

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391734** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.03

(22) Дата подачи заявки
2021.12.16

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К IL5R**

(31) **63/199,277**

(32) **2020.12.17**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/086129**

(87) **WO 2022/129301 2022.06.23**

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Газвини Саба, Манкус Кассандра (US)

(74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(57) В изобретении предусмотрены составы на основе антитела к IL5R, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества, и способы применения таких составов.

A1

202391734

202391734

A1

СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К IL5R

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/199277, поданной 17 декабря 2020 года, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ПОСРЕДСТВОМ EFS-WEB

[0002] Содержание перечня последовательностей, представленного в электронном виде (название: IL5R-301-WO-PCT_ST25.txt, размер: 9485 байт и дата создания: 19 ноября 2021 года), поданного вместе с данной заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Настоящее изобретение относится к составам на основе антитела к IL5R, содержащим количество поверхностно-активного вещества ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества, и к способам применения таких составов.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Антитела применяли в лечении различных заболеваний и состояний вследствие их специфичности распознавания мишени, за счет чего получали высокоселективные результаты после системного введения. Для того, чтобы сохранить эффективность антител, нужно поддерживать их биологическую активность в ходе их получения, очистки, транспортировки и хранения. Новые методики получения и очистки были разработаны для обеспечения возможности получения больших количеств моноклональных антител высокой степени очистки. Тем не менее, все еще существуют затруднения при стабилизации этих антител для транспортировки и хранения, и даже еще больше затруднений существует при получении антител в лекарственной форме, подходящей для введения.

[0005] Значительными препятствиями при составлении и хранении антител могут быть денатурация, агрегация, загрязнение и образование частиц. Вследствие широкого разнообразия антител не существует универсальных составов или условий, подходящих для хранения всех антител. Оптимальные составы и условия, подходящие для хранения одного антитела, часто специфичны для этого антитела. Следовательно, составы и способы для хранения антител часто представляют собой значительную часть процесса исследования и разработки коммерческого антитела.

[0006] Для преодоления затруднений, связанных со стабильностью антител, были предложены различные способы. Например, в некоторых случаях антитело может быть лиофилизировано, а затем восстановлено непосредственно перед введением. Однако восстановление может не быть оптимальным, поскольку оно приносит дополнительную стадию в способ введения и может вносить загрязняющие вещества в состав. Кроме того, даже восстановленные антитела могут подвергаться агрегации и образованию частиц. Следовательно, существует потребность в получении стабильных составов на основе антител, с которыми можно преодолеть затруднения, связанные с транспортировкой и хранением.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе предусмотрены составы на основе антитела к IL5R, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже критической концентрации мицеллообразования (CMC) поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах состав содержит (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) поверхностно-активное вещество в количестве ниже CMC поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество не является полисорбатом 20 (PS20). В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 (PS80), поллоксамер, поверхностно-активное вещество серии Brij или сукцинат токоферилполиэтиленгликоля (TPGS).

[0008] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой

цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера, или от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,02% (вес/объем) сукцината токоферилполиэтиленгликоля (TPGS), или от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,01% (вес/объем) поверхностно-активного вещества серии Brij.

[0009] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0010] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0011] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3

вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0012] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0013] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0014] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под

SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0015] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0016] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0017] В некоторых аспектах фармацевтический состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл (например, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента,

содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы и (iv) ацетат.

[0018] В некоторых аспектах фармацевтический состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл (например, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы и (iv) сукцинат.

[0019] В некоторых аспектах фармацевтический состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл (например, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность,

изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ маннита и (iv) ацетат.

[0020] В некоторых аспектах фармацевтический состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл (например, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ маннита и (iv) сукцинат.

[0021] Также в данном документе предусмотрена лекарственная форма, содержащая состав на основе антитела к IL5R, предусмотренный в данном документе, в контейнере. В некоторых аспектах контейнер представляет собой флакон или шприц. В некоторых аспектах флакон является стеклянным или пластиковым. В некоторых аспектах шприц представляет собой предварительно заполненный шприц. В некоторых аспектах шприц является пластиковым или стеклянным. В некоторых аспектах шприц содержит иглу.

[0022] Также в данном документе предусмотрен набор, содержащий состав на основе антитела к IL5R, предусмотренного в данном документе, лекарственную форму, предусмотренную в данном документе, флакон, предусмотренный в данном документе, или шприц, предусмотренный в данном документе, и инструкции по применению.

[0023] Также в данном документе предусмотрен способ лечения легочного заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества состава на основе антитела к IL5R, предусмотренного в данном

документе, лекарственной формы, предусмотренной в данном документе, содержимого флакона, предусмотренного в данном документе, или шприца, предусмотренного в данном документе. В некоторых аспектах легочное заболевание или нарушение представляет собой эозинофильное заболевание или нарушение. В некоторых аспектах легочное заболевание или нарушение представляет собой астму, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, острый и хронический эозинофильный бронхит, острую и хроническую эозинофильную пневмонию, синдром Черджа-Стросса, гиперэозинофильный синдром, легочную эозинофилию, вызываемую лекарственными средствами, раздражающими веществами и облучением, легочную эозинофилию, вызываемую инфекцией, легочную эозинофилию, связанную с аутоиммунным заболеванием, эозинофильный эзофагит, болезнь Крона или их комбинацию. В некоторых аспектах астма представляет собой эозинофильную астму, нейтрофильную астму, смешанную эозинофильную и нейтрофильную астму или аспириновую астму.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] Фиг. 1А-1В. На фиг. 1А показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в предварительно заполненном шприце и подвергнутых интенсивному перемешиванию (непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше критической концентрации мицеллообразования (CMC) [т. е. 0,02% полисорбата 20 (PS20), 0,006% полисорбата 80 (PS80) и 0,02% PS80] или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC [т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера 188 (полоксамера) и 0,08% полоксамера]. На фиг. 1В показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 25 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в предварительно заполненном шприце и подвергнутых интенсивному перемешиванию (непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше CMC (т. е. 0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера).

[0025] Фиг. 2А-2D. На фиг. 2А показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в стеклянном флаконе и подвергнутых интенсивному перемешиванию

(непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше критической концентрации мицеллообразования (CMC) [т. е. 0,02% полисорбата 20 (PS20), 0,006% полисорбата 80 (PS80) и 0,02% PS80] или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC [т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера 188 (полоксамера) и 0,08% полоксамера]. На фиг. 2B показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 5 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в стеклянном флаконе и подвергнутых интенсивному перемешиванию (непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше CMC (т. е. 0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера). На фиг. 2C показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в стеклянном флаконе и подвергнутых интенсивному перемешиванию (непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше CMC (т. е. 0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера). На фиг. 2D показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 25 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в стеклянном флаконе и подвергнутых интенсивному перемешиванию (непрерывное вращение) в течение 5 или 10 дней или без перемешивания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше CMC (т. е. 0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже CMC (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера).

[0026] Фиг. 3A-3B. На фиг. 3A показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в предварительно заполненном шприце и подвергнутых семи циклам замораживания-размораживания (7xFT) или не подвергавшихся циклам замораживания-размораживания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше CMC (т. е. 0,02%

PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера). На фиг. 3В показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 25 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся в предварительно заполненном шприце и подвергнутых семи циклам замораживания-размораживания (7xFT) или не подвергавшихся циклам замораживания-размораживания (контроль). Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше СМС (т. е. 0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80) или количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (т. е. 0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера).

[0027] Фиг. 4А-4В. На фиг. 4А показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 1 мкм, ≥ 2 мкм и ≥ 5 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R. Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (т. е. 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера). На фиг. 4В показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R. Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (т. е. 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера).

