействия, ионообменную или гидроксиапатитную хроматографию. Чистота антитела после указанных этапов хроматографии составляет более 99%. Продукт может быть немедленно заморожен при -70°C в матриксе состава согласно настоящему изобретению или может быть лиофилизирован. Ниже представлены аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновых кислот иллюстративного антитела.

### **Пример 2: Исследование состава А**

#### **Дизайн исследования и приготовление фармацевтических составов антитела к ПЛ-23p19**

Исследование было спланировано для оценки влияния четырех факторов: концентрации антитела к ПЛ-23p19 (мирикизумаба), концентрации хлорида натрия, концентрации полисорбата 80 и рН. Оцененные составы показаны в **Таблице 1**.

<b>Состав</b>	<b>рН</b>	<b>Конц. антитела (мг/мл)</b>	<b>Ps-80 (% масс./об.)</b>	<b>NaCl (мМ)</b>	<b>Контейнер</b>
1	5,5	85	0,03	150	PFS (1 мл)
2	5,5	20	0,01	100	PFS (1 мл)
3	5,0	20	0,01	200	PFS (1 мл)
4	6,0	150	0,05	100	PFS (1 мл)
5	6,0	20	0,05	200	PFS (1 мл)
6	6,0	85	0,01	200	PFS (1 мл)

7	6,0	150	0,01	150	PFS (1 мл)
8	5,0	20	0,05	150	PFS (1 мл)
9	5,0	85	0,05	100	PFS (1 мл)
10	5,5	150	0,05	200	PFS (1 мл)
11	5,0	150	0,03	200	PFS (1 мл)
12	6,0	20	0,03	100	PFS (1 мл)
13	5,0	150	0,01	100	PFS (1 мл)
14	5,5	85	0,03	150	PFS (1 мл)
15	5,5	100	0,03	150	PFS (1 мл)
16	5,5	125	0,03	150	PFS (1 мл)
17	5,5	50	0,05	150	Флакoн
18	5,5	20	0,01	150	Флакoн
19	5,5	20	0,05	150	Флакoн
20	5,5	125	0,03	150	PFS (2 мл)

**Таблица 1: Дизайн исследования**

Концентрацию антитела исследовали в Составах 1-20 при 20, 85, 100, 125 и 150 мг/мл. Широкий диапазон концентраций антитела выбрали, чтобы учесть множество возможных форм выпуска лекарственного продукта мирикизумаба и на основании данных предварительного исследования кандидатного лекарственного средства, которые показали четкие корреляции между некоторыми формами деградации (такими как агрегация) и концентрацией. Полисорбат 80 исследовали в трех концентрациях (0,01, 0,03 и 0,05% масс./об.). Влияние NaCl изучали при концентрациях 100, 150 и 200 мМ. Влияние pH исследовали в диапазоне от 5,0 до 6,0, поскольку предварительные исследования кандидатного лекарственного средства и биофизический скрининг показали, что областью оптимальной глобальной стабильности является pH от 5,5 до 6,0.

Основываясь на данных предварительного исследования кандидатного лекарственного средства, не наблюдали значительного влияния различных типов системы упаковки на стабильность. Таким образом, чтобы обеспечить единообразие дизайна исследования использовали предварительно заполненный шприц (PFS) объемом 1 мл. Флаконы использовали для Составов 17-19. Состав 20 (с 2 мл PFS) включали в качестве прямого сравнения с Составом 16, чтобы определить, может ли иметь место значительный вклад различных шприцев.

Составы 1-20 готовили независимо друг от друга в указанном порядке. Материал для каждого состава готовили путем диализа лекарственного вещества в условиях, указанных для состава. Затем к диализированному раствору добавляли известное соответствующее

количество полисорбата и разбавляли до предписанной концентрации антитела буфером для состава. Образцы фильтровали с помощью фильтров с размером пор 0,22 мкм и асептически помещали в предназначенные для этого системы упаковки.

5 Композиция вспомогательных веществ буфера состоит из безводной лимонной кислоты (QD514N, номер партии C490136), дигидрата цитрата натрия (QD517A, номер партии C487212), хлорида натрия (QD515R, номер партии C481616), полисорбата 80 (QD513DVIE, номер партии C457300).

10 Антитело к IL-23p19 представляет собой мирикизумаб, который содержит LC, имеющую SEQ ID NO: 10, и HC, имеющую SEQ ID NO: 9 (демонстрационная партия № EL01685-039-F-Fil).

15 Методики анализа и характеристики, выбранные для измерения химической и физической стабильности и свойств составов, включали эксклюзионную хроматографию (ЭХ), ВЭЖХ, капиллярную изоэлектрическую фокусировку с визуализацией (iCIEF), КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях, НІАС, визуализацию микропотоков (MFI), визуальную оценку внешнего вида, pH (USP <921>), поглощение в УФ-диапазоне для измерения концентрации белка, функциональности шприца и тестирования устройства.

20 Образцы хранили при четырех температурных режимах (5°C, 15°C, 25°C и 35°C), шприц хранили горизонтально, и флаконы хранили в перевернутом виде. Этот диапазон температур позволяет оценить энергию активации каждой аналитической переменной отклика, предполагая кинетику Аррениуса. Кроме того, более высокая температура хранения позволила заранее предсказать оптимальные условия для состава, чтобы ускорить процесс разработки лекарственного продукта.

25 График отбора образцов для Составов 1-14 представлен в **Таблице 2**. График спланирован для регистрации четырех временных точек для 25°C и 35°C в течение трех месяцев и трех временных точек для других условий хранения. Эта частота отбора образцов позволяет получить достаточную информацию для аппроксимации данных в прогностических моделях. Через три месяца рассчитывали энергию активации ( $E_a$ ) с применением кинетической модели Аррениуса для сопоставления результатов при 30 повышенных температурах с прогнозируемой стабильностью при 5°C. Значение  $E_a$  21,5 ккал/моль использовали для аппроксимации данных ЭХ (мономер, полимер и постмономер), iCIEF (основной пик, общее содержание кислых вариантов и общее содержание основных вариантов), а также КЭ-ДСН в восстанавливающих и восстанавливающих условиях. Указанная аппроксимация частично основана на том, что 35 наблюдали с другими антителами IgG4. Моменты времени, обозначенные X,



представляют собой условия, в которых образцы анализировали с помощью ЭХ, iCIEF, КЭ-ДСН в невосстанавливающих и восстанавливающих условиях, рН, УФ содержания и визуальной оценки внешнего вида. Тестирование с помощью НІАС и MFI выполняли реже.

Темп. (°C)	Начальный	Недели		Месяцы		
		2	1	2	3	6
5	X <sup>a, b, c</sup>			X	X <sup>a, b</sup>	X <sup>a, b</sup>
15				X	X <sup>b</sup>	
25			X <sup>b</sup>	X	X <sup>a, b</sup>	X <sup>a, b</sup>
35			X <sup>b</sup>	X	X <sup>a, b</sup>	

5 X = момент времени отбора образца, a = образец для НІАС, b = образец для MFI.

**Таблица 2: График отбора образцов для Составов 1-14**

График отбора образцов для Составов 15-20 показан в **Таблице 3**. Составы 15-20 представляют собой составы, которые могут быть оценены в клинических исследованиях на пациентах-людях. Указанные составы помещали в соответствующие системы упаковки (которые включали флаконы и шприцы объемом 2,25 мл). Указанные составы оценивали для подтверждения стабильности этих потенциальных лекарственных продуктов и для понимания того, имело ли место влияние типа системы упаковки на стабильность.

Темп. (°C)	Начальный	Недели		Месяцы					
		2	1	2	3	6	9	12	18
5	X <sup>a, b, c</sup>				X <sup>a, b</sup>	X <sup>b</sup>	X	X <sup>a, b</sup>	X <sup>b</sup>
15									
25			X <sup>b</sup>		X <sup>a, b</sup>	X			
35		X	X <sup>b</sup>	X	X <sup>a, b</sup>				

15 X = момент времени отбора образца, a = образец для НІАС, b = образец для MFI.

**Таблица 3: График отбора образцов для Составов 15-20**

### Исследование состава А - Результаты - Эксклюзионная хроматография

Процентные значения содержания мономера согласно ЭХ при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 4a-4d**. Данные при 35°C представлены за три месяца. Данные при 25°C представлены за 6 месяцев, а данные при 5°C показаны за период до 18 месяцев (только для Составов 15 и 20). Повышение температуры приводило к уменьшению процентного содержания мономера. Наибольшие изменения в этом наборе данных

составляют <2%. Процентное содержание мономера остается выше 98,6% для образцов, протестированных при 5°C в течение 18 месяцев, за исключением одного результата через 9 месяцев.

5 Значения для мономера и полимера (не показаны) находятся в тесной обратной зависимости, и деградация, наблюдаемая с помощью ЭХ, являлась главным образом результатом образования растворимого агрегата (полимера).

10 Прогнозируемое влияние каждой входной переменной на чистоту мономера согласно ЭХ на протяжении 24 месяцев при 5°C моделируется с использованием результатов, полученных на основании данных за период до 3 месяцев. Все четыре температуры  
15 использовали для моделирования модифицированной кинетики Аррениуса. Для создания этих прогнозов использовали энергию активации ( $E_a$ ) 21,5 ккал/моль. Прогнозы процентного содержания мономера во всех случаях составляют >98%, и максимальное прогнозируемое изменение составляет >1,3%, что указывает на стабильность мирикизумаба во всей планируемой области. Это хорошо согласуется с эмпирическими  
20 данными, показанными в **Таблицах 4a-4d**. Увеличение концентрации мирикизумаба в исследуемом диапазоне приводило к большей потере мономера. Эта взаимосвязь, вероятно, зависит от повышенной вероятности межмолекулярных взаимодействий между антителами. Незначительно повышенную стабильность наблюдали в условиях более низкого рН в исследовании, что согласуется с предварительными исследованиями  
25 кандидатного лекарственного средства. Концентрация полисорбата 80, концентрация NaCl и система упаковки, по-видимому, не оказывают существенного влияния. Для двух влияющих факторов (концентрация антитела, рН) различие между лучшей и худшей позициями в планируемой области составило <1,0%.

**Фигура 1** представляет собой контурный график, который показывает взаимосвязь  
25 целевого рН с концентрацией антитела при прогнозируемой чистоте мономера. Значение Prob > F-критерий для целевого рН \* целевой концентрации составляет 0,0130, это указывает на то, что взаимодействие является статистически значимым. Влияние рН на чистоту сильнее при более высокой концентрации антитела.

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	99,0355	98,8508	98,8962	98,9358			
2	99,2563	99,2886	99,3144	99,2253			
3	99,3694	99,3511	99,4345	99,3993			
4	98,6003	98,5643	98,5050	98,4485			
5	99,1434	99,1082	99,0041	99,0904			
6	98,7584	98,7591	98,7379	98,6326			
7	98,6183	98,2753	98,3667	98,4292			

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
8	99,3969	99,3085	99,4059	99,3078			
9	99,2110	99,1204	99,1587	99,0774			
10	98,8394	98,5198	98,7985	98,7467			
11	98,9706	99,0593	99,0224	98,9975			
12	99,0425	99,0592	99,0944	98,9633			
13	99,1072	98,8357	99,0167	98,9584			
14	99,0121	98,9175	98,9514	98,8717			
15	99,0650		98,9610	98,9082	97,1087	98,6133	98,6654
16	99,0472		98,9007	98,8719	98,6259	98,5634	
17	99,1902		99,0789	99,0568	98,9996		
18	99,2656		99,3488	99,2322	99,0923	99,0771	
19	99,3073		99,2641	99,2157	98,8992	99,0655	
20	98,9758		98,9151	98,8217	98,8308	98,5748	98,6104
5°C							

**Таблица 4а: Процентное содержание мономера согласно ЭХ при 5°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	99,0355	98,6402	98,8019
2	99,2563	99,1662	99,2864
3	99,3694	99,3403	99,3223
4	98,6003	98,2548	98,4045
5	99,1434	98,9114	99,1387
6	98,7584	98,5717	98,6349
7	98,6183	98,2416	98,2972
8	99,3969	99,2150	99,3074
9	99,2110	99,0286	99,1042
10	98,8394	98,7129	98,7604
11	98,9706	98,9305	98,9714
12	99,0425	98,9368	99,1233
13	99,1072	98,8489	98,9685
14	99,0121	98,8378	98,8908
15	99,0650		
16	99,0472		
17	99,1902		
18	99,2656		
19	99,3073		
20	98,9758		
15°C			

**Таблица 4б: Процентное содержание мономера согласно ЭХ при 15°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	99,0355	98,7580	98,5574	98,4367	98,0368
2	99,2563	99,1589	99,1105	99,0405	98,5627

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
3	99,3694	99,1199	99,2184	99,2363	98,5666
4	98,6003	98,2757	98,0982	97,9622	97,6140
5	99,1434	98,8306	98,8633	98,9352	98,6050
6	98,7584	98,5073	98,3420	98,2210	97,9763
7	98,6183	98,1165	97,7388	97,8497	97,4158
8	99,3969	99,2152	98,9631	99,0373	98,6140
9	99,2110	98,9730	98,5146	98,5381	97,9131
10	98,8394	98,3577	98,3127	98,2688	97,7979
11	98,9706	98,7703	98,4922	98,3596	97,7233
12	99,0425	98,9297	98,7366	98,9000	98,4723
13	99,1072	98,8193	98,5467	98,3160	97,6511
14	99,0121	98,8272	98,5284	98,5095	97,9758
15	99,0650	98,8577		98,5196	
16	99,0472	98,6574		98,4515	
17	99,1902	98,8746		98,7144	
18	99,2656	99,2270		99,1250	
19	99,3073	99,1136		99,0706	
20	98,9758	98,7749		98,5271	
25°C					

**Таблица 4с: Процентное содержание мономера согласно ЭХ при 25°C**

Состав №	T = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	99,0355		98,4677	97,9971	97,7652
2	99,2563		99,0013	98,7378	98,6375
3	99,3694		99,1080	98,7451	98,3767
4	98,6003		97,8095	97,5004	97,0372
5	99,1434		98,8166	98,5338	98,5051
6	98,7584		98,3243	97,9466	97,8319
7	98,6183		97,8843	97,4690	97,1288
8	99,3969		98,9599	98,4933	98,0880
9	99,2110		98,5422	97,9500	97,4241
10	98,8394		98,3525	97,4123	97,1977
11	98,9706		98,3487	97,5550	97,0332
12	99,0425		98,8261	98,4669	98,5462
13	99,1072		98,3253	97,5610	96,9009
14	99,0121		98,4796	98,0903	97,4965
15	99,0650	98,6582	98,4581	97,9458	97,4352
16	99,0472	98,7509	98,4086	97,7286	97,5245
17	99,1902	98,9399	98,6580		98,0500
18	99,2656	99,1655	99,0648		98,7695
19	99,3073	99,0714	99,0123		98,5604
20	98,9758	98,8358	98,4525		97,3536
35°C					

**Таблица 4d: Процентное содержание мономера согласно ЭХ при 35°C**

### Исследование состава А: результаты - неоднородность заряда - iCIEF

#### а) Процент основного пика

5      Процентные значения основного пика согласно iCIEF при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 5a-5d**. Начальные значения для условий, при которых наблюдали основной пик, составляли от 76,2 до 77,9% для всех составов. Скорость деградации основного пика коррелирует с повышением температуры. Деградация минимальна на протяжении 18 месяцев при 5°C, когда остаточный процент основного пика превышает 75%.