[0028] Фиг. 5А-5В. На фиг. 5А показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 1 мкм, ≥ 2 мкм и ≥ 5 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R. Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество PS80 выше СМС (т. е. 0,006% и 0,02%) или количество PS80 ниже СМС (т. е. 0,0004% и 0,0012%). На фиг. 5В показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R. Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество PS80 выше СМС (т. е. 0,006% и 0,02%) или количество PS80 ниже СМС (т. е. 0,0004% и 0,0012%).

[0029] На фиг. 6 показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся во флаконе или предварительно заполненном шприце. Составы либо не содержали поверхностно-активное вещество, либо содержали количество поверхностно-активного вещества выше СМС (например, 0,004% PS80, 0,01% PS80, 0,27% полоксамера и 0,67% полоксамера) или количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (например, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера и 0,08% полоксамера).

[0030] На фиг. 7 показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) на мл различных составов на основе антитела к IL5R, содержащихся во флаконе, предварительно заполненном шприце, содержащем кремнийорганическое соединение, или предварительно заполненном шприце, не содержащем кремнийорганическое соединение. Составы содержали либо количество поверхностно-активного вещества выше СМС (т. е. 0,02% PS20, 0,05% PS20, 0,004% PS80 и 0,01% PS80), либо количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (т. е. 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,002% PS20 и 0,006% PS20).

[0031] На фиг. 8 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм, ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат, в стеклянных флаконах после 3 циклов замораживания-размораживания (FT).

[0032] На фиг. 9 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат, в стеклянных флаконах после 3 циклов FT.

[0033] На фиг. 10 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и сахарозу, в стеклянных флаконах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0034] На фиг. 11 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и маннит, в стеклянных флаконах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0035] На фиг. 12 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм, ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и сахарозу, в стеклянных флаконах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0036] На фиг. 13 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и маннит, в стеклянных флаконах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0037] На фиг. 14 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и сахарозу, в предварительно заполненных шприцах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0038] На фиг. 15 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и маннит, в предварительно заполненных шприцах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0039] На фиг. 16 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и сахарозу, в предварительно заполненных шприцах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0040] На фиг. 17 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и маннит, в предварительно заполненных шприцах после 10 дней перемешивания (непрерывного вращения).

[0041] На фиг. 18 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и сахарозу, в предварительно заполненных шприцах после 7 циклов замораживания-размораживания.

[0042] На фиг. 19 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих ацетат и маннит, в предварительно заполненных шприцах после 7 циклов замораживания-размораживания.

[0043] На фиг. 20 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и сахарозу, в предварительно заполненных шприцах после 7 циклов замораживания-размораживания.

[0044] На фиг. 21 показано число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) на мл в составах, содержащих сукцинат и маннит, в предварительно заполненных шприцах после 7 циклов замораживания-размораживания.

[0045] На фиг. 22 показаны параметры диффузионного взаимодействия (kD), измеренные посредством динамического светорассеяния (DLS) в различных составах.

[0046] На фиг. 23 показаны коэффициенты диффузии, измеренные посредством динамического светорассеяния (DLS) в различных составах.

[0047] На фиг. 24 показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) при 40°C во флаконах, содержащих различные составы, содержащие 150 мг/мл антитела к IL5R. На фиг. 25 показано среднее число не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм) при 5°C во флаконах, содержащих различные составы, содержащие 150 мг/мл антитела к IL5R.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0048] Следует понимать, что конкретные варианты реализации, показанные и описанные в данном документе, являются примерами, и не предполагается, что они в иных обстоятельствах ограничивают объем применения каким-либо образом. Также следует учитывать, что каждый из аспектов и признаков, описанных в данном документе, можно комбинировать любыми и всеми способами.

[0049] Кроме того, опубликованные патенты, заявки на патенты, веб-сайты, названия компаний и научная литература, упоминаемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы было указано, что каждый из них был конкретно и отдельно включен посредством ссылки.

[0050] В первом аспекте (A1) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) поверхностно-активное вещество в количестве ниже критической концентрации мицеллообразования (CMC) указанного поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество не является полисорбатом 20 (PS20). В другом аспекте (A2) по A1 поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 (PS80), полоксамер, поверхностно-активное вещество серии Brij или сукцинат токоферилполиэтиленгликоля (TPGS). В другом аспекте (A3) по A1 или A2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, и варибельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:8. В другом аспекте (A4) по любому из A1-A3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:10. В другом аспекте (A5) по любому из A1-A4 фармацевтический состав содержит от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом аспекте (A6) по любому из A1-A5 фармацевтический состав содержит приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом аспекте (A7) по любому из A1-A6 количество поверхностно-активного вещества на по меньшей мере приблизительно 10% ниже, по меньшей мере 20% ниже, по меньшей мере 30% ниже, по меньшей мере 40% ниже, по меньшей мере 50% ниже, по меньшей мере 60% ниже, по меньшей мере 70% ниже, по меньшей мере 80% ниже, по меньшей мере 90% ниже, по меньшей мере 95% ниже, по меньшей мере 96% ниже, по меньшей мере 97% ниже, по меньшей мере 98% ниже или по меньшей мере 99% ниже CMC указанного поверхностно-активного вещества. В другом аспекте (A8) по любому из A1-A7 поверхностно-активное вещество представляет собой PS80 в количестве от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем). В другом аспекте (A9) по любому из A1-A7 поверхностно-активное вещество представляет собой TPGS в количестве от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,02% (вес/объем). В другом аспекте (A10) по любому из A1-A7

поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество серии Vrij в количестве от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,01% (вес/объем). В другом аспекте (A11) по любому из A1-A7 поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер в количестве от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем). В другом аспекте (A12) полоксамер представляет собой полоксамер 188.

[0051] В другом аспекте (A13) по любому из A1-A11 фармацевтический состав дополнительно содержит (iii) незаряженное вспомогательное вещество. В другом аспекте (A14) по A13 фармацевтический состав содержит от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ незаряженного вспомогательного вещества. В другом аспекте (A15) по A13 фармацевтический состав содержит от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ незаряженного вспомогательного вещества. В другом аспекте (A16) по любому из A13-A15 фармацевтический состав содержит от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) незаряженного вспомогательного вещества. В другом аспекте (A17) по любому из A13-A16 незаряженное вспомогательное вещество представляет собой фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, лактозу, мальтозу, сахарозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, растворимый крахмал, трегалозу, сорбит, эритрит, изомальт, лактит, мальтит, ксилит, глицерин, лактит, гидроксиэтилкрахмал, водорастворимый глюкан или их комбинацию. В другом аспекте (A18) по A17 незаряженное вспомогательное вещество представляет собой трегалозу.

[0052] В другом аспекте (A19) по любому из A1-A18 фармацевтический состав дополнительно содержит (iv) аргинин. В другом аспекте (A20) по A19 фармацевтический состав содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ аргинина. В другом аспекте (A21) по A19 или A20 аргинин представляет собой L-аргинин. В другом аспекте (A22) по любому из A19-A21 фармацевтический состав содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 140 мМ L-аргинина и от приблизительно 40 мМ до приблизительно 60 мМ незаряженного вспомогательного вещества.

[0053] В другом аспекте (A23) по любому из A1-A22 фармацевтическая композиция дополнительно содержит (v) гистидин. В другом аспекте (A24) по A23 фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

[0054] В другом аспекте (A25) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариabельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную

под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера.

[0055] В другом аспекте (A26) по A25 фармацевтический состав дополнительно содержит (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

[0056] В другом аспекте (A27) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0057] В другом аспекте (A28) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую

последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0058] В другом аспекте (A29) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полуксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0059] В другом аспекте (A30) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,08% (вес/объем) полуксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0060] В другом аспекте (A31) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под

SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0061] В другом аспекте (A32) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0062] В другом аспекте (A33) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0063] В другом аспекте (A34) в данном документе предусмотрен фармацевтический состав, содержащий: (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2;

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[0064] В другом аспекте (A35) по любому из A1-A34 фармацевтический состав является стабильным после интенсивного перемешивания в течение приблизительно 10 дней при комнатной температуре. В другом аспекте (A36) по A35 фармацевтический состав содержит менее 20 не видимых невооруженным глазом частиц на мл.

[0065] В другом аспекте (A37) по любому из A1-A36 фармацевтический состав содержит на приблизительно 20% меньше, приблизительно 30% меньше, приблизительно 40% меньше, приблизительно 50% меньше, приблизительно 60% меньше, приблизительно 70% меньше, приблизительно 80% меньше, приблизительно 90% меньше, приблизительно 95% меньше или приблизительно 99% меньше не видимых невооруженным глазом частиц после от приблизительно 1 до приблизительно 7 циклов замораживания-размораживания.

[0066] В другом аспекте (A38) по любому из A1-A37 фармацевтический состав содержит на приблизительно 20% меньше, приблизительно 30% меньше, приблизительно 40% меньше, приблизительно 50% меньше, приблизительно 60% меньше, приблизительно 70% меньше, приблизительно 80% меньше, приблизительно 90% меньше, приблизительно 95% меньше или приблизительно 99% меньше не видимых невооруженным глазом частиц после хранения в течение приблизительно 1 месяца при приблизительно 40°C.

[0067] В другом аспекте (A39) по любому из A1-A38 фармацевтический состав подходит для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. В другом аспекте (A40) по любому из A1-A39 фармацевтический состав представляет собой жидкий фармацевтический состав. В другом аспекте (A41) по любому из A1-A39 фармацевтический состав представляет собой лиофилизированный фармацевтический состав.

[0068] В другом аспекте (A42) в данном документе предусмотрена лекарственная форма, содержащая фармацевтический состав по любому из A1-A41 в контейнере. В другом аспекте (A43) по A42 контейнер представляет собой пластиковый флакон или стеклянный флакон. В другом аспекте (A44) по A42 контейнер представляет собой предварительно заполненный шприц. В другом аспекте (A45) по A44 предварительно заполненный шприц содержит иглу. В другом аспекте (A46) по A45 игла представляет собой тонкостенную иглу

29G. В другом аспекте (A47) по любому из A44-A46 предварительно заполненный шприц представляет собой пластиковый шприц или стеклянный шприц. В другом аспекте (A48) по любому из A44-A47 предварительно заполненный шприц покрыт кремнийорганическим соединением.

[0069] В другом аспекте (A49) в данном документе предусмотрен флакон, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера. Другой аспект (A50) по A49 дополнительно предусматривает: (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

[0070] В другом аспекте (A51) в данном документе предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера. В другом аспекте (A52) по A51 предварительно заполненный шприц дополнительно содержит: (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от

приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

[0071] В другом аспекте (A53) в данном документе предусмотрен набор, содержащий фармацевтический состав по любому из A1-A41, лекарственную форму по любому из A42-A48, флакон по A49 или A50 или предварительно заполненный шприц по A51 или A52 и инструкции по применению.

[0072] В другом аспекте (A54) в данном документе предусмотрен способ лечения легочного заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из A1-A41, лекарственной формы по любому из A42-A48, содержимого флакона по A49 или A50 или предварительно заполненного шприца по A51 или A52. В другом аспекте (A55) по A54 легочное заболевание или нарушение представляет собой эозинофильное заболевание или нарушение. В другом аспекте (A56) по A54 легочное заболевание или нарушение представляет собой астму, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, острый и хронический эозинофильный бронхит, острую и хроническую эозинофильную пневмонию, синдром Черджа-Стросса, гиперэозинофильный синдром, легочную эозинофилию, вызываемую лекарственными средствами, раздражающими веществами и облучением, легочную эозинофилию, вызываемую инфекцией, легочную эозинофилию, связанную с аутоиммунным заболеванием, эозинофильный эзофагит, болезнь Крона или их комбинацию. В другом аспекте (A57) по A56 легочное заболевание или нарушение представляет собой астму. В другом аспекте (A58) по A57 астма представляет собой эозинофильную астму, нейтрофильную астму, смешанную эозинофильную и нейтрофильную астму или аспириновую чувствительную астму.

I. Определения

[0073] Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала определены некоторые термины. Во всем подробном описании изложены дополнительные определения.

[0074] Следует отметить, что форма единственного числа объекта относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "антитело к IL5R" представляет собой одно или несколько антител к IL5R. В связи с этим формы единственного числа, выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0075] В настоящем раскрытии все выражения процентного содержания, соотношения и т. п. указаны "по весу", если не указано иное. Используемый в данном

документе термин "по весу" является синонимичным с термином "по массе" и указывает на то, что соотношение или процентное соотношение, определенные в данном документе, получают исходя из веса, а не объема, толщины или какой-либо другой меры.

[0076] Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает примерно, в диапазоне, ориентировочно или около. Если термин "приблизительно" используется совместно с числовым диапазоном, то он модифицирует данный диапазон, расширяя границы выше и ниже изложенных числовых значений. В целом, термин "приблизительно" используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже приведенного значения с отклонением на 10%.

[0077] Если не определено иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В данном документе приведена ссылка на различные методики и материалы, известные специалистам в данной области техники. Стандартные справочные работы, в которых изложены общие принципы технологии рекомбинантной ДНК, включают Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1989); Kaufman et al., Eds., "Handbook of Molecular and Cellular Methods in Biology in Medicine," CRC Press, Boca Raton (1995); и McPherson, Ed., "Directed Mutagenesis: A Practical Approach," IRL Press, Oxford (1991), раскрытия каждой из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

II. Составы и связанные с ними аспекты

[0078] Настоящее изобретение относится к составам на основе антитела к рецептору IL5 (к IL5R), содержащим количество поверхностно-активного вещества ниже критической концентрации мицеллообразования (CMC) поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество не является полисорбатом 20 (PS20).

[0079] Описанный в данном документе термин "состав на основе антитела к IL5R" относится к композиции, содержащей одну или несколько молекул антитела к IL5R или один или несколько его антигенсвязывающих фрагментов. Термин "антитело" конкретно не ограничен. "Антитело" понимается в своем самом широком смысле и включает любой иммуноглобулин (Ig), его активные или требуемые варианты. Термин "антитело" может также относиться к димерам или мультимерам. Антитело может быть поликлональным или моноклональным и может быть встречающимся в природе или получаемым рекомбинантным путем. Следовательно, все человеческие, отличные от человеческих, гуманизированные и химерные антитела включены в термин "антитело". Как правило,

антитело представляет собой моноклональное антитело одного из следующих классов: IgG, IgE, IgM, IgD и IgA и, более типично, представляет собой IgG или IgA.

[0080] Антитело может происходить из любого животного, в том числе от птиц и млекопитающих. В некоторых аспектах антитело происходит из человека, мышинных (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы. Используемый в данном документе термин "человеческие антитела" включает антитела с аминокислотной последовательностью человеческого иммуноглобулина и включает антитела, выделенные из библиотек человеческих иммуноглобулинов или из животных, трансгенных по одному или нескольким человеческим иммуноглобулинам и не экспрессирующих эндогенные иммуноглобулины. См., например, патент США № 5939598, включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0081] Антитело также может включать, например, нативные антитела, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), образованные из по меньшей мере двух интактных антител, фрагменты антител (например, фрагменты антител, которые связываются с одним или несколькими антигенами и/или распознают их), гуманизированные антитела, человеческие антитела [Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551 (1993); Jakobovits et al., Nature 362:255-258 (1993); Bruggermann et al., Year in Immunol. 7:33 (1993); патенты США № 5591669 и № 5545807), антитела и фрагменты антител, выделенные из фаговых библиотек антител (McCafferty et al., Nature 348:552-554 (1990); Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991); Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992); Waterhouse et al., Nucl. Acids Res. 21:2265-2266 (1993)].