10      Для прогнозов использовали оценку кажущейся  $E_a$  в 21,5 ккал/моль. Были сделаны прогнозы пика на протяжении 24 месяцев при 5°C для процентного изменения в зависимости от пяти входных переменных (на основании данных за период до трех месяцев). Влияние пяти входных переменных больше всего для pH, хотя все еще ниже <2% различия. Единственными двумя входными переменными, которые  
15      характеризовались статистически значимым влиянием, были pH и концентрации NaCl. Увеличение концентрации NaCl, по-видимому, приводит к увеличению процентного значения основного пика. Оптимальная стабильность в случае pH достигается между 5,5 и 6,0. Полисорбат 80, концентрация мирикизумаба и система упаковки не проявляют явного влияния в исследуемой области.

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	76,249	76,457	77,4974	77,0197			
2	76,771	76,0299	78,0262	77,194			
3	77,483	77,5245	77,247	76,7673			
4	76,814	76,6595	77,6503	76,8323			
5	76,932	78,1101	77,5302	78,0785			
6	76,979	76,4634	77,6098	77,9768			
7	77,885	77,0024	76,8658	77,2929			
8	77,347	77,8472	76,4671	76,9217			
9	77,319	75,8231	77,7577	76,7761			
10	77,65	77,0708	77,5101	76,3533			
11	77,464	76,7833	76,7427	76,7959			
12	77,491	77,6075	77,3274	76,9652			
13	77,188	76,9076	77,352	76,3947			
14	76,358	78,3481	78,3347	77,7161			
15	76,857		76,9503	76,6911	75,9130	75,1500	75,6132
16	77,479		77,7609	77,1041	76,3997	75,3519	
17	76,489		77,5801	77,4066	76,3635		
18	77,229		76,6101	76,7367	75,8246	75,9435	
19	77,164		77,0661	76,7541	77,0427	75,8500	
20	76,406		77,7999	76,865	76,4249	75,6967	75,7152

5°C

Таблица 5a: Процентные значения основного пика согласно iCIEF при 5°C

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	76,249	77,018	77,1088
2	76,771	76,7464	76,5012
3	77,483	77,2721	75,7589
4	76,814	76,8649	76,7558
5	76,932	76,3058	76,3988
6	76,979	76,9648	77,0176
7	77,885	76,2023	77,0162
8	77,347	76,8247	75,5478
9	77,319	75,8862	75,6762
10	77,65	76,1686	76,7645
11	77,464	76,156	76,8353
12	77,491	76,4543	77,2787
13	77,188	75,5027	75,9949
14	76,358	76,1096	76,2348
15	76,857		
16	77,479		
17	76,489		
18	77,229		
19	77,164		
20	76,406		
15°C			

Таблица 5b: Процентные значения основного пика согласно iCIEF при 15°C

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	76,2494	74,6671	72,7393	71,2816	64,7192
2	76,7706	75,4796	73,4600	71,2311	65,4286
3	77,4833	73,9273	73,1827	69,6172	61,7551
4	76,8135	74,9208	73,1140	71,2334	64,8606
5	76,9318	73,9897	74,2049	71,9191	65,7880
6	76,9791	75,0849	72,6246	71,9830	65,5446
7	77,8846	74,7839	73,5302	71,4002	65,4577
8	77,3469	73,2836	71,7735	69,9805	61,5478
9	77,3187	74,2636	70,7556	69,8180	61,0473
10	77,6495	74,5217	73,6534	71,5473	65,0711
11	77,4639	74,4789	71,2874	70,0361	62,8683
12	77,4914	74,1786	73,1139	70,9370	63,8732
13	77,1884	73,4831	72,3973	69,1369	61,6577
14	76,3577	74,8848	73,5164	71,2579	65,2474
15	76,8571	74,3107		71,6996	
16	77,4791	73,7653		72,2290	
17	76,4893	73,9362		71,5315	

18	77,2288	73,5806		71,2250	
19	77,1640	73,8950		70,9544	
20	76,4055	73,3600		71,4613	
25°C					

**Таблица 5с: Процентные значения основного пика согласно iCIEF при 25°C**

Состав №	T = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	76,2494		70,8149	64,7660	59,6243
2	76,7706		69,2740	63,5148	57,8644
3	77,4833		67,8585	62,9347	55,9226
4	76,8135		68,4201	63,6150	57,7644
5	76,9318		69,4003	64,9376	59,4563
6	76,9791		69,0681	63,5995	59,8020
7	77,8846		69,7444	63,9882	58,9208
8	77,3469		69,2564	62,0311	55,6978
9	77,3187		67,7674	59,5781	54,6138
10	77,6495		69,7079	63,3486	59,3782
11	77,4639		69,0436	60,9575	55,8693
12	77,4914		68,6143	61,6463	56,4150
13	77,1884		68,9236	60,1417	55,8102
14	76,3577		70,4030	62,8651	58,3541
15	76,8571	74,4201	69,6664	63,8884	58,5500
16	77,4791	74,1040	69,4573	63,5327	58,6029
17	76,4893	75,5326	69,0237		58,2574
18	77,2288	75,3470	69,7868		57,8872
19	77,1640	75,4974	68,5918		58,0911
20	76,4055	75,6802	69,2072		58,1669
35°C					

**Таблица 5d: Процентные значения основного пика согласно iCIEF при 35°C**

5 b) Кислые и основные варианты

Значения общего содержания кислых вариантов при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 6a-6d**. Значения общего содержания основных вариантов при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 6e-6h**.

10 Количество кислых вариантов увеличивалось на протяжении 18 месяцев сбора данных, в то время как для основных вариантов наблюдали лишь очень небольшие изменения с течением времени, за исключением температуры 35°C. Тенденции для кислых вариантов отражают поведение основного пика при повышении температуры, вызывающем повышенное образование кислых вариантов. Кислые варианты, вероятно, возникают главным образом в результате дезамидирования.

Подобно данным для основного пика влияние всех входных переменных на прогнозы изменений на протяжении 24 месяцев для кислых вариантов и основных вариантов составляет <1%. Наибольшее влияние достигается за счет рН, но тенденции различаются между двумя вариантными формами. Кислые варианты, как представляется, более стабильны ближе к рН 5,5, в то время как процентное содержание основных вариантов наиболее стабильно при рН 6,0. Комбинация этих двух различных тенденций приводит к тому, что среды с рН от 5,5 до 6,0 являются наиболее химически стабильными для антитела.

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	20,4055	21,631	20,3655	20,3052			
2	20,1449	22,2292	19,7861	20,2322			
3	19,823	20,6944	20,7415	20,4157			
4	20,054	21,5949	20,4933	20,5673			
5	20,4103	20,2037	20,602	19,7644			
6	19,9079	21,8889	20,419	19,607			
7	19,794	21,0742	21,1869	20,0436			
8	19,974	20,3869	21,4964	20,4254			
9	19,8943	22,1758	20,2005	20,2884			
10	19,6687	21,0487	20,3686	20,27			
11	19,8394	21,2916	21,2626	20,5052			
12	19,7735	20,7711	20,5465	20,2354			
13	19,6189	21,0768	20,5447	20,6569			
14	20,198	19,9731	19,7427	19,7391			
15	19,9483		21,1069	20,6159	20,9791	21,7175	21,457
16	19,8828		20,1741	20,2382	20,6372	21,2031	
17	19,9751		20,428	19,9204	20,6318		
18	20,0091		21,4877	20,5752	21,2144	21,1288	
19	20,0874		21,0655	20,7643	20,1138	21,0979	
20	20,239		20,1953	20,3298	20,6988	21,2257	21,5033
5°C							

10

**Таблица 6а: Общее содержание кислых вариантов при 5°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	20,4055	21,0943	20,7038
2	20,1449	21,4529	21,2562
3	19,823	20,8163	21,8499
4	20,054	21,3845	21,3757
5	20,4103	21,8369	21,6883
6	19,9079	21,2826	20,8413
7	19,794	21,6961	20,8314
8	19,974	21,3031	22,0992
9	19,8943	22,0056	21,8584



10	19,6687	21,8855	21,0284
11	19,8394	21,8157	20,7399
12	19,7735	21,7569	20,7732
13	19,6189	22,3371	21,732
14	20,198	21,9349	21,6673
15	19,9483		
16	19,8828		
17	19,9751		
18	20,0091		
19	20,0874		
20	20,239		
15°C			

**Таблица 6в: Общее содержание кислых вариантов при 15°C**

Состав №	Г = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	20,4055	23,1548	25,0098	25,8025	31,2538
2	20,1449	22,4288	24,2000	25,9315	31,2603
3	19,8230	23,4027	24,2329	26,8533	33,5964
4	20,0540	22,8982	24,7868	26,4475	32,8154
5	20,4103	23,7062	23,7564	25,6761	31,6880
6	19,9079	22,8971	25,2966	25,6665	31,9319
7	19,7940	23,1534	24,2692	26,2355	32,0976
8	19,9740	23,9852	25,5711	26,6401	33,8217
9	19,8943	23,2700	26,5403	26,8297	34,1044
10	19,6687	23,1443	23,9993	25,5189	30,9147
11	19,8394	23,0846	25,8232	26,5416	32,4278
12	19,7735	23,8236	24,9009	26,5619	33,6655
13	19,6189	24,2774	25,0257	26,8501	34,0237
14	20,1980	22,9632	24,1213	25,4142	31,3472
15	19,9483	23,5511		25,0755	
16	19,8828	24,0707		24,6124	
17	19,9751	23,8232		25,2383	
18	20,0091	23,9931		25,5718	
19	20,0874	23,7843		25,9072	
20	20,2390	24,6158		25,4013	
25°C					

**Таблица 6с: Общее содержание кислых вариантов при 25°C**

Состав №	Г = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	20,4055		26,3088	32,2593	36,5812
2	20,1449		27,7793	33,5659	38,2329
3	19,8230		28,5428	33,1278	37,3047
4	20,0540		29,1631	34,1725	40,0308
5	20,4103		28,1070	32,8886	38,1781
6	19,9079		28,6558	34,1987	37,7237

7	19,7940		27,9910	33,7899	38,5636
8	19,9740		27,5633	34,0322	37,7201
9	19,8943		28,9933	36,6182	39,2168
10	19,6687		27,6328	33,5580	36,9741
11	19,8394		27,7042	35,2747	37,7605
12	19,7735		29,1395	36,2954	41,2850
13	19,6189		28,0042	36,2388	38,3822
14	20,1980		26,7329	34,3455	37,3287
15	19,9483	22,8539	27,5238	33,1436	37,1002
16	19,8828	23,1756	27,8511	33,4211	37,0848
17	19,9751	21,6397	28,1958		38,2614
18	20,0091	21,9780	27,3211		38,5680
19	20,0874	21,8929	28,3091		38,5784
20	20,2390	21,5311	28,0253		38,2532
35°C					

**Таблица 6d: Общее содержание кислых вариантов при 35°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	3,3451	1,9119	2,1371	2,6751			
2	3,0845	1,7409	2,1877	2,5738			
3	2,6937	1,7811	2,0115	2,817			
4	3,1325	1,7456	1,8564	2,6004			
5	2,6578	1,6862	1,8678	2,1571			
6	3,1131	1,6476	1,9712	2,4162			
7	2,3214	1,9234	1,9473	2,6635			
8	2,6791	1,7659	2,0365	2,6529			
9	2,787	2,0011	2,0418	2,9355			
10	2,6818	1,8806	2,1212	3,3767			
11	2,6967	1,9252	1,9948	2,6989			
12	2,7351	1,6214	2,1261	2,7994			
13	3,1926	2,0156	2,1033	2,9484			
14	3,4443	1,6788	1,9227	2,5448			
15	3,1947		1,9428	2,6929	3,1079	3,1325	2,9299
16	2,6381		2,065	2,6577	2,9631	3,445	
17	3,5356		1,9919	2,673	3,0047		
18	2,7621		1,9022	2,6881	2,9610	2,9277	
19	2,7485		1,8684	2,4816	2,8435	3,0521	
20	3,3555		2,0048	2,8053	2,8764	3,0776	2,7815
5°C							

**Таблица 6e: Общее содержание основных вариантов при 5°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	3,3451	1,8877	2,1874
2	3,0845	1,8007	2,2426
3	2,6937	1,9116	2,3912

4	3,1325	1,7506	1,8685
5	2,6578	1,8572	1,9129
6	3,1131	1,7525	2,141
7	2,3214	2,1016	2,1524
8	2,6791	1,8722	2,3529
9	2,787	2,1082	2,4655
10	2,6818	1,9459	2,2071
11	2,6967	2,0282	2,4248
12	2,7351	1,7888	1,9481
13	3,1926	2,1603	2,2731
14	3,4443	1,9555	2,0979
15	3,1947		
16	2,6381		
17	3,5356		
18	2,7621		
19	2,7485		
20	3,3555		
15°C			

**Таблица 6f: Общее содержание основных вариантов при 15°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	3,3451	2,1780	2,2509	2,9159	4,0270
2	3,0845	2,0917	2,3400	2,8374	3,3111
3	2,6937	2,6700	2,5844	3,5295	4,6485
4	3,1325	2,1810	2,0992	2,3191	2,3240
5	2,6578	2,3041	2,0387	2,4048	2,5240
6	3,1131	2,0179	2,0788	2,3506	2,5235
7	2,3214	2,0627	2,2006	2,3642	2,4447
8	2,6791	2,7312	2,6554	3,3794	4,6305
9	2,7870	2,4663	2,7042	3,3523	4,8483
10	2,6818	2,3341	2,3473	2,9338	4,0142
11	2,6967	2,4365	2,8894	3,4223	4,7039
12	2,7351	1,9978	1,9852	2,5012	2,4613
13	3,1926	2,2395	2,5771	4,0130	4,3186
14	3,4443	2,1520	2,3623	3,3279	3,4054
15	3,1947	2,1382		3,2249	
16	2,6381	2,1640		3,1587	
17	3,5356	2,2406		3,2302	
18	2,7621	2,4264		3,2031	
19	2,7485	2,3206		3,1384	
20	3,3555	2,0242		3,1374	
25°C					

**Таблица 6g: Общее содержание основных вариантов при 25°C**

Состав №	T = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
----------	-------	----------	--------	--------	--------

1	3,3451		2,8763	2,9747	3,7945
2	3,0845		2,9467	2,9194	3,9027
3	2,6937		3,5987	3,9375	6,7727
4	3,1325		2,4168	2,2125	2,2048
5	2,6578		2,4927	2,1738	2,3656
6	3,1131		2,2760	2,2018	2,4743
7	2,3214		2,2646	2,2218	2,5156
8	2,6791		3,1804	3,9368	6,5822
9	2,7870		3,2393	3,8037	6,1695
10	2,6818		2,6593	3,0934	3,6478
11	2,6967		3,2522	3,7677	6,3701
12	2,7351		2,2461	2,0583	2,3000
13	3,1926		3,0722	3,6195	5,8076
14	3,4443		2,8641	2,7894	4,3173
15	3,1947	2,7260	2,8098	2,9680	4,3499
16	2,6381	2,7204	2,6916	3,0461	4,3123
17	3,5356	2,8277	2,7805		3,4812
18	2,7621	2,6751	2,8921		3,5449
19	2,7485	2,6097	3,0991		3,3305
20	3,3555	2,7887	2,7675		3,5798
35°C					

**Таблица 6g: Общее содержание основных вариантов при 35°C**

#### **Исследование состава А: результаты - КЭ-ДСН**

Процентные значения чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 7a-7d**.

Очевидное повышение чистоты наблюдается для Составов 15, 16, 19 и 20 от начальных условий до трех месяцев при 5°C, что может быть связано с вариабельностью между составами. Такие увеличения свидетельствуют о том, что изменения при 35°C могут быть замаскированы в некоторой степени такой же систематической вариабельностью. Тем не менее, не наблюдали значительных изменений при 5°C на протяжении 18 месяцев, и общие изменения после 3 месяцев при 35°C составили <3%. При высоких уровнях чистоты содержание как фрагментов, так и агрегатов было низким в ходе исследования.