[0082] Антитело к IL5R иммуноспецифически связывается с полипептидным рецептором интерлейкина-5 (IL5) (IL5R) и не связывается специфически с другими полипептидами. Предпочтительно, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые иммуноспецифически связываются с IL5R, характеризуются более высокой аффинностью к IL5R или его фрагменту по сравнению с аффинностью к другим полипептидам или фрагментам других полипептидов. То есть антитела или их антигенсвязывающие фрагменты иммуноспецифически связываются с IL5R или его фрагментом с большей энергией, чем с другими полипептидами или фрагментами других полипептидов (см., например, Paul ed., 1989, Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York на стр. 332-336 в том, что касается обсуждения специфичности антитела).

[0083] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые иммуноспецифически связываются с IL5R, можно идентифицировать, например, посредством иммуноанализов, таких как радиоиммуноанализы (RIA), твердофазные

иммуноферментные анализы (ELISA) и анализы BIAcore или другие методики, известные специалистам в данной области (см., например, Seymour et al, 1995, Immunology - An Introduction for the Health Sciences, McGraw-Hill Book Company, Australia на стр. 33-41 в том, что касается обсуждения различных анализов для определения взаимодействий антитело-антиген *in vivo*).

[0084] В одном аспекте IL5R представляет собой IL5R человека, его аналог, производное или фрагмент. Нуклеотидная последовательность IL5R человека находится в базе данных GenBank (см., например, номер доступа M96652.1). Аминокислотная последовательность IL5R человека находится в базе данных GenBank (см., например, номер доступа Q01344). Эти последовательности включены в данный документ посредством ссылки.

[0085] В некоторых аспектах антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой бенрализумаб. Информация, касающаяся бенрализумаба и его антигенсвязывающих фрагментов, находится, например, в публикации заявки на патент США № 2010/0291073, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающие фрагменты содержат последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи антитела KM1259, раскрытого в патенте США № 6018032, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0086] В некоторых аспектах антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6.

[0087] В некоторых аспектах антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:8.

[0088] В некоторых аспектах антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:9, и/или легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:10.

[0089] В некоторых аспектах антитело к IL5R или антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в количестве от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 50 мг, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, приблизительно 3 мг/мл, приблизительно 4 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл, приблизительно 6 мг/мл, приблизительно 7 мг/мл, приблизительно 8 мг/мл, приблизительно 9 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 11 мг/мл, приблизительно 12 мг/мл, приблизительно 13 мг/мл, приблизительно 14 мг/мл, приблизительно 15 мг/мл, приблизительно 16 мг/мл, приблизительно 17 мг/мл, приблизительно 18 мг/мл, приблизительно 19 мг/мл, приблизительно 20 мг/мл, приблизительно 25 мг/мл, приблизительно 30 мг/мл, приблизительно 40 мг/мл, приблизительно 45 мг/мл, приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 55 мг/мл, приблизительно 60 мг/мл, приблизительно 65 мг/мл, приблизительно 70 мг/мл, приблизительно 75 мг/мл, приблизительно 80 мг/мл, приблизительно 85 мг/мл, приблизительно 90 мг/мл, приблизительно 95 мг/мл или приблизительно 100 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к IL5R или антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в количестве от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 30 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к IL5R или антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в количестве от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, от приблизительно 30 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к IL5R или антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе при приблизительно 150 мг/мл.

[0090] Составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержат количество поверхностно-активного вещества ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества. Используемый в данном документе термин "критическая концентрация мицеллообразования" или "СМС" означает концентрацию поверхностно-активного вещества, при которой или выше которой образуются мицеллы, и все дополнительные поверхностно-активные вещества, добавленные в систему, будут образовывать мицеллы. Значение(значения) СМС поверхностно-активного вещества можно рассчитать с применением различных известных методик (например, поверхностной тензиометрии, проводимости, светорассеяния, флуоресцентной спектроскопии и/или лунок микропланшета).

[0091] Одним из основных стрессов, которым могут подвергаться белки (например, антитела), является стресс на границе раздела фаз (например, на границах раздела фаз воздух/вода в жидких составах или на границах раздела фаз лед/вода при замораживании/размораживании). Поверхностно-активные вещества обычно используют в концентрации(концентрациях), равной или превышающей их СМС, для стабилизации белков в биофармацевтических составах в условиях стресса или длительного хранения для предотвращения или минимизации агрегации и/или образования частиц. При концентрации, равной или превышающей СМС поверхностно-активного вещества, образование мицелл и/или комплексов белок-поверхностно-активное вещество в водном составе, как известно, снижает стресс белка на границе раздела фаз и, следовательно, стабилизирует белки против белок-белковых взаимодействий и образования белковых частиц. Однако способность поверхностно-активного вещества при концентрации ниже его СМС стабилизировать белки (например, антитела) в водном составе относительно неизвестна и часто зависит от антитела, в том числе чувствительности антитела к стрессу на границе раздела фаз и склонности к дестабилизации при стрессе.

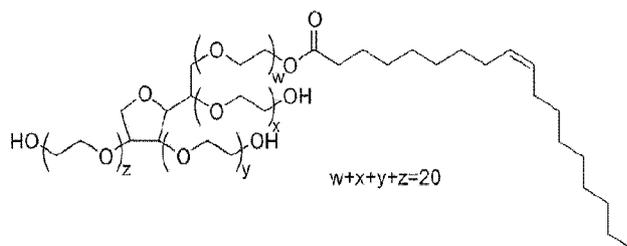
[0092] Следовательно, "ниже критической концентрации мицеллообразования" или "ниже СМС" означает такую концентрацию поверхностно-активного вещества, ниже которой образуются мицеллы. В некоторых аспектах количество поверхностно-активного вещества на по меньшей мере приблизительно 10% ниже, по меньшей мере 20% ниже, по меньшей мере 30% ниже, по меньшей мере 40% ниже, по меньшей мере 50% ниже, по меньшей мере 60% ниже, по меньшей мере 70% ниже, по меньшей мере 80% ниже, по меньшей мере 90% ниже, по меньшей мере 95% ниже, по меньшей мере 96% ниже, по меньшей мере 97% ниже, по меньшей мере 98% ниже или по меньшей мере 99% ниже СМС поверхностно-активного вещества.

[0093] Примеры поверхностно-активного вещества включают без ограничения анионные поверхностно-активные вещества (например, лаурилсульфат аммония, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, миретсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, перфтороктансульфонат, перфторобутансульфонат, фосфаты алкил-арилловых эфиров, фосфаты алкиловых эфиров, карбоксилаты, лауроилсаркозинат натрия, перфторнонаноат, перфтороктаноат); катионные поверхностно-активные вещества (например, дигидрохлорид октенидина, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, хлорид диметилдиоктадециламмония и бромид диоктадецилдиметиламмония); цвиттер-ионные (амфотерные) поверхностно-активные вещества (например, 3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат,

кокамидопропилгидроксисултаин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, сфингомиелины, оксид лаурилдиметиламина и оксид миристиамина); неионогенные поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты или серия Brij); этоксилаты (например, этоксилат жирного спирта (например, монододециловый эфир октаэтиленгликоля и монододециловый эфир пентаэтиленгликоля), алкилфенолэтоксилаты (например, ноноксинолы и Triton X-100); этоксилаты жирных кислот, этоксилированные амины и/или амиды жирных кислот (например, полиэтоксилированный талловый амин, кокамид моноэтаноламина и кокамид диэтаноламина); этоксилаты, блокированные на конце (например, полочсамеры); сложные эфиры жирных кислот и полигидроксисоединений; сложные эфиры жирных кислот и глицерина (например, моностеарат глицерина и монолаурат глицерина); сложные эфиры жирных кислот и сорбита (например, спаны, такие как сорбитанмонолаурат, сорбитанмоностеарат и сорбитантристеарат, и Tween, такие как Tween 20, Tween 40, Tween 60 и Tween 80); сложные эфиры жирных кислот и сахарозы; алкилполиглюкозиды (например, децилглюкозид, лаурилглюкозид и октилглюкозид); их комбинация.

[0094] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество не является полисорбатом 20 (PS20).

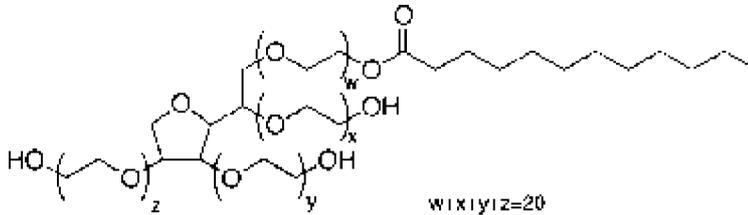
[0095] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 (PS80). PS80 также известен как сорбитанмоноолеат полиоксиэтилена (20) и представлен следующей формулой:



[0096] В некоторых аспектах количество PS80 ниже СМС составляет от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем), например, от приблизительно 0,0006% до приблизительно 0,0012%, от приблизительно 0,0008% до приблизительно 0,0012%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,0012%, от приблизительно 0,0004% до приблизительно 0,0010%, от приблизительно 0,0006% до приблизительно 0,001%, от приблизительно 0,0008% до приблизительно 0,001%, от приблизительно 0,0004% до приблизительно 0,0008%, от приблизительно 0,0006% до приблизительно 0,0008% или от приблизительно 0,0004% до приблизительно 0,0006%. В некоторых аспектах количество PS80 ниже СМС составляет приблизительно 0,0004%

(вес/объем), приблизительно 0,0006%, приблизительно 0,0008%, приблизительно 0,001% или приблизительно 0,0012%.

[0097] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 (PS20). PS20 также известен как сорбитанмонолаурат полиоксиэтилена (20) и представлен следующей формулой:



[0098] В некоторых аспектах количество PS20 ниже СМС составляет от приблизительно 0,002% (вес/объем) до приблизительно 0,006% (вес/объем), например, от приблизительно 0,002% до приблизительно 0,004% или от приблизительно 0,004% до приблизительно 0,006%. В некоторых аспектах количество PS20 ниже СМС в составах по настоящему изобретению составляет приблизительно 0,002% (вес/объем), приблизительно 0,004% или приблизительно 0,006%.

[0099] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер. Полуксамеры представляют собой неионогенные триблок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (поли(пропиленоксида)), фланкированной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (поли(этиленоксида)). Примеры полуксамера включают без ограничения полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 184, полуксамер 124 или их комбинацию.

[00100] В некоторых аспектах количество полуксамера (например, полуксамера 188) ниже СМС составляет от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем), например, от приблизительно 0,03% до приблизительно 0,07%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 0,04%, от приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 0,04%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,08%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,07%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,05%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,08%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,07%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 0,08%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 0,07% или от приблизительно 0,07% до приблизительно 0,08%. В некоторых аспектах количество полуксамера (например, полуксамера 188) ниже СМС составляет от приблизительно

0,027% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем). В некоторых аспектах количество полоксамера (например, полоксамера 188) ниже СМС составляет приблизительно 0,03% (вес/объем), приблизительно 0,04%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,06%, приблизительно 0,07% или приблизительно 0,08%.

[00101] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество серии Brij (например, Brij 35 (эфир додецилполиэтиленоксида, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{23}\text{OH}$); Brij 93 (олеиловый эфир полиэтиленгликоля, олеиловый эфир полиоксиэтилена (2), $\text{C}_{18}\text{H}_{35}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 2$); Brij S100 (стеариловый эфир полиоксиэтилена (100), $\text{C}_{18}\text{H}_{37}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 100$); Brij 58 (гексадециловый эфир полиэтиленгликоля, $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{C}_{16}\text{H}_{33}$); Brij C10 (гексадециловый эфир полиэтиленгликоля, цетиловый эфир полиоксиэтилена (10), $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 10$); Brij L4 (додециловый эфир полиэтиленгликоля, лауриловый эфир полиоксиэтилена (4), $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_5$); Brij O20 (олеиловый эфир полиоксиэтилена (20), $\text{C}_{18}\text{H}_{35}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 20$); Brij S10 (октадециловый эфир полиэтиленгликоля, стеариловый эфир полиоксиэтилена (10), $\text{C}_{18}\text{H}_{37}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 10$) или Brij S20 (октадециловый эфир полиэтиленгликоля, стеариловый эфир полиоксиэтилена (20), $\text{C}_{18}\text{H}_{37}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n \sim 20$)). В некоторых аспектах количество поверхностно-активного вещества серии Brij ниже СМС составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,01%, например, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,009%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,005%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,003%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,01%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,009%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,005%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,01%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,009%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,01% или от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,009%. В некоторых аспектах количество поверхностно-активного вещества серии Brij ниже СМС составляет приблизительно 0,003% (вес/объем) или приблизительно 0,0089% (вес/объем).

[00102] В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой сукцинат токоферилполиэтиленгликоля (TPGS). В некоторых аспектах TPGS представляет собой витамин Е TPGS 1000. В некоторых аспектах количество TPGS ниже СМС составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,02%, например, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,01%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,005%, от

приблизительно 0,001% до приблизительно 0,003%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,02%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,01%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,003% до приблизительно 0,005%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,02%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,01%, от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,007%, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,02%, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,01% или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,02%. В некоторых аспектах количество TPGS ниже СМС составляет приблизительно 0,0054% (вес/объем) или приблизительно 0,0162% (вес/объем).

[00103] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут содержать различные другие компоненты. В некоторых аспектах составы содержат буфер (например, гистидиновый, ацетатный, фосфатный или цитратный буфер) и/или стабилизирующее средство (например, альбумин человека) и т. п. или их комбинацию. В некоторых аспектах составы содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, включая, например, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, сахарозу, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена и полиэтиленгликоль или их комбинацию.

[00104] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержат гистидин. В некоторых аспектах составы содержат от приблизительно 1 мМ до приблизительно 100 мМ гистидина, например, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 80 мМ гистидина, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 60 мМ гистидина, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 50 мМ гистидина, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина или приблизительно 20 мМ гистидина.

[00105] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержат незаряженное вспомогательное вещество. Термин "вспомогательное вещество" относится к фармакологически неактивному веществу, составленному с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе. В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество может

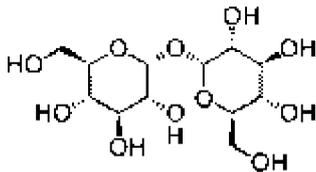
способствовать предотвращению денатурации или иным образом способствовать стабилизации антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Примеры вспомогательных веществ известны из уровня техники. Примеры можно брать, например, из справочника Gennaro, Alfonso R.: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990. В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество представляет собой фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, лактозу, мальтозу, сахарозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрины, растворимый крахмал, трегалозу, сорбит, эритрит, изомальт, лактит, мальтит, ксилит, глицерин, лактит, гидроксиптилкрахмал, водорастворимые глюканы или их комбинацию. В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество представляет собой сахарозу. В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество представляет собой трегалозу. В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество представляет собой маннит.

[00106] В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество присутствует в составах на основе антитела к IL5R в количестве от приблизительно 1 мМ до приблизительно 1 М, от приблизительно 2 мМ до приблизительно 500 мМ, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 300 мМ или от приблизительно 20 мМ до приблизительно 250 мМ. В некоторых аспектах концентрация незаряженного вспомогательного вещества в составе составляет от приблизительно 5 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, приблизительно 30 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ или приблизительно 70 мМ. В одном аспекте концентрация незаряженного вспомогательного вещества в составе составляет приблизительно 50 мМ. В некоторых аспектах концентрация незаряженного вспомогательного вещества в составе составляет от приблизительно 50 мМ до приблизительно 800 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 500 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 400 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 400 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 300 мМ или приблизительно 250 мМ. В одном аспекте концентрация незаряженного вспомогательного вещества в составе составляет приблизительно 250 мМ.