Прогнозы изменения процентного значения чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях через 24 месяца хранения при 5°C имеют большую неопределенность по сравнению с тенденциями для входных переменных. Концентрация белка была единственным статистически значимым эффектом. Все прогнозы чистоты по всему исследуемому диапазону через 24 месяца при 5°C отличались на <1% от начального значения.

Процентные значения чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 7е-7h**.

Подобно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях систематическая вариабельность, по-видимому, играет некоторую роль в результатах с очевидным увеличением при 5°C и 25°C. Увеличения свидетельствуют о том, что изменения при 35°C могут быть замаскированы в некоторой степени такой же систематической вариабельностью. Тем не менее, не наблюдали значительных изменений при 5°C на протяжении 18 месяцев, а общее изменение после 3 месяцев при 35°C составило <2%, сходно с результатами КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях. Агрегаты не показали какой-либо тенденции в ходе исследования; однако количество фрагментов увеличивалось при 35°C соизмеримо со снижением чистоты. Среди входных переменных, влияющих на процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях, значимыми были только концентрация антитела и система упаковки. Самая высокая прогнозируемая чистота достигается при рН 5,5. Во всех случаях влияние входных переменных составляло <1,2% различий для 24-месячных прогнозов.

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	97,5507	98,3801	98,2813	97,8105			
2	97,0649	97,9730	98,1546	97,3604			
3	97,4520	97,3232	98,4907	98,1145			
4	97,8276	97,7769	97,6886	97,8431			
5	97,3942	98,1589	98,1053	98,2212			
6	97,6574	97,9765	98,2326	97,8587			
7	97,7581	97,1208	98,0067	97,8804			
8	97,4817	98,0293	98,1535	98,1867			
9	97,5403	98,0302	98,3630	98,1409			
10	97,1064	97,4358	97,0964	97,3349			
11	97,6548	97,3224	97,6726	97,7144			
12	97,1614	97,9483	97,8011	98,2771			
13	96,8327	97,5945	97,5611	98,0268			
14	97,1090	98,0629	98,2487	97,7208			
15	96,5847		98,3037	97,9695	97,8395	98,4964	98,4781
16	96,6236		98,2054	98,3130	97,8339	98,4941	
17	96,7342		98,0134	97,8475	97,8335		
18	97,2292		97,9314	98,2601	97,8416	98,7277	
19	97,4575		97,5617	98,1721	98,3135	98,6121	
20	96,8655		98,2118	98,3956	98,2908	98,3615	98,3379
5°C							

**Таблица 7а: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	97,5507	98,3820	98,1285
2	97,0649	98,1436	97,9645
3	97,4520	97,4879	97,4027
4	97,8276	96,9612	97,2842
5	97,3942	97,5050	97,5497
6	97,6574	98,1696	97,2563
7	97,7581	97,2690	97,3688
8	97,4817	97,3503	97,3382
9	97,5403	98,1889	97,7139
10	97,1064	97,3433	97,4570
11	97,6548	97,3961	97,3463
12	97,1614	97,8991	96,8943
13	96,8327	97,1631	97,9515
14	97,1090	97,9360	97,9554
15	96,5847		
16	96,6236		
17	96,7342		
18	97,2292		
19	97,4575		
20	96,8655		

**Таблица 7б: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 15°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	97,5507	97,7180	97,8983	97,3789	97,0024
2	97,0649	97,5295	97,7062	97,3984	96,7571
3	97,4520	97,0034	97,2020	97,6527	96,0575
4	97,8276	97,3606	96,0053	97,2650	96,6949
5	97,3942	96,5218	97,3548	97,1520	96,3050
6	97,6574	97,2236	97,3712	96,6710	97,1334
7	97,7581	97,4982	96,8666	96,9829	96,8200
8	97,4817	96,9037	97,0056	97,0508	96,4313
9	97,5403	97,5925	97,9648	97,2853	97,0312
10	97,1064	97,1357	97,4201	97,2028	97,0236
11	97,6548	97,4292	96,9086	97,6319	96,6932
12	97,1614	97,1620	97,7703	97,1905	96,7637
13	96,8327	97,2394	96,9971	97,0322	96,0957
14	97,1090	97,3834	97,8225	97,4674	97,0869
15	96,5847	97,3145		97,6546	
16	96,6236	97,1901		97,6555	
17	96,7342	97,5599		96,9369	
18	97,2292	97,1179		96,4945	
19	97,4575	97,0371		96,1859	
20	96,8655	96,9908		97,5514	

25°C

**Таблица 7с: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 25°C**

Состав №	T = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	97,5507	97,5507	96,9313	97,2870	96,1532
2	97,0649		97,4753	97,1694	96,0687
3	97,4520		97,2477	96,7304	94,4314
4	97,8276		96,7039	95,6662	95,9299
5	97,3942		96,9681	96,9821	95,0054
6	97,6574		97,1291	97,1258	96,1740
7	97,7581		96,9738	95,7715	95,6826
8	97,4817		96,5674	96,3917	95,4628
9	97,5403		96,7375	96,9175	95,4513
10	97,1064		96,7377	95,9065	95,6888
11	97,6548		96,8034	95,6240	94,9063
12	97,1614		96,8655	96,7924	95,9932
13	96,8327		95,9288	95,5828	95,0787
14	97,1090		96,8665	97,0749	96,0751
15	96,5847	97,7067	97,4548	96,9007	95,9292
16	96,6236	97,4524	97,6586	96,2392	96,0330
17	96,7342	97,5060	97,3783		95,6949
18	97,2292	97,1765	96,8734		95,8199
19	97,4575	97,0326	96,5486		96,1470
20	96,8655	97,6592	96,3710		95,6133
35°C					

**Таблица 7d: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 35°C**

5

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.
1	96,9039	96,8445	98,3621	98,2040			
2	97,2975	97,4588	98,5629	98,3824			
3	97,3447	96,9632	98,4322	98,2835			
4	96,5918	96,6834	98,0780	98,0484			
5	97,0705	97,0721	98,4007	98,4233			
6	96,6047	96,7245	98,1683	98,0190			
7	96,9997	96,5277	97,4261	97,6353			
8	97,3593	97,1098	98,3761	98,2971			
9	97,0338	96,9290	98,2217	98,2390			
10	96,9411	96,8050	98,0318	97,8740			
11	97,4093	97,0486	97,8660	98,0523			
12	97,0490	96,9274	98,2431	98,1285			
13	96,9942	96,6767	98,1622	98,0213			
14	97,3837	97,1616	98,1614	98,1674			

15	96,7366		98,2045	98,0093	97,9696	98,3218	98,2038
16	96,7732		97,9185	98,0947	97,7699	98,1218	
17	96,9295		98,0719	98,2230	97,9286		
18	96,4994		98,2993	98,2364	98,0584	98,1484	
19	96,6090		98,4547	98,2275	98,0079	98,1526	
20	96,7352		97,8862	97,7883	97,6347	98,3966	97,6906
5°C							

**Таблица 7е: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C**

Состав №	T = 0	2 мес.	3 мес.
1	96,9039	96,9712	97,9656
2	97,2975	96,9043	98,2914
3	97,3447	96,9133	98,1891
4	96,5918	96,6237	97,6884
5	97,0705	96,6024	98,4309
6	96,6047	96,4388	98,1833
7	96,9997	96,3301	97,9220
8	97,3593	97,2064	98,4813
9	97,0338	96,9656	98,0428
10	96,9411	96,9155	98,1686
11	97,4093	97,0499	97,8849
12	97,0490	96,8346	98,5873
13	96,9942	96,8063	98,2052
14	97,3837	97,1529	98,3782
15	96,7366		
16	96,7732		
17	96,9295		
18	96,4994		
19	96,6090		
20	96,7352		

**Таблица 7ф: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 15°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
1	96,9039	96,2471	96,4737	97,5694	95,5840
2	97,2975	96,4607	96,8826	97,8304	96,2792
3	97,3447	96,1175	96,8708	97,7204	96,0670
4	96,5918	95,3576	96,7694	97,3853	96,0533
5	97,0705	96,2991	96,4733	97,4408	96,4844
6	96,6047	95,7491	96,4820	97,2507	96,1573
7	96,9997	95,7407	95,9558	97,1083	95,5777
8	97,3593	96,3300	95,0148	97,4844	95,8544
9	97,0338	96,0932	96,3993	97,3921	95,5305



Состав №	T = 0	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
10	96,9411	95,7323	96,1893	97,2104	95,7931
11	97,4093	95,6305	95,6457	96,9553	95,0774
12	97,0490	96,2159	95,9127	97,5745	96,3215
13	96,9942	95,5777	95,9239	97,0908	95,2201
14	97,3837	95,7672	95,9141	97,6085	95,8315
15	96,7366	95,7577		97,3223	
16	96,7732	95,4891		97,2359	
17	96,9295	95,7314		97,5411	
18	96,4994	96,0733		97,7533	
19	96,6090	96,0170		97,7403	
20	96,7352	95,9756		97,6437	
25°C					

**Таблица 7g: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 25°C**

Состав №	T = 0	0,5 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	96,9039		95,4541	95,7214	95,9955
2	97,2975		96,6302	96,4868	96,4840
3	97,3447		96,1415	94,0588	95,1660
4	96,5918		95,5678	95,2637	95,7324
5	97,0705		95,8169	95,1633	95,8433
6	96,6047		95,7668	95,5797	95,9383
7	96,9997		95,3829	94,9754	95,0895
8	97,3593		96,0538	94,6394	95,0156
9	97,0338		95,9438	94,9243	94,7194
10	96,9411		96,0586	95,0894	95,5331
11	97,4093		95,8688	94,8264	94,1685
12	97,0490		95,9639	95,9096	96,3749
13	96,9942		95,6145	94,8611	94,9630
14	97,3837		95,6307	95,4842	96,0973
15	96,7366	96,7627	95,9200	95,0685	95,8148
16	96,7732	96,5548	95,6335	94,9967	95,6304
17	96,9295	96,6883	95,5187		95,5805
18	96,4994	95,0636	95,7580		95,8685
19	96,6090	95,8628	95,6329		95,6578
20	96,7352	96,6232	95,7850		95,2232
35°C					

**Таблица 7h: Процентное значение чистоты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 35°C**

5

**Исследование состава А: результаты - невидимые частицы**

а)            ИАС

Данные тестирования невидимых частиц НІАС при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 8а-8д**.

Большинство составов при 25°C на протяжении 3 месяцев имеют количество частиц ниже 5000, что находится в пределах допустимого диапазона для количества невидимых частиц в предварительно заполненном шприце. Составы № 4, 7, 10, 11 и 13 имеют значения, значительно превышающие это количество частиц. Эти составы представляют собой пять составов, которые имеют целевую концентрацию антитела 150 мг/мл. Следующим ближайшим составом с точки зрения количества частиц менее 2 мкм/мл является Состав № 16, который имеет концентрацию антитела 125 мг/мл. Состав № 4 имеет наибольшее число частиц, и самые высокие значения не являются полностью надежными, поскольку они превышают соответствующий установленным требованиям диапазон прибора. Количество невидимых частиц при концентрации антитела 150 мг/мл также выше, чем в других анализах при 5°C, но тенденция более выражена при 25°C. Примечательно, что Составы № 4, 7, 10, 11 и 13 по-прежнему соответствуют требованиям USP <788> к количеству частиц/контейнеру на протяжении всего исследования, за исключением 3-месячной временной точки при 35°C.

Состав №	T = 0	3 мес.	12 мес.	18 мес.
1	2066	1628		
2	1237	3309		
3	1289	2033		
4	15438	15563		
5	1285	2089		
6	1124	2898		
7	10346	15101		
8	2958	1631		
9	1655	959		
10	7644	7461		
11	8549	11140		
12	1903	2568		
13	9961	4161		
14	2402	1469		
15	1470	1096	1890	4269
16	3394	1815	951	
17	199	284		
18	182	826	3002	
19	215	683		
20	3545	3056	2779	8107
5°C				

**Таблица 8а: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно НІАС при 5°C**

Состав №	T = 0	3 мес.
1	2066	984
2	1237	2362
3	1289	1358
4	15438	20270
5	1285	1388
6	1124	5494
7	10346	8260
8	2958	2078
9	1655	1053
10	7644	11392
11	8549	7273
12	1903	2259
13	9961	9403
14	2402	1522
15	1470	
16	3394	
17	199	
18	182	
19	215	
20	3545	
5°C		

**Таблица 8b: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно ИАС при 15°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	3 мес.
1	2066	1448	1294
2	1237	3486	1708
3	1289	1834	1896
4	15438	32874	39721
5	1285	1856	1547
6	1124	4729	2015
7	10346	12181	7313
8	2958	1784	3614
9	1655	1371	3001
10	7644	6200	3307
11	8549	4977	11507
12	1903	5037	3280
13	9961	5323	16237
14	2402	2750	2461
15	1470	2919	1422
16	3394	3363	5602
17	199	332	403
18	182	335	227
19	215	490	1256

20	3545	3105	3743
25°C			

**Таблица 8с: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно НІАС при 25°C**

Состав №	T = 0	1 мес.	3 мес.
1	2066	1157	2880
2	1237	1317	2582
3	1289	2258	4423
4	15438	23054	43613
5	1285	2070	1992
6	1124	2604	4533
7	10346	8965	18476
8	2958	2911	8252
9	1655	1980	5162
10	7644	20558	34576
11	8549	9866	29565
12	1903	3500	3693
13	9961	20738	28594
14	2402	5691	1949
15	1470	2889	3740
16	3394	2492	4543
17	199	507	1581
18	182	514	1153
19	215	685	2205
20	3545	4855	8602
35°C			

**Таблица 8d: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно**

**5 НІАС при 25°C**

**b) MFI**

Данные тестирования невидимых частиц методом MFI при 5°C, 15°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 8е-8g**.

- 10 При сравнении результатов MFI с результатами НІАС наблюдали сходные тенденции. При 25°C самые высокие количества частиц во всех составах соответствуют количеству частиц при концентрации антитела 150 мг/мл. В отличие от результатов НІАС количество частиц для Состава № 16 было сравнимо с таковым для составов с более низкой концентрацией антитела. Состав № 4 снова показал самое высокое количество
- 15 частиц (почти на порядок выше, чем другие составы).

Состав №	T = 0	3 мес.	6 мес.	18 мес.
1	1316	4437		
2	5718	31942	9000	

3	8812	6348	11010	
4	151896	159322		
5	6748	4689	3116	
6	7006	16263		
7	80650	48541		
8	17001	5683	2526	
9	933	2386		
10	24888	26509		
11	29499	40247		
12	27221	11188		
13	38049	8242		
14	5480	2218		
15	1038	2035		64155
16	3158			
17	9250	1332		
18	5417	5500		
19	2737	2584		
20	1796	5164		3940
5°C				

**Таблица 8e: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно MFI при 5°C**

Состав №	T = 0	3 мес.	6 мес.
1	1316	2028	8496
2	5718	4630	11086
3	8812	12999	9110
4	151896	454681	805017
5	6748	9283	32884
6	7006	11535	10671
7	80650	30786	73491
8	17001	11595	17139
9	933	7622	9875
10	24888	8900	23889
11	29499	23468	
12	27221	16450	20885
13	38049	72204	41426
14	5480	4936	13277
15	1038	4995	
16	3158	5791	
17	9250	3649	
18	5417	4114	
19	2737	2866	
20	1796		
25°C			

**Таблица 8f: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно MFI**

5 при 25°C

Состав №	T = 0	3 мес.
1	1316	14816
2	5718	15479
3	8812	
4	151896	447247
5	6748	5677
6	7006	68495
7	80650	116643
8	17001	26143
9	933	19053
10	24888	371523
11	29499	98003
12	27221	12521
13	38049	119192
14	5480	5572
15	1038	12973
16	3158	12246
17	9250	
18	5417	
19	2737	
20	1796	
35°C		

**Таблица 8g: Количество частиц меньше или равных 2 мкм на мл согласно MFI при 35°C**

#### 5 **Исследование состава А: выводы**

Задача исследования состава А состояла в том, чтобы идентифицировать композицию состава, подходящую для введения пациентам-людям, и отследить устойчивость состава путем систематической оптимизации критических параметров состава в отношении свойств стабильности. В этом исследовании физическую и химическую стабильность оценивали как функции концентрации мирикизумаба, рН, NaCl и полисорбата 80. Несколько составов, как представляется, являются устойчивыми с точки зрения химической и физической стабильности во всей исследуемой области, при этом все прогнозируемые изменения на протяжении 24 месяцев при 5°C составляют <5%. Оптимальная стабильность согласно ЭХ ближе к рН 5,0 (хотя весь диапазон рН имел изменения <2% после 24 месяцев при 5°C). Результаты iCIEF показали, что оптимальная стабильность была достигнута между рН 5,5 и рН 6,0. Другие методы не показали четких тенденций для рН. Учитывая эти прогнозы, рН 5,5 считается оптимальным рН, поскольку он уравнивает наблюдения из обоих соответствующих анализов. Увеличение концентрации белка не привело к снижению процентного содержания мономера согласно

ЭХ и более низкой чистоте согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях, но различия между 20 и 150 мг/мл составили <1%. Не наблюдали существенных тенденций в отношении изменений концентраций NaCl или полисорбата 80. Также не наблюдали существенного влияния типов систем упаковки в этом исследовании. Количества невидимых частиц были выше в составах, в которых целевая концентрация мирикизумаба составила 150 мг/мл. Проводятся дополнительные исследования, чтобы лучше понять причины этого наблюдения. На основании результатов, описанных в настоящей заявке, предпочтительный состав содержит 10 мМ цитратный буфер, 150 мМ NaCl, 0,03% масс./об. полисорбата 80 (0,05% масс./об. во флаконах для ВВ введения) при рН 5,5. Для внутривенного введения из флаконов предпочтительная концентрация полисорбата 80 составляет 0,05% масс./об.

### **Пример 3: Исследование состава В**

#### **Задача**

Было высказано предположение, что присутствие хлорида натрия и/или цитрата может увеличить вероятность дискомфорта в месте инъекции. Задачей исследования состава В является идентификация альтернативного состава мирикизумаба, который с высокой вероятностью обеспечит хорошую переносимость инъекций. В дополнение к уменьшению воспринимаемой боли при инъекции другие задачи исследования включают: соответствие стандартным критериям биоэквивалентности по сравнению с предпочтительным составом, идентифицированным в исследовании состава А, и поддержание и/или минимальное нарушение стабильности, технологических характеристик и характеристик доставки, обеспечиваемых предпочтительным составом.

#### **Исследование состава В: Дизайн исследования и приготовление фармацевтических составов антитела к IL-23p19**

Часть I исследования включала дизайн и оценку ряда составов, показанных в Таблице 9а.

<b>Состав №</b>	<b>Антитело (мг/мл)</b>	<b>Буфер</b>	<b>Вспомогательные вещества</b>	<b>Поверхностно-активное вещество</b>	<b>рН<sup>1</sup></b>
1	125	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	0,03% масс./об. PS80	5,5
21	125	5 мМ цитрата	5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,5
22	125	5 мМ гистидина	5% масс./об.	0,03% масс./об.	5,6

Состав №	Антитело (мг/мл)	Буфер	Вспомогательные вещества	Поверхностно-активное вещество	pH <sup>1</sup>
			маннита	PS80	
23	125	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,9
24	125	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	6,2
25	125	10 мМ гистидина	37,5 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,5
26	125	10 мМ гистидина	75 мМ NaCl 3,3% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,5
27	125	5 мМ гистидина	9% масс./об. сахарозы	0,03% масс./об. PS80	5,6
28	125	5 мМ гистидина	9% масс./об. трегалозы	0,03% масс./об. PS80	5,6
29	125	самобуферизованный	5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,4

1 Усредненные измеренные значения во всех условиях исследования стабильности

**Таблица 9а: Составы, оцененные в части А исследования состава В**

5 За исключением состава 1 (который является предпочтительным составом из исследования состава А), образцы готовили путем замены буфера партии лекарственного вещества EL01685-056-F-Fill (С1 демо #2) матриксами (без полисорбата 80), перечисленными в **Таблице 9**. Образцы с замененным буфером концентрировали и/или  
10 разбавляли буфером до концентрации мирикизумаба 125 мг/мл и добавляли известное количество полисорбата 80 (PS80) до конечной концентрации 0,03% масс./об. Затем составы стерильно фильтровали, вносили в шприц объемом 2,25 мл и вставляли соответствующий поршень. Образцы готового лекарственного продукта хранили и извлекали из камер, как указано в **Таблице 9б**.



Температура (°C)	Время (недели)					
	0	2	4	8	13	26
5	X		X		X	X
25			X	X	X	
40		X	X	X		

**Таблица 9b: Временные точки и температурные условия части А**

Результаты оценки составов, показанных в **Таблице 9а**, привели к разработке и оценке дополнительных составов, показанных в **Таблице 10а** (Часть II исследования).

Состав №	Антитело (мг/мл)	Буфер	Вспомогательные вещества	Поверхностно-активное вещество	pH <sup>1</sup>
1	125	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	0,03% масс./об. PS80	5,5
30	125	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,9
31	125	самобуферизованный	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,3
32	125	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,2
33	125	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	6,3
34	125	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,6
35	125	самобуферизованный	150 мМ NaCl	0,03% масс./об. PS80	5,5
36	125	самобуферизованный	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	6,0

<sup>1</sup> Усредненные измеренные значения во всех условиях исследования

5 стабильности

**Таблица 10а: Составы, оцененные в части В исследования состава В**

За исключением состава 1 (который является предпочтительным составом из исследования состава А), образцы готовили путем обмена буфера (сначала против 0,3 М NaCl) партии лекарственного вещества EL01685-056-F-Fill (С1 демо #2) против 0,3 М NaCl, а затем буфер дополнительно заменяли матриксами (без полисорбата 80), перечисленными в **Таблице 10а**. Этот подход с двухэтапным диализом использовали для ограничения количества остаточного цитрата в образцах готового лекарственного продукта. Образцы с замененным буфером концентрировали и/или разбавляли буфером до концентрации мирикизумаба 125 мг/мл и добавляли известное количество PS80 до конечной концентрации 0,03% масс./об. Затем составы стерильно фильтровали, вносили в шприц объемом 2,25 мл и вставляли соответствующий поршень. Образцы готового лекарственного продукта хранили и извлекали из камер, как указано в **Таблице 10b**.

Температура (°C)	Время (недели)					
	0	2	4 <sup>1</sup>	8	13	26
5 <sup>3</sup>	X			X	X	X
25			X	X	X <sup>2</sup>	
35		X	X	X		

1 Состав 34 представили на неделе 5.

2 Состав 35 и Состав 36 представили на неделе 14.

15 3 Состав 35 и Состав 36 представили только на неделях 0 и 4 (для этих составов данные за неделю 4 не будут представлены).

**Таблица 10b: Временные точки и температурные условия части В**

20 Результаты оценки составов, показанных в **Таблице 9а** и **Таблице 10а**, привели к разработке и оценке дополнительных составов, показанных в **Таблице 11а** (Часть III исследования).

Состав №	Антитело (мг/мл)	Буфер	Вспомогательные вещества	Поверхностно-активное вещество	pH <sup>1</sup>	Партия лекарственного вещества
1	125	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	0,03%	5,5	EL01685-056-

				масс./об. PS80		F-Fill
37	125	самобуферизованный	75 мМ NaCl, 2,5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,5	EL19481-008- F-Fill
38	125	самобуферизованный	75 мМ NaCl, 2,5% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,4	EL01685-056- F-Fill
39	125	5 мМ гистидина	30 мМ NaCl, 3,9% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,3	EL19481-007- F-Fill
40	125	5 мМ гистидина	50 мМ NaCl, 3,3% масс./об. маннита	0,03% масс./об. PS80	5,4	EL19481-007- F-Fill

1 Усредненные измеренные значения во всех условиях исследования стабильности

**Таблица 11а: Составы, оцененные в части С исследования состава В**

За исключением состава 1 (который является предпочтительным составом из  
5 исследованием состава А), образцы готовили путем замены буфера или разбавления  
лекарственного вещества матриксами (без полисорбата 80), перечисленными в **Таблице  
11а**. Состав 38 сначала диализировали против 0,3 М NaCl. Образцы концентрировали  
и/или разбавляли буфером до концентрации мирикизумаба 125 мг/мл и добавляли  
известное количество PS80 до конечной концентрации 0,03% масс./об. Затем составы  
10 стерильно фильтровали, вносили в шприц объемом 2,25 мл и вставляли соответствующий  
поршень. Образцы готового лекарственного продукта хранили и извлекали из камер, как  
указано в **Таблице 11б**.

Температура (°C)	Время (недели)					
	0	2	4	8	12	26
5	X		X		X	X
25			X	X	X	
35		X <sup>1</sup>	X	X		

1 Состав 39 не был представлен на неделе 2.

**Таблица 11b: Временные точки и температурные условия части С**

**Исследование состава В: результаты части I - чистота**

- 5 Как ЭХ, так и оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры снижение чистоты мирикизумаба. Характеристики всех тестируемых составов были сравнимы и лучше, чем Состава 1. Матриксy, не содержащие гистидина (Составы 1, 21 и 29), проявили наибольшее снижение чистоты в ходе исследования стабильности. Скорости деградации чистоты мономера согласно ЭХ при 25°C и 40°C показаны в
- 10 **Таблице 12.** Матриксy, не содержащие гистидина (Составы 1, 21 и 29), проявили самые высокие скорости деградации в условиях 25°C и 40°C. Составы 23 и 24 не сохраняли растворимость в условиях охлаждения.

Соста в №	Буфер	Вспомогательны е вещества	p Н	Скорость деградации , 40°C (%/неделю)	R- квадрат , 40°C	Скорость деградации , 25°C (%/неделю)	R- квадрат , 25°C
1	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	5,5	-0,3157	0,9980	-0,0370	0,9754
21	5 мМ цитрата	5% масс./об. маннита	5,5	-0,2774	0,9952	-0,0286	0,9671
22	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	5,6	-0,2005	0,9980	-0,0219	0,9478
23	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	5,9	-0,1887	0,9991	-0,0261	0,9212
24	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	6,2	-0,1911	0,9993	-0,0275	0,8678
25	10 мМ гистидина	37,5 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,5	-0,2299	0,9969	-0,0185	0,9527
26	10 мМ гистидина	75 мМ NaCl 3,3%	5,5	-0,2517	0,9900	-0,0231	0,9933

		масс./об. маннита					
27	5 мМ гистидина	9% масс./об. сахарозы	5,6	-0,2160	0,9933	-0,0197	0,8909
28	5 мМ гистидина	9% масс./об. трегалозы	5,6	-0,2124	0,9977	-0,0201	0,9550
29	самобуферизованный	5% масс./об. маннита	5,4	-0,3056	0,9934	-0,0390	0,9120

**Таблица 12. Скорость деградации чистоты мономера согласно ЭХ при повышенной температуре**

(Данные аппроксимировали с использованием простой линейной регрессии для определения скорости деградации)

5

### Исследование состава В: результаты части I - агрегаты

Данные ЭХ показали зависящее от времени и температуры увеличение содержания агрегатов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы и лучше, чем Состав 1. Матриксy, не содержащие гистидина (Составы 1, 21 и 29), проявили наибольшее увеличение содержания агрегатов в ходе исследования стабильности. Скорости образования агрегатов согласно ЭХ при 25°C и 40°C показаны в **Таблице 13**. Матриксy, не содержащие гистидина (Составы 1, 21 и 29), проявили самые высокие скорости деградации в условиях 25°C и 40°C.

10

Состав №	Буфер	Вспомогательные вещества	pH	Скорость образования, 40°C (%/неделю)	R-квадрат, 40°C	Скорость образования, 25°C (%/неделю)	R-квадрат, 25°C
1	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	5,5	0,2464	0,9864	0,0322	0,9901
21	5 мМ цитрата	5% масс./об. маннита	5,5	0,2249	0,9936	0,0255	0,9980
22	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	5,6	0,1654	0,9907	0,0191	0,9673
23	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	5,9	0,1609	0,9968	0,0232	0,9631
24	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	6,2	0,1683	0,9991	0,0238	0,9178
25	10 мМ гистидина	37,5 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,5	0,1756	0,9812	0,0153	0,9388
26	10 мМ гистидина	75 мМ NaCl 3,3%	5,5	0,1899	0,9825	0,0188	0,9559

		масс./об. маннита					
27	5 мМ гистидина	9% масс./об. сахарозы	5,6	0,1776	0,9824	0,0164	0,9791
28	5 мМ гистидина	9% масс./об. трегалозы	5,6	0,1726	0,9900	0,0163	0,9966
29	самобуферизованный	5% масс./об. маннита	5,4	0,2628	0,9972	0,0351	0,9531

**Таблица 13: Скорости образования агрегатов согласно ЭХ при повышенной температуре**

### Исследование состава В: результаты части I – фрагменты

- 5 Значения для фрагментов согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях показаны в **Таблице 14а**, и значения для фрагментов согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях показаны в **Таблице 14б**. Оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры увеличение содержания фрагментов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы и лучше, чем Состав 1.

10

Состав №	Темп.	5°C			25°C			40°C		
		Т = 0	4 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.
1	0,31	0,33	0,26	0,50	0,42	0,46	0,89	1,52	2,39	4,10
21	0,37	0,25	0,33	0,44	0,39	0,53	0,88	1,28	2,22	3,89
22	0,25	0,24	0,25	0,32	0,65	0,43	0,88	1,12	2,07	3,50
23	0,31	0,21	0,32	0,43	0,65	0,68	0,88	1,12	1,78	3,35
24	0,34	0,38			0,63	0,59	0,85	1,11	1,74	3,55
25	0,32	0,26	0,26	0,67	0,63	0,55	0,71	1,23	2,36	3,94
26	0,35	0,31	0,26	0,44	0,60	0,51	0,77	1,27	2,25	3,68
27	0,37	0,20	0,29	0,49	0,55	0,71	0,90	1,08	1,99	3,28
28	0,35	0,22	0,33	0,43	0,63	0,50	1,02	1,18	2,12	3,49
29	0,49	0,20	0,33	0,43	0,60	0,57	0,72	1,18	2,13	3,61

**Таблица 14а: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 40°C**

Состав №	Темп.	5°C			25°C			40°C		
		Т = 0	4	13	26	4	8	13	2	4

		нед.	нед.	нед.	нед.	нед.	нед.	нед.	нед.	нед.
1	1,26	1,31	1,10	1,31	1,48	1,51	1,83	2,40	3,65	4,50
21	1,32	1,26	1,14	1,27	1,64	1,44	1,84	2,37	5,45	4,09
22	1,41	1,31	1,06	1,14	2,02	1,49	1,71	2,34	3,37	3,85
23	1,31	1,31	1,03	1,25	1,90	1,48	1,67	2,20	3,05	3,68
24	1,32	1,41			1,50	1,40	1,62	2,24	3,33	3,86
25	1,30	1,34	1,08	1,25	1,77	1,51	1,74	2,31	3,19	3,96
26	1,25	1,34	1,06	1,20	1,54	1,55	1,66	2,28	3,67	3,64
27	1,30	1,40	1,13	1,45	1,56	1,42	1,73	2,21	3,77	3,93
28	1,19	1,62	1,10	1,25	1,58	1,54	1,79	2,24	3,70	4,02
29	1,38	1,35	1,08	1,24	1,79	1,64	1,80	2,55	3,96	5,02

**Таблица 14b: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 40°C**

**Исследование состава В: результаты части I – варианты, отличающиеся зарядами**

Скорости деградации основных пиков согласно icIEF при 25°C и 40°C показаны в **Таблице 15**. Метод icIEF показал зависящее от времени и температуры снижение основного пика варианта мирикизумаба, отличающегося зарядом. Это было в значительной степени связано с образованием кислых вариантов. Небольшое (~<2%) увеличение содержания основных вариантов наблюдали через 8 недель при 40°C. Характеристики всех составов были сравнимы с Составом 1. Составы 1, 25 и 26, содержащие хлорид натрия, как представляется, обеспечивают благоприятное замедление образования вариантов, отличающихся зарядом.