[00107] В других аспектах количество незаряженного вспомогательного вещества в составе составляет от приблизительно 0,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем), например, от приблизительно 0,5% до приблизительно 8%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 6%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,5% до приблизительно

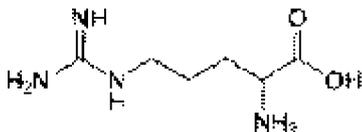
1%, от приблизительно 1% до приблизительно 8,5%, от приблизительно 1% до приблизительно 8%, от приблизительно 1% до приблизительно 6%, от приблизительно 1% до приблизительно 4%, от приблизительно 1% до приблизительно 2%, от приблизительно 2% до приблизительно 8,5%, от приблизительно 2% до приблизительно 8%, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, от приблизительно 2% до приблизительно 4%, от приблизительно 4% до приблизительно 8,5%, от приблизительно 4% до приблизительно 8%, от приблизительно 4% до приблизительно 6%, от приблизительно 6% до приблизительно 8% или от приблизительно 6% до приблизительно 8,5%.

[00108] В некоторых аспектах незаряженное вспомогательное вещество представляет собой трегалозу, представленную формулой:



[00109] В некоторых аспектах концентрация трегалозы в составе составляет от приблизительно 1 мМ до приблизительно 1 М, от приблизительно 2 мМ до приблизительно 500 мМ, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 300 мМ или от приблизительно 20 мМ до приблизительно 250 мМ. В некоторых аспектах концентрация трегалозы в составе составляет от приблизительно 5 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, приблизительно 30 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ или приблизительно 70 мМ. В одном аспекте концентрация трегалозы в составе составляет приблизительно 50 мМ. В некоторых аспектах концентрация трегалозы в составе составляет от приблизительно 50 мМ до приблизительно 800 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 500 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 400 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 400 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 300 мМ или приблизительно 250 мМ. В одном аспекте концентрация трегалозы в составе составляет приблизительно 250 мМ.

[00110] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержат аргинин. Аргинин представляет собой условно заменимую аминокислоту, которая может быть представлена следующей формулой:



[00111] Используемый в данном документе аргинин включает форму свободного основания аргинина, а также любые и все его соли. В некоторых аспектах аргинин включает его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид аргинина. Используемый в данном документе аргинин также включает все энантиомеры (например, L-аргинин и S-аргинин) и любую комбинацию энантиомеров (например, 50% L-аргинина и 50% S-аргинина; 90-100% L-аргинина и 10-0% S-аргинина и т. д.). В некоторых аспектах термин "аргинин" включает более 99% L-аргинина и менее 1% S-аргинина. В некоторых аспектах термин "аргинин" включает энантиомерно чистый L-аргинин. В некоторых аспектах аргинин представляет собой аргинин фармацевтической степени чистоты.

[00112] В составах на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут присутствовать различные концентрации аргинина. В некоторых аспектах состав содержит более 50 мМ аргинина, более 75 мМ аргинина, более 100 мМ аргинина, более 125 мМ аргинина, более 130 мМ аргинина, более 150 мМ аргинина, более 175 мМ аргинина или более 200 мМ аргинина. В других аспектах состав содержит до 800 мМ аргинина, до 600 мМ аргинина, до 400 мМ аргинина, до 200 мМ аргинина, до 150 мМ аргинина, до 130 мМ аргинина или до 125 мМ аргинина. В других аспектах состав содержит от 50 мМ до 300 мМ, от 75 мМ до 250 мМ, от 100 мМ до 200 мМ, от 110 мМ до 160 мМ, от 120 мМ до 150 мМ или приблизительно 125 мМ аргинина. В некоторых аспектах состав содержит 125 мМ аргинина. В некоторых аспектах состав содержит 130 мМ аргинина. В некоторых аспектах аргинин добавляют в количестве, достаточном для поддержания осмоляльности состава. В некоторых аспектах аргинин добавляют в количестве, достаточном для получения гипертонического раствора.

[00113] В составах на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут присутствовать различные буферы. В некоторых аспектах буфер представляет собой ацетат. В некоторых аспектах буфер представляет собой сукцинат.

[00114] Составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут характеризоваться различными значениями вязкости. Способы измерения вязкости составов на основе антител известны специалистам в данной области и могут включать, например, измерение реометром (например, реометром Anton Paar MCR301 с любым из пластинчатых элементов на 50 мм, 40 мм или 20 мм). В некоторых аспектах состав характеризуется вязкостью менее 20 сантипуаз (сП), менее 18 сП, менее 15 сП, менее 13 сП или менее 11 сП. В некоторых аспектах состав характеризуется вязкостью менее 13 сП. Специалисту в данной области будет понятно, что вязкость зависит от температуры, следовательно, если не указано иное, значения вязкости, представленные в данном документе, измеряют при 25°C, если не указано иное.

[00115] Составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут характеризоваться разными значениями осмолярной концентрации. Способы измерения осмолярности составов на основе антител известны из уровня техники и могут включать, например, измерение осмометром (например, осмометром Advanced Instrument Inc 2020, измеряющим понижение температуры замерзания). В некоторых аспектах состав характеризуется осмолярностью от 200 до 600 мОсм/кг, от 260 до 500 мОсм/кг или от 300 до 450 мОсм/кг.

[00116] Составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению могут характеризоваться различными уровнями pH. В некоторых аспектах pH состава составляет от 4 до 7, от 4,5 до 6,5 или от 5 до 6. В некоторых аспектах pH состава составляет 5. В некоторых аспектах pH состава составляет 6. В некоторых аспектах pH состава составляет > 7. Различные средства можно использовать для достижения требуемого уровня pH, в том числе без ограничения добавление подходящего буфера. В некоторых аспектах pH состава составляет от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0. В некоторых аспектах pH состава составляет приблизительно 5,5. В некоторых аспектах pH состава составляет приблизительно 5,6.

[00117] В некоторых аспектах различные компоненты можно не включать в составы на основе антитела к IL5R, или он может "практически не содержать" данный компонент. Используемый в данном документе термин "практически не содержит" относится к составу, содержащему менее 0,01%, менее 0,001%, менее 0,0005%, менее 0,0003% или менее 0,0001% указанного компонента.

[00118] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению практически не содержат сахарид, т. е. содержат менее 0,01% (вес/объем), менее 0,001%, менее 0,0005%, менее 0,0003% или менее 0,0001% сахара. Используемый в данном документе термин "сахарид" относится к классу молекул, которые являются производными многоатомных спиртов. Сахаридами обычно называются углеводы, и они могут содержать разные количества сахарных (сахаридных) звеньев, например, моносахариды, дисахариды и полисахариды. В некоторых аспектах состав практически не содержит дисахарид. В некоторых аспектах состав практически не содержит восстанавливающий сахар, невосстанавливающий сахар или сахарный спирт. В некоторых аспектах состав практически не содержит пролин, глутамат, сорбит, ионы двухвалентных металлов и/или сукцинат.

[00119] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела к IL5R или связывающего фрагмента данного антитела (например, содержащего

CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6) и (ii) количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (например, от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полуксамера (например, полуксамера 188)). В некоторых аспектах состав дополнительно содержит незаряженное вспомогательное вещество, аргинин и/или гистидин. В некоторых аспектах состав дополнительно содержит (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) незаряженного вспомогательного вещества (например, трегалозы); (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ аргинина (например, L-аргинина) и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

[00120] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержит (i) антитело к IL5R или связывающий фрагмент данного антитела, (ii) PS80, (iii) трегалозу, (iv) аргинин и (v) гистидин. В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела к IL5R или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00121] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела к IL5R или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую

последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00122] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержит (i) антитело к IL5R или связывающий фрагмент данного антитела, (ii) полоксамер, (iii) трегалозу, (iv) аргинин и (v) гистидин. В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела к IL5R или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00123] В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно

0,08% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00124] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00125] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00126] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую

последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00127] В некоторых аспектах состав содержит (i) приблизительно 30 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера 188; (iii) приблизительно 250 мМ трегалозы; (iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и (v) приблизительно 20 мМ гистидина.