Состав №	Буфер	Вспомогательные вещества	pH	Скорость деградации, 40°C (%/неделю)	R-квadrat, 40°C	Скорость деградации, 25°C (%/неделю)	R-квadrat, 25°C
1	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	5,5	-3,4663	0,9952	-0,5270	0,9851
21	5 мМ цитрата	5% масс./об. маннита	5,5	-3,9506	0,9996	-0,5156	0,9953
22	5 мМ гистидина	5% масс./об.	5,5	-3,7945	0,9995	-0,5915	0,9551

		маннита	6				
23	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	5, 9	-4,1399	0,9996	-0,6522	0,9970
24	5 мМ гистидина	5% масс./об. маннита	6, 2	-4,1803	1,0000	-0,6558	0,9729
25	10 мМ гистидина	37,5 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5, 5	-3,7592	0,9966	-0,7196	0,9860
26	10 мМ гистидина	75 мМ NaCl 3,3% масс./об. маннита	5, 5	-3,6310	0,9983	-0,5482	0,9987
27	5 мМ гистидина	9% масс./об. сахарозы	5, 6	-4,1677	0,9952	-0,6874	0,9866
28	5 мМ гистидина	9% масс./об. трегалозы	5, 6	-3,8439	0,9976	-0,6724	0,9742
29	самобуферизова нный	5% масс./об. маннита	5, 4	-3,7028	0,9962	-0,6380	0,9664

**Таблица 15: Скорости деградации основных пиков согласно icIEF при повышенной температуре**

(Данные аппроксимировали с использованием простой линейной регрессии для определения скорости деградации)

5

#### **Исследование состава В: результаты части I - невидимые частицы**

Данные по невидимым частицам выявили, что количество частиц  $\geq 2$  мкм при 5°C оставалось на уровне ~5000 частиц/мл на протяжении шести месяцев, за исключением Составов 23 и 24, оба из которых проявляли проблемы с растворимостью при охлаждении. Образцы, хранившиеся при 25°C и, в частности, при 40°C, постоянно образовывали намного больше частиц. Некоторые составы, хранившиеся при повышенных температурах, также показали тенденцию к увеличению количества частиц с увеличением времени хранения.

#### **Исследование состава В: результаты части I – вязкость и усилие трения скольжения**

Вязкость является важной характеристикой состава лекарственного средства, когда лекарственный продукт доставляется с помощью системы доставки с использованием



усовершенствованного предварительно заполненного шприца (ePFS) или автоинъектора (AI). Таким образом, вязкость должна быть достаточно низкой, чтобы гарантировать, что устройство AI может обеспечить полную доставку дозы, а в случае ePFS ручное выталкивание не является слишком сложным. Вязкость (при 15°C и 20°C) составов, 5  
приготовленных для исследования состава В - часть I, показана в **Таблице 16**. Концентрация мирикизумаба в образцах является постоянной (~125 мг/мл). Составы 21-24 и 27-29 имеют значительно более высокую вязкость по сравнению с Составом 1. Составы 25 и 26, которые содержат NaCl и имеют более низкий pH, имеют вязкость, которая лишь незначительно выше, чем у Состава 1.

Состав №	Буфер	Вспомогательные вещества	pH	Вязкость (сП)	
				15°C	20°C
1	10 mM цитрата	150 mM NaCl	5,5	8,2	6,4
21	5 mM цитрата	5% масс./об. маннита	5,5	15,4	11,7
22	5 mM гистидина	5% масс./об. маннита	5,6	15,6	11,9
23	5 mM гистидина	5% масс./об. маннита	5,9	17,5	13,3
24	5 mM гистидина	5% масс./об. маннита	6,2	18,1	13,7
25	10 mM гистидина	37,5 mM NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,5	10,4	8,1
26	10 mM гистидина	75 mM NaCl 3,3% масс./об. маннита	5,5	9,5	7,5
27	5 mM гистидина	9% масс./об. сахарозы	5,6	17,2	13,1
28	5 mM гистидина	9% масс./об. трегалозы	5,6	18,1	13,7
29	самобуферизованный	5% масс./об. маннита	5,4	14,1	10,9

10 **Таблица 16: Вязкость**

Усилие трения скольжения представляет собой еще один параметр, который помогает различать составы. **Фигура 2** иллюстрирует, что составы из части В исследования составов демонстрируют два разных профиля усилия трения скольжения: 15  
те, которые не меняются в ускоренных исследованиях стабильности, и те, которые меняются. Удаление ионных соединений, таких как NaCl, из состава приводит к увеличению усилия трения скольжения. Это изменение в условиях ускоренного исследования окончательно проявилось при 5°C при длительном хранении. Возможно, это связано с постепенной потерей силиконового масла на цилиндре шприца. Включение

ионных соединений уменьшает потерю силиконового масла и дает составы, которые поддерживают постоянное усилие трения скольжения.

Принимая во внимание значительно более высокую вязкость Составов 21-24 и 27-29 и влияние на усилие трения скольжения шприца, замена цитратного буфера и вспомогательных веществ, таких как NaCl, для уменьшения боли в месте инъекции должна быть сбалансирована с последствиями для вязкости и усилия трения скольжения. Соответственно, дополнительные составы разрабатывали и оценивали в исследовании состава В: Часть II.

### Исследование состава В: результаты части II - чистота

Значения чистоты мономера согласно ЭХ, КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях и КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в Таблицах 17а-17с. ЭХ и оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры снижение чистоты мирикизумаба. Характеристики всех тестируемых составов были сравнимы и лучше, чем Состав 1. Составы 30, 32 и 34 проявили наименьшее снижение чистоты при повышенных температурах в ходе исследования стабильности.

Состав №	Темп. Т = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	98,49		98,36	98,46	98,25	98,28	98,05	98,04	98,15	97,86	97,22
30	98,43		98,29			98,22	98,07	98,07	98,18	97,93	97,47
31	98,46		98,36	98,48	98,23	98,15	98,03	98,03	98,14	97,72	97,20
32	98,66		98,65	98,78	98,57	98,54	98,41	98,39	98,49	98,13	97,61
33	98,25					97,90			97,87	97,66	
34	98,39		98,62	98,30	98,34	98,23	98,43	98,02	98,21	97,87	97,87
35	98,41	98,19				98,04	97,97	97,86	98,02	97,60	97,22
36	98,37	98,06				97,82	97,70	97,57	97,81	97,44	97,05

Таблица 17а: Чистота мономера согласно ЭХ при 5°C, 25°C и 35°C

Состав №	Темп. Т = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	98,74		98,83	98,80	98,82	98,52	98,20	98,19	98,40	97,79	96,83
30	98,86		98,84			98,64	98,29	98,06	98,49	97,91	97,24

31	99,02		98,92	98,77	98,82	98,49	98,21	98,17	98,51	97,86	97,35
32	98,78		99,13	98,66	98,81	98,47	98,34	98,05	98,48	97,72	97,23
33	98,77					98,42			98,51	97,66	
34	99,12		99,07	98,87	98,55	98,58	98,40	98,28	98,13	97,63	97,23
35	98,62	98,79				98,67	98,36	97,96	98,35	97,76	96,89
36	98,58	98,91				98,42	98,32	98,09	98,13	97,61	97,02

**Таблица 17b: Чистота мономера согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп. Т = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	98,59		98,37	98,10	98,03	97,81	97,64	97,16	97,17	96,57	95,78
30	98,58		98,26			97,75	97,56	97,26	97,25	96,88	96,42
31	98,51		98,29	98,05	98,00	97,78	97,58	97,01	97,12	96,72	95,65
32	98,44		98,48	98,24	98,15	97,93	97,81	97,28	97,39	96,86	96,20
33	98,24					97,53			96,93	96,55	
34	98,34		98,22	98,43	98,38	97,93	97,23	97,59	97,56	96,86	95,93
35	97,91	98,33				97,94	97,70	96,96	97,62	97,12	95,60
36	97,87	98,09				97,59	97,43	96,51	97,44	96,81	95,43

**Таблица 17с: Чистота мономера согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

5

### Исследование состава В: Результаты части II - агрегаты

Значения общего содержания агрегатов согласно ЭХ для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 18**. Данные ЭХ показали зависящее от времени и температуры увеличение содержания агрегатов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы с Составом 1. Составы 30, 32 и 34 проявили наименьшее увеличение содержания агрегатов в ходе исследования стабильности.

10

Состав №	Темп. Т = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	1,51		1,64	1,54	1,71	1,67	1,89	1,88	1,78	1,98	2,57
30	1,57		1,71			1,73	1,91	1,91	1,78	1,95	2,33

31	1,54		1,64	1,52	1,69	1,68	1,91	1,89	1,79	2,01	2,57
32	1,34		1,35	1,22	1,37	1,34	1,53	1,50	1,43	1,62	2,09
33	1,75					2,04			2,10	2,28	
34	1,59		1,38	1,62	1,60	1,67	1,47	1,86	1,66	1,93	1,82
35	1,50	1,72				1,85	1,99	2,07	1,85	2,21	2,63
36	1,55	1,85				2,12	2,28	2,39	2,17	2,50	2,91

**Таблица 18: Общее содержание агрегатов согласно ЭХ при 5°C, 25°C и 35°C**

### Исследование состава В: результаты части II - фрагменты

5 Значения для фрагментов согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях и КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 19а** и **19б**. Оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры увеличение содержания фрагментов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы и лучше, чем Состава 1.

Состав №	Темп.	5°C				25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.
1	0,20		0,31	0,39	0,42	0,59	0,93	0,86	0,79	1,38	2,20
30	0,26		0,18			0,51	0,79	0,84	0,57	1,17	1,59
31	0,19		0,18	0,41	0,43	0,64	0,84	0,89	0,72	1,20	1,78
32	0,29		0,17	0,45	0,49	0,64	0,86	0,97	0,79	1,39	1,93
33	0,35					0,63			0,55	1,19	
34	0,19		0,26	0,45	0,78	0,51	0,80	0,93	0,98	1,39	1,86
35	0,50	0,35				0,50	0,85	0,94	0,92	1,33	2,04
36	0,52	0,31				0,54	0,77	0,78	0,82	1,18	2,05

10 **Таблица 19а: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп.	5°C				25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.
1	1,10		1,19	1,39	1,48	1,63	1,74	2,05	2,05	2,56	3,28
30	1,00		1,17			1,53	1,72	1,82	1,98	2,20	2,58

31	1,11		1,25	1,46	1,47	1,62	1,72	2,14	2,20	2,45	3,38
32	1,27		1,21	1,38	1,48	1,62	1,71	2,14	2,13	2,53	3,10
33	1,18					1,53			2,08	2,20	
34	1,30		1,34	1,22	1,22	1,54	1,84	1,84	1,82	2,43	3,03
35	1,59	1,13				1,38	1,71	2,12	1,71	2,06	3,25
36	1,44	1,16				1,41	1,64	2,07	1,57	1,95	2,96

**Таблица 19b: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

**Исследование состава В: результаты части II — варианты, отличающиеся зарядами**

Значения основных пиков вариантов, отличающихся зарядами, согласно icIEF для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 20a**. Значения общего содержания кислых вариантов для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 20b**. Значения общего содержания основных вариантов для Составов 1 и 30-36 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 20c**.

Метод icIEF показал зависящее от времени и температуры снижение основного пика варианта мирикизумаба, отличающегося зарядом. Это было в значительной степени связано с образованием кислых вариантов. Небольшое (~<2%) увеличение содержания основных вариантов наблюдали через 8 недель при 35°C. Характеристики всех составов были сравнимы с Составом 1.

Состав №	Темп. Т = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	74,53		76,96	77,54	76,64	74,09	72,90	71,71	72,53	67,30	60,15
30	75,32		76,28			74,10	72,57	71,67	72,20	66,31	58,65
31	74,59		77,08	77,40	76,93	74,20	71,70	72,19	73,94	66,67	60,44
32	75,71		77,65	78,37	77,86	73,90	71,12	71,26	73,12	67,46	60,52
33	74,51					73,55			71,32	65,08	
34	77,29		73,28	76,31	74,13	72,40	71,84	70,92	71,52	64,76	59,85
35	75,77	75,66				74,25	73,62	73,12	71,86	68,53	62,29
36	75,57	75,53				73,93	71,87	71,32	70,91	66,89	59,73

**Таблица 20a: Основной пик согласно icIEF при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп. T = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	22,47		21,39	20,76	21,95	23,12	24,90	25,81	25,08	29,06	36,68
30	21,75		22,13			23,25	25,31	26,09	25,63	30,18	38,93
31	22,47		21,17	20,91	21,55	22,77	25,72	25,17	23,64	28,94	35,97
32	21,61		20,71	20,11	20,57	23,00	25,74	25,80	24,21	28,21	35,66
33	22,58					24,14			26,54	32,28	
34	21,56		23,72	22,20	23,77	24,89	25,37	26,54	25,09	31,90	36,51
35	21,75	22,02				23,04	24,40	24,71	25,08	27,55	34,73
36	21,82	22,18				23,59	26,25	26,77	26,61	29,92	38,10

**Таблица 20b: Общее содержание кислых вариантов при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп. T = 0	5°C				25°C			35°C		
		4 нед.	8 нед.	13 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	13 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	3,01		1,65	1,70	1,42	2,80	2,20	2,47	2,39	3,65	3,17
30	2,93		1,58			2,65	2,12	2,24	2,17	3,51	2,42
31	2,94		1,75	1,69	1,52	3,03	2,59	2,64	2,42	4,40	3,59
32	2,68		1,63	1,52	1,57	3,10	3,14	2,94	2,66	4,33	3,82
33	2,91					2,31			2,13	2,64	
34	1,15		3,00	1,49	2,09	2,71	2,79	2,54	3,39	3,34	3,63
35	2,47	2,33				2,71	1,98	2,17	3,06	3,92	2,98
36	2,61	2,29				2,48	1,88	1,91	2,48	3,19	2,16

**Таблица 20b: Общее содержание основных вариантов при 5°C, 25°C и 35°C**

## 5 Исследование состава В: результаты части II – вязкость

Вязкость (при 15°C и 20°C) составов, приготовленных для исследования состава В - часть II, показана в **Таблице 21**. Концентрация мирикизумаба в образцах является примерно постоянной (~125 мг/мл). В части I исследования состава В наблюдали и подтвердили в этом исследовании, что удаление или снижение концентрации NaCl приводит к увеличению вязкости. Данные в **Таблице 21** иллюстрируют, что снижение pH может уменьшить вязкость.

Состав №	Буфер	Вспомогательные вещества	рН	Вязкость (сП)	
				15°C	20°C
1	10 мМ цитрата	150 мМ NaCl	5,4	8,3	6,5
30	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,9	12,6	9,6
31	самобуферизованный	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,3	11,3	8,6
32	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,2	9,9	7,6
33	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	6,3	НТ	НТ
34	5 мМ гистидина	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	5,6	11,1	8,5
35	самобуферизованный	150 мМ NaCl	5,5	7,2	5,8
36	самобуферизованный	25 мМ NaCl 4,1% масс./об. маннита	6,0	12,1	9,7

Таблица 21: Вязкость

Оценивали данные из частей I и II исследования состава В и предпочтительные составы разрабатывали и оценивали в части III исследовании состава В.

5

### Исследование состава В: результаты части III - чистота

Значения чистоты мономера согласно ЭХ, КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях и КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в Таблицах 22а-22с. ЭХ и оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры снижение чистоты мириказумаба. Характеристики всех тестируемых составов были сравнимы и лучше, чем Состава 1.

10

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
	T = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.	8 нед.
1	98,80	98,81	98,83	98,78	98,57	98,49	98,28	98,47	98,18	97,63
37	99,17	99,07	99,07	99,05	98,82	98,72	98,61	98,71	98,44	97,89
38	98,63	98,57	98,57	98,55	98,35	98,27	98,04	98,25	97,96	97,36

39	98,51	98,43	98,34	98,51	98,29	98,16	98,06		97,89	97,44
40	99,31	99,24	99,30	99,19	99,04	98,69	98,64	98,86	98,47	98,05

**Таблица 22а: Чистота мономера согласно ЭХ при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		Т = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	98,79	98,66	98,62	98,92	98,41	98,53	98,14	98,34	97,28	97,19
37	98,46	98,72	98,77	99,07	98,72	98,51	98,13	98,52	98,10	97,52
38	98,90	98,92	98,73	98,80	98,37	98,50	97,94	98,46	98,00	97,50
39	99,10	98,64	98,67	98,98	98,64	98,31	98,21		98,03	97,05
40	98,75	98,82	98,99	98,90	98,71	98,69	97,91	98,30	98,12	97,51

**Таблица 22б: Чистота мономера согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

5

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		Т = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	98,12	98,48	97,04	98,22	98,17	97,41	97,12	97,54	97,26	95,59
37	98,24	98,53	98,09	98,27	98,22	97,43	97,25	97,51	97,48	95,80
38	97,86	98,50	98,00	98,09	98,13	97,35	97,02	97,53	97,27	95,40
39	98,39	98,19	98,11	98,36	97,77	97,43	97,04		97,06	96,12
40	98,49	98,29	97,89	98,29	97,84	97,50		97,96	96,94	95,84

**Таблица 22с: Чистота мономера согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях при 5°C, 25°C и 35°C**

### Исследование состава В: результаты части III - агрегаты

10 Значения общего содержания агрегатов согласно ЭХ для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 23**. Методом ЭХ показано зависящее от времени и температуры увеличение содержания агрегатов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы с Составом 1.

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		Т = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.



1	1,17	1,19	1,17	1,22	1,36	1,46	1,62	1,46	1,69	2,17
37	0,83	0,92	0,93	0,95	1,09	1,19	1,31	1,22	1,46	1,88
38	1,37	1,42	1,40	1,45	1,58	1,66	1,86	1,67	1,92	2,37
39	1,49	1,55	1,60	1,49	1,61	1,76	1,86		1,90	2,33
40	0,69	0,76	0,70	0,81	0,92	1,17	1,20	1,05	1,32	1,80

**Таблица 23: Общее содержание агрегатов согласно ЭХ при 5°C, 25°C и 35°C**

### Исследование состава В: результаты части III - фрагменты

Значения для фрагментов согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях и КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблицах 24а** и **24б**. Оба метода КЭ-ДСН показали зависящее от времени и температуры увеличение содержания фрагментов мирикизумаба. Характеристики всех составов были сравнимы и лучше, чем Состава 1.

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	0,41	0,57	0,47	0,33	0,74	0,62	0,96	0,76	1,68	1,98
37	0,67	0,57	0,48	0,23	0,51	0,62	0,97	0,63	1,03	1,53
38	0,42	0,40	0,61	0,35	0,69	0,70	0,99	0,70	1,11	1,67
39	0,23	0,50	0,52	0,27	0,53	0,93	1,02		1,15	2,00
40	0,59	0,35	0,26	0,27	0,45	0,44	1,13	0,76	0,94	1,60

**Таблица 24а: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях**

10 **при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	1,57	1,25	2,58	1,29	1,43	2,01	2,20	1,85	2,11	3,37
37	1,38	1,19	1,51	1,24	1,40	1,93	2,05	1,83	1,95	3,17
38	1,68	1,21	1,53	1,34	1,41	2,00	2,26	1,80	2,12	3,49
39	1,25	1,52	1,61	1,28	1,82	2,11	2,35		2,39	3,11
40	1,24	1,43	1,74	1,31	1,74	1,98		1,59	2,41	3,33

**Таблица 24б: Фрагменты согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих условиях**

**при 5°C, 25°C и 35°C**

**Исследование состава В: результаты части III – варианты, отличающиеся зарядами**

Значения основных пиков вариантов, отличающихся зарядами, согласно icIEF для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 25a**. Значения общего содержания кислых вариантов для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 25b**. Значения общего содержания основных вариантов для Составов 1 и 37-40 при 5°C, 25°C и 35°C показаны в **Таблице 25c**.

Методом icIEF показано зависящее от времени и температуры снижение основного пика варианта мирикизумаба, отличающегося зарядом. Это было в значительной степени связано с образованием кислых вариантов. Небольшое (~<2%) увеличение содержания основных вариантов наблюдали через 8 недель при 35°C. Характеристики всех составов были сравнимы с Составом 1.

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	77,78	76,89	77,20	77,01	75,35	73,19	72,21	72,62	67,51	60,38
37	78,27	78,72	78,66	79,48	76,72	76,23	74,26	74,36	70,03	63,17
38	77,23	76,57	77,36	77,13	74,34	74,56	71,57	74,53	69,12	62,48
39	78,34	76,03	78,06	78,25	74,08	74,84	71,38		71,43	62,26
40	77,29	78,68	79,40	78,51	77,38	75,52	73,06	71,02	69,74	62,27

**Таблица 25a: Основной пик согласно icIEF при 5°C, 25°C и 35°C**

15

Состав №	Темп.	5°C			25°C			35°C		
		T = 0	4 нед.	12 нед.	26 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	2 нед.	4 нед.
1	20,71	21,73	21,23	20,57	23,02	24,30	25,17	24,97	30,05	35,84
37	19,33	19,31	19,20	18,01	20,87	20,80	22,58	21,95	27,09	32,66
38	20,63	21,74	21,01	20,66	23,60	22,95	25,72	22,88	28,40	33,63
39	18,11	22,11	19,03	18,13	23,35	21,93	24,34		24,89	33,12
40	19,08	18,44	18,70	18,72	19,89	21,43	23,76	25,92	25,76	33,52

**Таблица 25b: Общее содержание кислых вариантов при 5°C, 25°C и 35°C**

Состав №	Темп.	5°C	25°C	35°C
----------	-------	-----	------	------

	<b>T = 0</b>	<b>4 нед.</b>	<b>12 нед.</b>	<b>26 нед.</b>	<b>4 нед.</b>	<b>8 нед.</b>	<b>12 нед.</b>	<b>2 нед.</b>	<b>4 нед.</b>	<b>8 нед.</b>
1	1,51	1,38	1,57	2,42	1,63	2,51	2,62	2,41	2,44	3,78
37	2,40	1,97	2,14	2,52	2,40	2,97	3,15	3,69	2,88	4,18
38	2,14	1,69	1,63	2,21	2,06	2,48	2,71	2,60	2,48	3,88
39	3,55	1,85	2,91	3,62	2,56	3,23	4,28		3,68	4,62
40	3,63	2,88	1,90	2,77	2,73	3,05	3,18	3,06	4,50	4,21

**Таблица 25с: Общее содержание основных вариантов при 5°C, 25°C и 35°C**

### **Исследование состава В: выводы**

Задача исследования состава В состояла в том, чтобы идентифицировать состав с высокой концентрацией мирикизумаба, который может снизить дискомфорт от боли при инъекции, который может быть связан с составами, содержащими NaCl и/или цитратный буфер, сохраняя при этом превосходные характеристики стабильности предпочтительных составов, идентифицированных в части А исследования состава. В серии исследований, описанных выше, предпочтительный состав содержит (i) мирикизумаб, (ii) 5 мМ гистидинового буфера, (iii) 50 мМ NaCl, (iv) 3,3% масс./об. маннита и (v) 0,03% масс./об. полисорбата 80, причем pH состава составляет 5,5.

Составы, описанные в настоящем документе, могут быть оценены в клинических исследованиях на пациентах-людях

### **Пример 4: Клиническое исследование - оценка составов мирикизумаба у здоровых субъектов**

#### **Обзор**

Предпочтительный состав из исследования состава А (мирикизумаб, 10 мМ цитратного буфера, 150 мМ NaCl, 0,05% масс./об. полисорбата 80, pH 5,5) (далее именуемый составом А-Р) и предпочтительный состав из исследования состава В (мирикизумаб, 5 мМ гистидинового буфера, 50 мМ NaCl, 3,3% масс./об. маннита, 0,03% масс./об. полисорбата 80, pH 5,5) (состав В-Р) изучали в клинических исследованиях на пациентах-людях для сравнения профилей относительной биодоступности и реакций в месте инъекции, в частности, профилей боли в месте инъекции.

Исследование представляет собой слепое для субъектов, слепое для исследователя, рандомизированное исследование фазы 1 однократной дозы в двух параллельных группах здоровых субъектов. Субъектов, соответствовавших критериям включения, госпитализировали в отделение клинических исследований (CRU) в день -1 и рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 1 из 2 возможных вариантов лечения

и, в рамках лечения, в соотношении 1:1:1 по 3 возможным местам инъекции (руки, бедра или живот) с использованием сгенерированного компьютером кода распределения. Субъектам разрешалось покинуть CRU после завершения 4-часовых оценок безопасности в День 1 по усмотрению исследователя, и они должны были вернуться для отбора фармакокинетических образцов и оценок безопасности при заранее определенных амбулаторных визитах в период до 12 недель после введения дозы. Безопасность и переносимость оценивали на основании результатов клинических лабораторных исследований, измерений жизненно важных функций, регистрации нежелательных явлений и физического обследования.

Состав А-Р и состав В-Р были поставлены в виде однократных предварительно заполненных одноразовых ручных шприцев объемом 1 мл, предназначенных для доставки 100 мг мирикизумаба. Продолжительность исследования для каждого участника составляла до 16 недель, включая 4-недельный период скрининга, вмешательство в День 1 и 12-недельный период оценки после введения дозы с последующим наблюдением. В День 1 субъекты получали 2 подкожные (ПК) инъекции с использованием PFS объемом 1 мл в руки, бедра или живот в соответствии с графиком рандомизации.

### Задачи

Некоторые задачи исследования приведены далее:

i) Оценить относительную биодоступность однократной ПК дозы 200 мг (2 инъекции, используя PFS объемом 1 мл) состава мирикизумаба В-Р по сравнению с составом мирикизумаба А-Р.

- Конечные точки представляют собой  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $AUC_{(0-t_{last})}$  ( $AUC_{(0-\infty)}$  = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до бесконечности;  $AUC_{(0-t_{last})}$  = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до времени  $t$ , где  $t$  представляет собой последний момент времени с измеримой концентрацией;  $C_{max}$  = максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства).

ii) Оценить безопасность и переносимость однократной ПК дозы 200 мг (2 инъекции, используя PFS объемом 1 мл) состава мирикизумаба В-Р по сравнению с составом мирикизумаба А-Р;

- Конечные точки представляют собой нежелательные явления, возникшие во время лечения (НЯВЛ), и серьезные нежелательные явления (СНЯ).

iii) Оценить реакции в месте инъекции (ISR), включая боль

- Конечные точки представляют собой тяжесть, продолжительность и локализацию эритемы, гематомы, уплотнения, боли, зуда и отека, а также значение индекса ВАШ боли и кровотечения сразу после инъекции.

## 5 Методы

Субъекты должны были быть клинически здоровыми мужчинами или женщинами в возрасте от 18 до 75 лет с индексом массы тела от 18,0 до 32,0 кг/м<sup>2</sup> включительно на момент скрининга. Из 60 субъектов, зачисленных в исследовании, было 19 мужчин и 41 женщина. Возраст субъектов колебался от 19 до 74 лет.

10 Состав мирикизумаба А-Р и состав мирикизумаба В-Р поставлялись в виде однодозовых предварительно заполненных одноразовых ручных шприцев объемом 1 мл, предназначенных для доставки 100 мг мирикизумаба.

В День 1 субъекты получали 2 ПК инъекции, используя PFS объемом 1 мл, в руки, бедра или живот.

15 Субъекты, рандомизированные в группу с рукой или бедром в качестве области инъекции, получают:

- (a) первую инъекцию, введенную в левую конечность, и
- (b) вторую инъекцию, введенную в соответствующую (контралатеральную), правую конечность.

20 Субъекты, рандомизированные в группу с животом в качестве области инъекции, получают

- (a) первую инъекцию, введенную в нижний левый квадрант, и
- (b) вторую инъекцию, введенную в правый нижний квадрант живота. Вторую инъекцию следует вводить через 20 ( $\pm 2$ ) минут после первой инъекции.

25 Амбулаторные визиты происходили в Дни 3, 5, 8, 11, 15, 22, 29, 43, 57, 71 и 85. Фармакокинетические (ФК) образцы собирали в Дни 1 (до введения дозы), 3, 5, 8, 11, 15, 22, 29, 43, 57, 71 и 85. Оценку НЯ и сопутствующей терапии выполняли в Дни -1, 1, 3, 5, 8, 11, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 и 85. Телефонные звонки для оценки безопасности выполняли в Дни 36, 50 и 64. Оценки места инъекции на предмет эритемы, уплотнения, зуда, отека, боли (только место первой инъекции) и гематомы выполняли через 1, 5, 15, 30, 60, 120 и 240 минут после введения дозы в День 1.

## Результаты

### (a) Фармакокинетические анализы

35 Следующие оценки параметров ФК мирикизумаба рассчитывали с использованием некомпартментных методов с использованием Phoenix WinNonlin, версии 8.1.

Параметр	Единицы	Определение
$AUC_{(0-t_{last})}$	день*мкг/м л	площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до времени t, где t представляет собой последний момент времени с измеримой концентрацией
$AUC_{(0-\infty)}$	день*мкг/м л	площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до бесконечности
$\%AUC_{(t_{last}-\infty)}$	%	процент экстраполированной $AUC_{(0-\infty)}$
$C_{max}$	мкг/мл	максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства
$t_{max}$	день	время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства
$t_{1/2}$	день	период полужизни, связанный с константой скорости терминального выведения ( $\lambda_z$ ) в некомпартментном анализе
$CL/F$	л/день	кажущийся общий клиренс лекарственного средства из организма, рассчитанный после внесосудистого введения
$V_z/F$	л	кажущийся объем распределения в терминальной фазе после внесосудистого введения
$V_{ss}/F$	л	кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после внесосудистого введения

Профили зависимости среднего арифметического концентрации от времени наносили на график с использованием номинальных моментов времени в соответствии с протоколом. Средние концентрации наносили на график для заданного времени, если 2/3  
5 данных индивидуумов в этот момент времени имели количественно определяемые измерения в пределах окна отбора образцов ( $\pm 10\%$ ).

Статистический анализ ФК параметров между составом мирикизумаба А-Р и составом мирикизумаба В-Р. Логарифмически преобразованные параметры  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t_{last})}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  оценивали в линейной модели с фиксированными эффектами с  
10 фиксированными эффектами для терапевтического состава и положения места инъекции. Различия между составом мирикизумаба А-Р и составом мирикизумаба В-Р подвергали обратному преобразованию, чтобы представить отношения геометрических средних по

методу наименьших квадратов и соответствующие 90% ДИ. Параметры обобщали по терапевтическому составу.