[00128] В некоторых аспектах состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл (например, приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы или приблизительно 250 мМ маннита и (iv) ацетат или сукцинат.

[00129] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению подходит для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

[00130] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению представляет собой жидкий состав. В некоторых аспектах состав на основе

антитела к IL5R по настоящему изобретению представляет собой водный состав. В других аспектах состав представляет собой лиофилизированный состав.

[00131] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению может быть стерилизованным. Составы на основе антитела можно стерилизовать различными способами стерилизации, включая стерилизующую фильтрацию, облучение и т. п. В одном аспекте состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению стерилизуют посредством стерилизующей фильтрации с помощью предварительно стерилизованного фильтра с диаметром пор 0,2 микрона.

[00132] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к лекарственной форме, содержащей состав на основе антитела к IL5R, предусмотренный в данном документе, в контейнере. В некоторых аспектах контейнер представляет собой шприц. В некоторых аспектах шприц (например, предварительно заполненный шприц) содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент и поверхностно-активное вещество в количестве ниже СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах шприц (например, предварительно заполненный шприц) содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент, PS80 или полоксамер, трегалозу, аргинин и гистидин. В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера. В некоторых аспектах состав дополнительно содержит (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина. В некоторых аспектах состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл (например, приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под

SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы или приблизительно 250 мМ маннита и (iv) ацетат или сукцинат. В некоторых аспектах шприц (например, предварительно заполненный шприц) содержит приблизительно 1 мл, приблизительно 2 мл, приблизительно 3 мл, приблизительно 4 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 15 мл или приблизительно 20 мл состава, предусмотренного в данном документе.

[00133] В некоторых аспектах шприц можно заполнять составом на основе антитела к IL5R непосредственно перед введением субъекту, например, менее чем за 1 неделю, за 1 день, за 6 часов, за 3 часа, за 2 часа, за 1 час, за 30 минут, за 20 минут или за 10 минут до введения субъекту. В некоторых аспектах шприц заполняют составом на основе антитела к IL5R в месте розничной продажи или в учреждении, где осуществляется лечение субъекта. В некоторых аспектах шприц является предварительно заполненным, например, шприц заполняют составом более чем за 1 день, за 2 дня, за 4 дня, за 1 неделю, за 2 недели, за 1 месяц, за 2 месяца, за 3 месяца, за 6 месяцев, за 12 месяцев, за 18 месяцев, за 24 месяца, за 3 года или за 4 года перед введением субъекту. В некоторых аспектах шприц (например, предварительно заполненный шприц) содержит иглу, например, иглу со стандартными стенками 27G, тонкостенную иглу 27G, иглу со стандартными стенками 29G или тонкостенную иглу 29G. В некоторых аспектах шприц (например, предварительно заполненный шприц) содержит тонкостенную иглу 29G.

[00134] В некоторых аспектах шприц представляет собой пластиковый шприц или стеклянный шприц. В некоторых аспектах шприц изготовлен из материалов, которые практически не содержат вольфрам. В некоторых аспектах шприц покрыт кремнийорганическим соединением. В некоторых аспектах шприц содержит поршень с диском из фторполимерной смолы. Примеры шприцев могут включать, без ограничения, Нурак™ длинной конфигурации на 1 мл для биотехнологических препаратов (Vecton

Dickinson) с уплотнителем 4023 Flurotec Daikyo SilOOO для Нупак длинной конфигурации на 1 мл от Becton Dickinson (№ по каталогу 47271919), СЗPin (партия № E912701), Нупак™ для биотехнологических препаратов с 0,8 мг кремнийорганического масла (Becton Dickinson) и шприцы CZ (West, № по каталогу 19550807).

[00135] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к флакону, содержащему состав на основе антитела к IL5R, описанный в данном документе. В некоторых аспектах флакон представляет собой пластиковый флакон или стеклянный флакон. В некоторых аспектах флакон содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент и поверхностно-активное вещество в количестве ниже СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах флакон содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент, PS80 или полуксамер, трегалозу, аргинин и гистидин. В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полуксамера. В некоторых аспектах состав дополнительно содержит (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина. В некоторых аспектах состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл (например, приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность,

изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы или приблизительно 250 мМ маннита и (iv) ацетат или сукцинат. В некоторых аспектах флакон содержит приблизительно 1 мл, приблизительно 2 мл, приблизительно 3 мл, приблизительно 4 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 15 мл или приблизительно 20 мл состава, описанного в данном документе.

[00136] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к набору, содержащему состав на основе антитела к IL5R, лекарственную форму, флакон или шприц (например, предварительно заполненный шприц), описанные в данном документе, и инструкции по применению. В некоторых аспектах набор содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент и поверхностно-активное вещество в количестве ниже СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах набор содержит состав, содержащий антитело к IL5R или его антигенсвязывающий фрагмент, PS80 или полоксамер, трегалозу, аргинин и гистидин. В некоторых аспектах состав содержит (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или связывающего фрагмента данного антитела, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и (ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера. В некоторых аспектах состав дополнительно содержит (iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы; (iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и (v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина. В некоторых аспектах состав содержит: (i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл (например, приблизительно 30 мг/мл) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1

вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6; (ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера; (iii) приблизительно 250 мМ сахарозы или приблизительно 250 мМ маннита и (iv) ацетат или сукцинат.

[00137] В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению являются "стабильными" и/или характеризуются "улучшенной стабильностью". Используемые в данном документе термины "стабильный" и "стабильность" в целом относятся к сохранению целостности или к сведению к минимуму деградации, денатурации, агрегации или разворачивания биологически активного средства, такого как белок, пептид или другая биологически активная макромолекула. Используемый в данном документе термин "улучшенная стабильность" в целом означает, что при условиях, которые, как известно, приводят к деградации, денатурации, агрегации или разворачиванию, белок (например, антитело к IL5R), пептид или другая биологически активная макромолекула, представляющие интерес, сохраняют большую стабильность по сравнению с контрольным белком, пептидом или другой биологически активной макромолекулой.

[00138] В некоторых аспектах стабильность определяется образованием частиц (например, образованием не видимых невооруженным глазом частиц) и/или фрагментацией антитела к IL5R. В некоторых аспектах не видимая невооруженным глазом частица характеризуется диаметром ≥ 1 мкм, ≥ 2 мкм, ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм или ≥ 25 мкм.

[00139] Термин "стабильный" может быть относительным, а не абсолютным. Таким образом, в некоторых аспектах антитело к IL5R является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) при хранении антитела при температуре от 2°C до 8°C в течение 6 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5%

или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 2°C до 8°C в течение 12 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 2°C до 8°C в течение 18 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 2°C до 8°C в течение 24 месяцев.

[00140] В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 23°C до 27°C в течение 3 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 23°C до 27°C в течение 6 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 23°C до 27°C в течение 12 месяцев. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5% или менее 2% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при температуре от 23°C до 27°C в течение 24 месяцев.

[00141] В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 6%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается за месяц, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при 40°C. В некоторых аспектах антитело является стабильным, если менее 6%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% антитела деградирует, денатурирует, агрегирует или разворачивается за месяц, что определяют посредством SEC HPLC при хранении антитела при 5°C.