Обобщенные ФК параметры для состава мирикизумаба А-Р и состава мирикизумаба В-Р показаны в **Таблице 26**.

Параметр	Среднее геометрическое (геометрический КВ%) [n]	
	Состав А-Р (N=30)	Состав В-Р (N=30)
AUC <sub>(0-tlast)</sub> (мкг*день/мл)	225 (56%) [30]	206 (46%) [30]
AUC <sub>(0-∞)</sub> (мкг*день/мл)	229 (56%) [30]	209 (45%) [30]
%AUC <sub>(tlast-∞)</sub> (%)	1,52 (59%) [30]	1,59 (61%) [30]
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	12,7 (48%) [30]	11,6 (45%) [30]
t <sub>max</sub> (день)#	4,00 (4,00-7,00) [30]	4,00 (2,00-10,00) [30]
t <sub>1/2</sub> (день)*	11,5 (6,56-18,7) [30]	11,8 (7,53-17,4) [30]
CL/F (л/день)	0,874 (56%) [30]	0,955 (45%) [30]
V <sub>Z</sub> /F (L)	14,5 (40%) [30]	16,3 (43%) [30]
V <sub>ss</sub> /F (L)	15,4 (44%) [30]	17,1 (47%) [30]

Параметр	Среднее геометрическое (геометрический КВ%) [n]	
	Состав А-Р (N=30)	Состав В-Р (N=30)

**Таблица 26: Обобщенные фармакокинетические параметры мирикизумаба**

Сокращения:  $\%AUC_{(t_{last}-\infty)}$  = процент экстраполированной  $AUC_{(0-\infty)}$ ;  $AUC_{(0-\infty)}$  = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до бесконечности;

$AUC_{(0-t_{last})}$  = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до времени t, где t представляет собой последний момент времени с измеримой концентрацией;

$CL/F$  = кажущийся общий клиренс из организма, рассчитанный после внесосудистого введения;

$C_{max}$  = максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства;

КВ = коэффициент вариации;

N = число субъектов;

n = число наблюдений;

$t_{1/2}$  = период полужизни, связанный с константой скорости терминального выведения в некомпартментном анализе;

$t_{max}$  = время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства;

$V_{ss}/F$  = кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после внесосудистого введения;

$V_z/F$  = кажущийся объем распределения в терминальной фазе после внесосудистого введения.

# Медиана (минимум-максимум)

\*Среднее геометрическое (минимум-максимум)

Состав А-Р = состав с 200 мг мирикизумаба (100 мг/мл) 2 x 1 мл PFS;

Состав В-Р = состав с 200 мг мирикизумаба (100 мг/мл) 2 x 1 мл PFS

В целом, не наблюдали статистически значимых различий  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $AUC_{(0-t_{last})}$  после введения состава мирикизумаба А-Р и состава мирикизумаба В-Р с 90% ДИ для отношений геометрических средних по методу наименьших квадратов, включая единицу



Параметр	Лечение	n	Среднее	Соотношение	90% ДИ для
			геометрическое	геометрических	соотношения
			по методу	средних по	(нижний,
			наименьших	методу	верхний)
			квадратов	наименьших	
				квадратов (Состав	
				В-Р:Состав А-Р)	
AUC <sub>(0-tlast)</sub>	Состав А-Р	30	225		
(мкг*день/мл)	Состав В-Р	30	206	0,915	(0,760, 1,10)
AUC <sub>(0-∞)</sub>	Состав А-Р	30	229		
(мкг*день/мл)	Состав В-Р	30	209	0,915	(0,761, 1,10)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	Состав А-Р	30	12,7		
	Состав В-Р	30	11,6	0,907	(0,775, 1,06)

**Таблица 27: Статистический анализ фармакокинетических параметров мирикизумаба**

Сокращения: AUC<sub>(0-∞)</sub> = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до бесконечности;

5 AUC<sub>(0-tlast)</sub> = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до времени t, где t представляет собой последний момент времени с измеримой концентрацией;

ДИ = доверительный интервал;

C<sub>max</sub> = максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства;

10 n = число наблюдений

Состав А-Р = состав с 200 мг мирикизумаба (100 мг/мл) 2 x 1 мл PFS;

Состав В-Р = состав с 200 мг мирикизумаба (100 мг/мл) 2 x 1 мл PFS Модель:

Log(ФК) = лечение + положение + случайная ошибка

15 Отсутствовало статистически значимое различие медиан t<sub>max</sub> мирикизумаба между составами. Концентрации мирикизумаба в сыворотке снижались после t<sub>max</sub>, а

результатирующие геометрические средние значения  $t_{1/2}$  после введения дозы состава мирикизумаба А-Р и состава мирикизумаба В-Р были сходными и составляли 11,5 дня (276 часов) и 11,8 дня (283 часа), соответственно. Оценки вариабельности среди субъектов (КВ%) для  $AUC_{(0-t_{last})}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  были от умеренной до высокой: от 48% до 56% для состава мирикизумаба А-Р и от 45% до 46% для состава мирикизумаба В-Р.

**(b) Анализы безопасности**

НЯВЛ

Частота всех НЯВЛ, о которых сообщалось в ходе исследования, была сходной между субъектами, получавшими состав мирикизумаба А-Р и состав мирикизумаба В-Р (Таблица 28). Данные по месту инъекции оценивали проспективно, при этом любое явление, связанное с местом инъекции, регистрировали как конечную точку исследования, связанную с ISR, и не регистрировали как НЯ, если только это событие не было квалифицировано как СНЯ.

	Число субъектов, имеющих явления (процент субъектов, имеющих явления)	
	Состав А-Р с 200 мг миркизумаба (N = 30)	Состав В-Р с 200 мг миркизумаба (N = 30)
	Все НЯВЛ	3 (10,0%)
Легкое	2 (6,7%)	5 (16,7%)
Умеренное	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Тяжелое	0	0
НЯ, связанные с лечением	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Фатальные НЯ	0	0
СНЯ	0	0
НЯ, приведшие к прекращению участия в исследовании	0	0
Инфекции	0	1 (3,3%)
Системные аллергические реакции/реакции гиперчувствительности	0	0
ISR	23 (76,7%)	15 (50,0%)

**Таблица 28: Обобщенные данные по нежелательным явлениям**



(N=10)		Умеренная (2)		Умеренная (2)
		Тяжелая (0)		Тяжелая (0)
		Всего (4)		Всего (4)
Состав А-Р (живот)	1 [10,0%]	Легкая (0)	0 [0,0%]	Легкая (0)
(N=10)		Умеренная (1)		Умеренная (0)
		Тяжелая (0)		Тяжелая (0)
		Всего (1)		Всего (0)

\*Сообщается только максимальная тяжесть каждого нежелательного явления

**Таблица 29а: Обобщенные данные по нежелательным явлениям, возникшим во время лечения, для состава А-Р**

Лечение	Все причинно-следственные взаимосвязи		Относящиеся к исследуемому лечению	
	Число субъектов [%] с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения	Число нежелательных явлений, возникших во время лечения и тяжесть*	Число субъектов [%] с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения	Число нежелательных явлений, возникших во время лечения и тяжесть*
Состав В-Р (Рука)	0 [0,0%]	Легкая (0)	0 [0,0%]	Легкая (0)
(N=10)		Умеренная (0)		Умеренная (0)
		Тяжелая (0)		Тяжелая (0)
		Всего (0)		Всего (0)
Состав В-Р (Бедро)	0 [0,0%]	Легкая (0)	0 [0,0%]	Легкая (0)
(N=10)		Умеренная (0)		Умеренная (0)
		Тяжелая (0)		Тяжелая (0)
		Всего (0)		Всего (0)

Состав В-Р (живот) (N=10)	3 [30,0%]	Легкая (5)	1 [10,0%]	Легкая (2)
		Умеренная (2)		Умеренная (0)
		Тяжелая (0)		Тяжелая (0)
		Всего (7)		Всего (2)

\*Сообщается только максимальная тяжесть каждого нежелательного явления

**Таблица 29b: Обобщенные данные по нежелательным явлениям, возникшим во время лечения, для состава В-Р**

Смерти, СНЯ и случаи прекращения участия в исследовании

5 Во время исследования не было летальных исходов. Во время исследования не было СНЯ. Во время исследования не было прекращений участия в исследовании вследствие НЯ.

Оценки места инъекции

10 Кровотечение в месте инъекции сообщалось у 3 (10,0%) субъектов, получавших состав мирикизумаба А-Р (2 - рука, 1 - живот), и у 3 (10,0%) субъектов, получавших состав мирикизумаба В-Р (2 - рука, 1 - бедро).

15 Первое место инъекции для каждого субъекта оценивали проспективно на предмет ISR в моменты времени, указанные выше. Место инъекции оценивали на наличие эритемы, отека, уплотнения, зуда и боли, при этом каждый положительный ответ в любой категории в каждый момент времени подсчитывали как явление. Кроме того, любую спонтанно сообщаемую ISR в первом или втором месте инъекции оценивали, как указано выше.

20 Данные о реакциях в месте инъекции обобщены в **Таблицах 30a** и **30b**. Включены данные из запланированных проспективных оценок и оценка ISR, спонтанно сообщенных для каждого места инъекции на День 9 1 субъектом, получившим состав А-Р (рука).

Параметр	Состав А-Р	Состав А-Р	Состав А-Р
	(Рука)	(Бедро)	(Живот)
	(N=10)	(N=10)	(N=10)
Число (%) субъектов, сообщивших о ISR	7 (70,0%)	8 (80,0%)	8 (80,0%)

Число сообщенных ISR		19	14	14
Время ISR относительно введения исследуемого препарата*	Во время введения	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	В течение 30 минут после введения	13 (68,4%)	12 (85,7%)	13 (92,9%)
	>30 минут и до 6 часов после введения	0 (0,0%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)
	>6 часов и до 24 часов после введения	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>24 часов и до 14 дней после введения	6 (31,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>14 дней после введения	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Неизвестно	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Размер эритемы*	Едва заметная (менее 25 мм в диаметре)	6 (31,6%)	5 (35,7%)
Незначительная (25-50 мм в диаметре)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Умеренная (51-100 мм в диаметре)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Тяжелая (более 100 мм в диаметре)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Степень тяжести эритемы*	Заметное, но очень легкое покраснение	6 (31,6%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)
	Явно красная	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ярко-красная	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Темная с изъязвлением или некрозом	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

\*Проценты основаны на числе сообщенных ISR

Субъекты с изменением степени тяжести ISR подсчитываются только один раз при самой высокой степени тяжести

**Таблица 30b: Обобщенные данные по реакциям в месте инъекции для состава В-Р**

В целом, 23 (76,7%) субъекта, получавших состав мирикизумаба А-Р (7 - рука, 8 - бедро, 8 - живот), сообщили о 47 ISR, и 15 (50,0%) субъектов, получавших состав мирикизумаба В-Р (6 - рука, 6 - бедро, 6 - живот), сообщили о 20 ISR. Число ISR было сходным в разных местах инъекции (рука, бедро, живот) для субъектов, которые получали состав мирикизумаба А-Р или состав мирикизумаба В-Р. Большинство сообщений о ISR были о легкой реакции. Большинство ответов (82,1%) были получены в течение 30 минут после введения средства лечения.

Категориальная боль

Во время оценки ISR субъектов спрашивали, была ли боль в месте инъекции («да/нет»). После введения состава мирикизумаба А-Р 22 (73,3%) субъекта сообщили о 25 явлениях боли (6 - рука, 8 - бедро, 8 - живот). После введения состава мирикизумаба В-Р 11 (36,7%) субъектов сообщили о 13 явлениях боли (4 - рука, 3 - бедро, 4 - живот).

Визуальная аналоговая шкала боли

Сообщения о боли в месте инъекции дополнительно оценивали с использованием оценки боли по ВАШ. Обобщенные данные для значения индекса ВАШ боли в зависимости от места инъекции показаны в **Таблицах 31a и 31b**.

Лечение	Боль в это время* (мм)				
	1 минута	5 минут	15 минут	30 минут	
Состав А-Р (Рука) (N=10)	Среднее значение	19,7	5,0	0,8	н/р
	SD	17,9	7,0	1,3	н/р
	Медиана	16,0	1,5	0,0	н/р
	Минимум	2	0	0	0
	Максимум	59	18	4	0
	n	10	10	10	1
Состав А-Р (Бедро) (N=10)	Среднее значение	36,9	7,9	3,5	н/р
	SD	25,6	16,0	6,8	н/р

	Медиана	28,0	0,5	1,0	н/р
	Минимум	6	0	0	0
	Максимум	84	51	22	1
	n	10	10	10	2
Состав А-Р	Среднее значение	21,6	5,1	0,6	н/р
(Живот) (N=10)	SD	19,1	11,3	1,0	н/р
	Медиана	17,0	1,5	0,0	н/р
	Минимум	2	0	0	0
	Максимум	56	37	2	0
	n	10	10	10	1
Состав А-Р	Среднее значение	26,1	6,0	1,6	0,3
(Всего)(N=30)	SD	21,8	11,7	4,1	0,5
	SD	22,5	1,0	0,0	0,0
	Медиана	2	0	0	0
	Минимум	84	51	22	1
	Максимум	30	30	30	4
	n				

Н/р = не рассчитывалось

\*0 мм = нет боли и 100 мм = наихудшая боль, которую можно себе представить

В моменты времени 30, 60, 120 и 240 минут оценка боли по ВАШ проводилась только в том случае, если боль была отмечена как «да» в форме оценки места инъекции.

**Таблица 31а: Обобщенные данные для значения индекса ВАШ боли для состава А-Р**

Лечение	Боль в это время* (мм)				
	1 минута	5 минут	15 минут	30 минут	
Состав В-Р	Среднее значение	14,0	1,4	0,5	н/р
(Рука) (N=10)	SD	14,0	2,3	1,0	н/р



	Медиана	10,5	0,0	0,0	н/р
	Минимум	0	0	0	0
	Максимум	44	6	3	0
	n	10	10	10	1
Состав В-Р	Среднее значение	13,1	1,3	0,9	
(Бедро) (N=10)	SD	10,1	1,9	1,6	
	Медиана	11,0	1,0	0,0	
	Минимум	3	0	0	
	Максимум	36	6	5	
	n	10	10	10	
Состав В-Р	Среднее значение	10,8	3,1	1,7	н/р
(Живот) (N=10)	SD	7,1	2,7	2,0	н/р
	Медиана	9,5	2,5	1,0	н/р
	Минимум	0	0	0	0
	Максимум	26	9	5	0
	n	10	10	10	1
Состав В-Р	Среднее значение	12,6	1,9	1,0	н/р
(Всего)(N=30)	SD	10,5	2,4	1,6	н/р
	SD	10,0	1,0	0,0	н/р
	Медиана	0	0	0	0
	Минимум	44	9	5	0
	Максимум	30	30	30	2
	n				

---

Н/р = не рассчитывалось

\*0 мм = нет боли и 100 мм = наихудшая боль, которую можно себе представить

В моменты времени 30, 60, 120 и 240 минут оценка боли по ВАШ проводилась только в том случае, если боль была отмечена как «да» в форме оценки места инъекции.

5 **Таблица 31b: Обобщенные данные для значения индекса ВАШ боли для состава В-Р**

В течение 1 минуты после введения дозы среднее значение индекса ВАШ боли составило 26,1 после введения состава мирикизумаба А-Р и 12,6 после введения состава мирикизумаба В-Р. Это различие является статистически значимым с 90% ДИ различия геометрических средних по методу наименьших квадратов, исключая единицу (Таблица 32).

Лечение	n	Среднее по методу наименьших квадратов	Различие средних по методу наименьших квадратов (Состав В-Р:Состав А-Р)	90% ДИ для различия (нижний, верхний)
Состав А-Р (суммарно)	30	26,07		
Состав В-Р (суммарно)	30	12,63	-13,43	(-20,75, -6,12)
Состав А-Р (Рука)	10	19,70		
Состав В-Р (Рука)	10	14,00	-5,70	(-18,16, 6,76)
Состав А-Р (Бедро)	10	36,90		
Состав В-Р (Бедро)	10	13,10	-23,80	(-38,90, -8,70)
Состав А-Р (живот)	10	21,60		
Состав В-Р (живот)	10	10,80	-10,80	(-21,95, 0,35)

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; n = число наблюдений

Значения индекса ВАШ колеблются от 0 мм (отсутствие боли) до 100 мм (наихудшая боль, которую можно представить).

**Таблица 32: Статистический анализ измерения боли через 1 минуту с использованием данных ВАШ**

10 Через 5 минут после введения дозы среднее значение индекса ВАШ боли составило 6,0 после введения состава мирикизумаба А-Р и 1,9 после введения состава мирикизумаба В-Р.

Сходные результаты наблюдали при отдельном рассмотрении места инъекции в бедро, хотя не было статистически значимого различия среднего значения индекса ВАШ боли между составом мирикизумаба А-Р и составом мирикизумаба В-Р в местах инъекции в руку и живот. Большинство сообщенных случаев боли были легкой степени тяжести. О сильной боли сообщили только 2 субъекта, получавших состав мирикизумаба А-Р (бедро).

**Перечень последовательностей****CDR тяжелой цепи**

- SEQ ID NO: 1 GYKFTRYVMH  
 5 SEQ ID NO: 2 YINPYNDGTNYNEKFKG  
 SEQ ID NO: 3 ARNWDTGL

**CDR легкой цепи**

- SEQ ID NO: 4 KASDHILKFLT  
 10 SEQ ID NO: 5 GATSLET  
 SEQ ID NO: 6 QMYWSTPFT

**Вариабельные области тяжелой цепи**

- 15 SEQ ID NO: 7  
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYKFTRYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINP  
 YNDGTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWDTGLWGQGT  
 TVVSS

**Вариабельные области легкой цепи**

- 20 SEQ ID NO: 8  
 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASDHILKFLTWYQQKPKAPKLLIYGATSLETG  
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQMYWSTPFTFGGGTKVEIK

- 25 **Полная тяжелая цепь**  
 SEQ ID NO: 9  
 30 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYKFTRYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINP  
 YNDGTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWDTGLWGQGT  
 TVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
 VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAA  
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
 QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV  
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

**Полная легкая цепь**

5

SEQ ID NO: 10

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDHILKFLTWYQQKPGKAPKLLIYGATSLETG  
VPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQMYWSTPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF  
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS

10 TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтический состав, содержащий:
  - (i) 50 мг/мл – 150 мг/мл антитела к IL-23p19;
  - (ii) 8 мМ – 12 мМ цитратного буфера;
  - 5 (iii) 100 – 200 мМ хлорида натрия (NaCl); и
  - (iv) от 0,01% масс./об. до 0,05% масс./об. поверхностно-активного вещества, причем рН указанного состава составляет от 5,0 до 6,0, и при этом указанное антитело к IL-23p19 содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR),  
10 аминокислотная последовательность указанной LCVR представляет собой SEQ ID NO: 8 и аминокислотная последовательность указанной HCVR представляет собой SEQ ID NO: 7.
2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-23p19 содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем  
15 аминокислотная последовательность указанной LC представляет собой SEQ ID NO: 10 и аминокислотная последовательность указанной HC представляет собой SEQ ID NO: 9.
3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-23p19 представляет собой мирикизумаб.
4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что  
20 концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет от примерно 75 мг/мл до примерно 150 мг/мл.
5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет от примерно 100 мг/мл до примерно 150 мг/мл.
- 25 6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет примерно 100 мг/мл.
7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет примерно 125 мг/мл.
8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов,  
30 отличающаяся тем, что концентрация указанного цитратного буфера составляет примерно 10 мМ.
9. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный цитратный буфер представляет собой буфер на основе цитрата натрия.

10. Фармацевтический состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80.

5 11. Фармацевтический состав по п. 10, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что концентрация указанного поверхностно-активного вещества составляет примерно 0,03% (масс./об.).

10 13. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что концентрация NaCl составляет примерно 150 мМ.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что рН указанного состава составляет примерно 5,5.

15. Фармацевтический состав по п. 3, отличающийся тем, что указанный состав содержит:

- 15 (i) 100 мг/мл или 125 мг/мл мирикизумаба;  
(ii) 10 мМ буфера на основе цитрата натрия;  
(iii) 150 мМ NaCl; и  
(iv) 0,03% масс./об. полисорбата 80,

причем рН указанного состава составляет примерно 5,5.

20 16. Фармацевтический состав по п. 15, отличающийся тем, что указанный состав содержит 100 мг/мл мирикизумаба.

17. Фармацевтический состав по п. 15, отличающийся тем, что указанный состав содержит 125 мг/мл мирикизумаба.

18. Фармацевтический состав, содержащий:

- 25 (i) 50 мг/мл – 150 мг/мл антитела к IL-23p19;  
(ii) 3 мМ – 12 мМ гистидинового буфера;  
(iii) 25 – 75 мМ NaCl;  
(iv) 2 – 5% масс./об. агента, регулирующего тоничность; и  
(iv) от 0,01% масс./об. до 0,05% масс./об. поверхностно-активного вещества,

30 причем рН указанного состава составляет от 5,0 до 6,0, и

при этом указанное антитело к IL-23p19 содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), аминокислотная последовательность указанной LCVR представляет собой SEQ ID NO: 8 и аминокислотная последовательность указанной HCVR представляет собой SEQ ID NO: 7.

19. Фармацевтический состав по п. 18, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-23p19 содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность указанной LC представляет собой SEQ ID NO: 10 и аминокислотная последовательность указанной тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
20. Фармацевтический состав по п. 18 или п. 19, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-23p19 представляет собой мирикизумаб.
21. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет от примерно 75 мг/мл до примерно 150 мг/мл.
22. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-21, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет от примерно 100 мг/мл до примерно 150 мг/мл.
23. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-22, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет примерно 100 мг/мл.
24. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-22, отличающийся тем, что концентрация указанного антитела к IL-23p19 составляет примерно 125 мг/мл.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 18-23, отличающаяся тем, что концентрация указанного гистидинового буфера составляет примерно 5 мМ.
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 18-25, отличающаяся тем, что указанный агент, регулирующий тоничность, представляет собой маннит.
27. Фармацевтическая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанная концентрация маннита составляет 3,3% масс./об.
28. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-27, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80.
29. Фармацевтический состав по п. 28, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.
30. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-29, отличающийся тем, что концентрация указанного поверхностно-активного вещества составляет примерно 0,03% (масс./об.).
31. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-30, отличающийся тем, что указанная концентрация NaCl составляет примерно 50 мМ.
32. Фармацевтический состав по любому из пп. 18-31, отличающийся тем, что рН указанного состава составляет примерно 5,5.



33. Фармацевтический состав по п. 20, содержащий:

(i) 100 мг/мл или 125 мг/мл мирикизумаба;

(ii) 5 мМ гистидинового буфера;

(iii) 50 мМ NaCl;

5 (iv) 3,3% масс./об. маннита; и

(v) 0,03% масс./об. полисорбата 80,

причем рН указанного состава составляет 5,5.

34. Фармацевтический состав по п. 32, отличающийся тем, что указанный состав содержит 100 мг/мл мирикизумаба.

10 35. Фармацевтический состав по п. 32, отличающийся тем, что указанный состав содержит 125 мг/мл мирикизумаба.

36. Способ лечения и/или предотвращения псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-35.

37. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-35 для применения при лечении и/или предотвращении псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

20 38. Применение фармацевтического состава по любому из пп. 1-35 для получения лекарственного средства для применения при лечении псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и/или анкилозирующего спондилита.

39. Способ уменьшения боли, связанной с инъекцией, ощущаемой пациентом во время или сразу после ПК, ИП и/или ВМ введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту фармацевтического состава по любому из пп. 18-35, причем указанный этап введения обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

40. Способ уменьшения боли, связанной с инъекцией, по п. 39, отличающийся тем, что указанный терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

41. Усовершенствованный способ ПК введения антитела к IL-23p19 пациенту, нуждающемуся в этом, отличающийся тем, что указанное усовершенствование включает уменьшение боли, связанной с инъекцией, после ПК введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, причем указанный способ включает введение фармацевтического состава по любому из пп. 18-35, при этом указанный этап введения

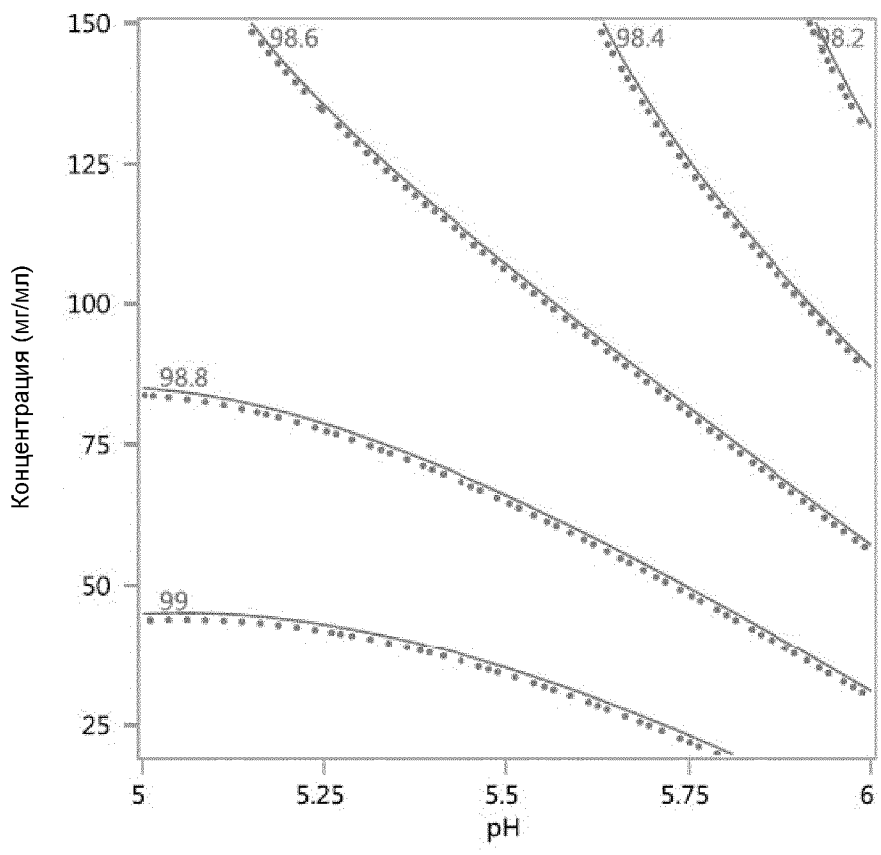
обеспечивает уменьшенный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

5 42. Усовершенствованный способ ПК введения антитела к IL-23p19 по п. 41, отличающийся тем, что указанный терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

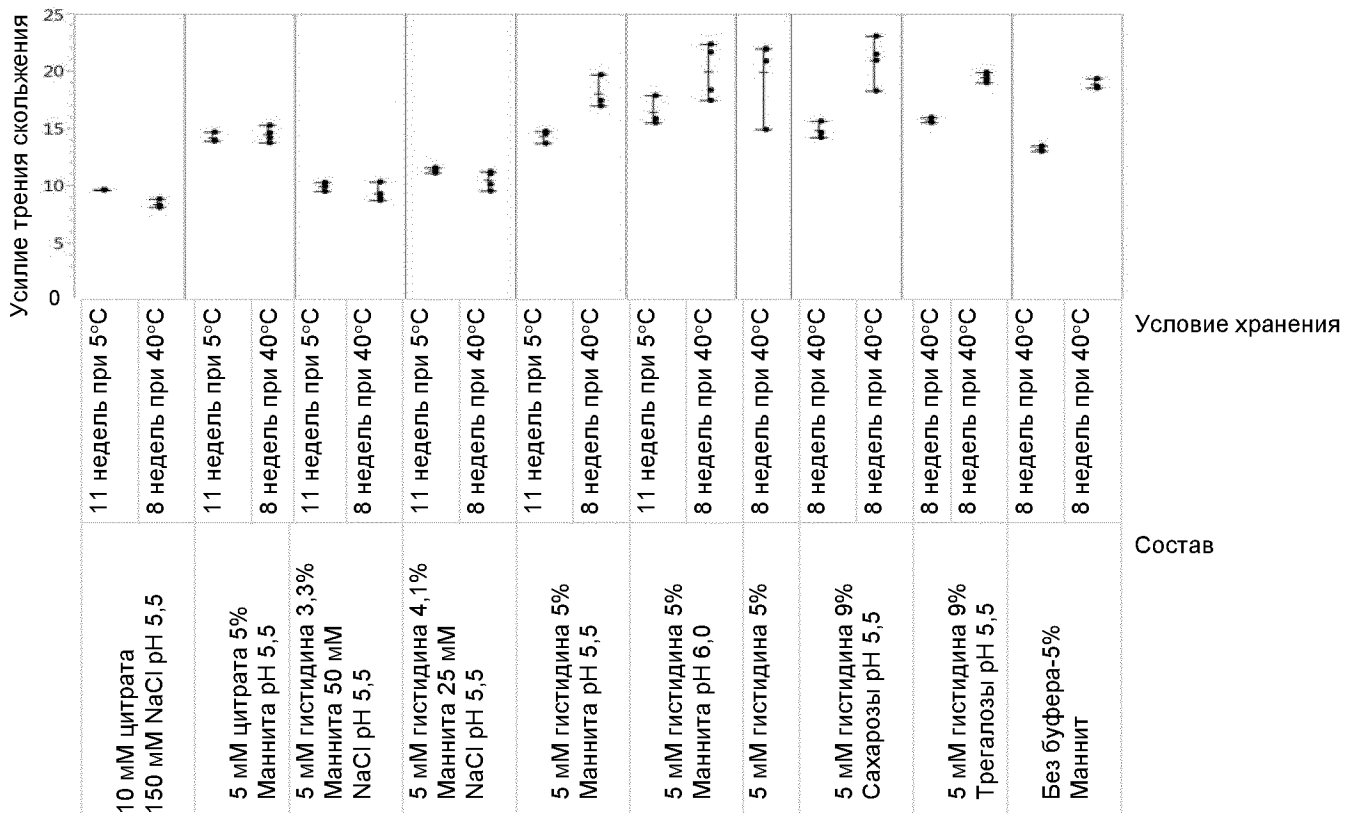
10 43. Усовершенствованный способ лечения по меньшей мере одного заболевания, выбранного из псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита, отличающийся тем, что указанное усовершенствование включает уменьшение боли, связанной с инъекцией, после ПК введения фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-23p19, причем указанный способ включает введение фармацевтического состава по любому из пп. 18-35, при этом указанный этап введения обеспечивает уменьшенный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

15 44. Усовершенствованный способ лечения по меньшей мере одного заболевания, выбранного из псориаза, язвенного колита, болезни Крона, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита по п. 43, отличающийся тем, что указанный терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включает значение индекса ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм.

20



Фигура 1: Прогнозируемое процентное изменение содержания мономера через 24 месяца при 5°C согласно ЭХ. Контурный график зависимости концентрации мирикизумаба от pH



Фигура 2: Исследование состава В, часть I, усилие трения скольжения