[00142] В некоторых аспектах составы на основе антитела по настоящему изобретению можно считать стабильными, если антитело характеризуется потерей связывающей активности антитела (в том числе фрагментов данного антитела) в составе по сравнению с эталонным антителом от очень незначительной до отсутствующей, что

измеряют посредством анализов связывания антитела, известных специалистам в данной области, таких как, например, твердофазные иммуоферментные анализы (ELISA) и т. п., в течение периода времени, составляющего 8 недель, 4 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев или 24 месяца. В некоторых аспектах антитело, хранящееся при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 1 месяца, сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% способности к связыванию с полипептидным рецептором IL-5 по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению. В некоторых аспектах антитело, хранящееся при приблизительно 5°C в течение по меньшей мере 6 месяцев, сохраняет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% способности к связыванию с полипептидным рецептором IL-5 по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению. В некоторых аспектах антитело, хранящееся при приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 1 месяца, сохраняет по меньшей мере 95% способности к связыванию с полипептидным рецептором IL-5 по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению. В некоторых аспектах антитело, хранящееся при приблизительно 5°C в течение по меньшей мере 6 месяцев, сохраняет по меньшей мере 95% способности к связыванию с полипептидным рецептором IL-5 по сравнению с эталонным антителом, которое не подвергалось хранению.

[00143] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержит менее приблизительно 20000 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 10000 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 5000 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 1000 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 500 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 100 не видимых невооруженным глазом частиц на мл, менее приблизительно 50 не видимых невооруженным глазом частиц на мл или менее приблизительно 20 не видимых невооруженным глазом частиц на мл. В некоторых аспектах состав подвергался интенсивному перемешиванию (например, в течение приблизительно 10 дней, например, при комнатной температуре), циклам замораживания-размораживания (например, от приблизительно 1 до приблизительно 10 циклам) и/или хранению (например, в течение приблизительно 1 месяца, например, при приблизительно 40°C).

[00144] В других аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению содержит на приблизительно 20% меньше, приблизительно 30% меньше, приблизительно 40% меньше, приблизительно 50% меньше, приблизительно 60% меньше, приблизительно 70% меньше, приблизительно 80% меньше, приблизительно 90% меньше, приблизительно 95% меньше или приблизительно 99% меньше не видимых невооруженным глазом частиц, чем контрольный состав.

[00145] В некоторых аспектах состав на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению практически не содержит частиц. Используемый в данном документе термин "практически не содержит частиц" относится к отсутствию видимых частиц при наблюдении на просмотровом столе. В некоторых аспектах "практически не содержит частиц" относится к составу, содержащему менее приблизительно 200 частиц/мл, менее приблизительно 150 частиц/мл, менее приблизительно 100 частиц/мл, менее приблизительно 50 частиц/мл, менее приблизительно 30 частиц/мл, менее приблизительно 20 частиц/мл, менее приблизительно 15 частиц/мл, менее приблизительно 10 частиц/мл, менее приблизительно 5 частиц/мл, менее приблизительно 2 частиц/мл или менее приблизительно 1 частицы/мл. В некоторых аспектах "практически не содержит частиц" относится к составам, содержащим от приблизительно 1 до приблизительно 20 частиц/мл, от приблизительно 10 до приблизительно 150 частиц/мл, от приблизительно 1 до приблизительно 50 частиц/мл, от приблизительно 2 до приблизительно 40 частиц/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 30 частиц/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 25 частиц/мл или от приблизительно 5 до приблизительно 20 частиц/мл.

[00146] В некоторых аспектах частицы выявляют посредством визуального осмотра, визуализации микропотока (MFI), эксклюзионной хроматографии (SEC) и/или счетчика частиц (например, счетчика частиц НИАС). В некоторых аспектах фрагментацию белка выявляют посредством гель-электрофореза.

II. Способы применения

[00147] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения заболевания или нарушения, характеризующегося aberrантной экспрессией и/или активностью полипептида IL-5, заболевания или нарушения, характеризующегося aberrантной экспрессией и/или активностью рецептора IL-5 (IL5R) или одной или нескольких его субъединиц, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, пролиферативного заболевания или инфекции (предпочтительно респираторной инфекции) или одного или нескольких их симптомов, включающим введение состава на основе антитела к IL5R, лекарственной формы, содержащего флакона

и/или шприца (например, предварительно заполненного шприца), предусмотренных в данном документе.

[00148] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения легочного заболевания или нарушения, включающим введение состава на основе антитела к IL5R, лекарственной формы, содержащего флакона и/или шприца (например, предварительно заполненного шприца), предусмотренных в данном документе.

[00149] В некоторых аспектах легочное заболевание или нарушение представляет собой эозинофильное заболевание или нарушение. В некоторых аспектах легочное заболевание или нарушение представляет собой астму, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, острый и хронический эозинофильный бронхит, острую и хроническую эозинофильную пневмонию, синдром Черджа-Стросса, гиперэозинофильный синдром, легочную эозинофилию, вызываемую лекарственными средствами, раздражающими веществами и облучением, легочную эозинофилию, вызываемую инфекцией, легочную эозинофилию, связанную с аутоиммунным заболеванием, эозинофильный эзофагит, болезнь Крона или их комбинацию. В некоторых аспектах астма представляет собой эозинофильную астму, нейтрофильную астму, смешанную эозинофильную и нейтрофильную астму или аспириновую чувствительную астму.

[00150] Термины "лечить" и "лечение" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим, поддерживающим или предупреждающим мерам, где цель заключается в предупреждении или облегчении (ослаблении) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или получения благоприятных или желательных клинических результатов. Термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к снижению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности такого заболевания или нарушения (например, заболевания или нарушения, характеризующегося aberrантной экспрессией и/или активностью полипептида IL-5, заболевания или нарушения, характеризующегося aberrантной экспрессией и/или активностью полипептида IL-5 или одной или нескольких его субъединиц, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, пролиферативного заболевания или инфекции) или ослаблению одного или нескольких их симптомов, являющихся результатом введения одного или нескольких средств терапии (включая без ограничения введение одного или нескольких профилактических или терапевтических средств). В некоторых аспектах такие термины относятся к снижению воспаления, ассоциированного с воспалением, опосредованным эозинофилами. В других

аспектах такие термины относятся к снижению высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или к снижению биологического эффекта таких медиаторов воспаления. В других аспектах такие термины относятся к снижению роста, образования и/или повышения числа гиперпролиферирующих клеток (например, раковых клеток). В еще одних аспектах такие термины относятся к снижению воспаления дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта или их комбинаций. В еще одних аспектах такие термины относятся к снижению симптомов, ассоциированных с астмой. В некоторых аспектах такие термины относятся к снижению симптомов, ассоциированных с хроническим обструктивным легочным заболеванием (COPD).

[00151] Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству средства терапии (например, антитела к IL5R или его антигенсвязывающего фрагмента), которое является достаточным для снижения тяжести заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов, снижения продолжительности респираторного состояния, ослабления одного или нескольких симптомов такого заболевания или нарушения, предупреждения перехода такого заболевания или нарушения на более позднюю стадию, обеспечения регрессии такого заболевания или нарушения или усиления или улучшения терапевтического эффекта(эффектов) другого средства терапии. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество нельзя точно указать заранее, и оно может быть определено лицом, осуществляющим уход, например, врачом или другим медицинским работником, с применением различных способов, например, титрования дозы. Соответствующие терапевтически эффективные количества можно определить посредством обычного эксперимента с применением, например, животных моделей.

[00152] Предусмотренные в данном документе составы могут быть подходящими для лечения субъекта. Используемый в данном документе термин "субъект" можно использовать взаимозаменяемо с термином "пациент" и он относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, в том числе к людям и животным, отличным от человека, таким как без ограничения домашние и сельскохозяйственные животные, животные из зоопарка, животные, участвующие в спортивных соревнованиях, и животные-компаньоны. В некоторых аспектах субъект относится к человеку.

[00153] Путь введения состава на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению может представлять собой введение посредством, например, перорального, парентерального, ингаляционного или местного способов. Используемый в данном документе термин "парентеральный" включает, например, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное, ректальное или

вагинальное введение. В некоторых аспектах составы на основе антитела к IL5R по настоящему изобретению подходят для введения путем инъекции, в частности, для внутривенной или внутриартериальной инъекции или инъекции с помощью капельницы.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

[00154] Проводили исследования для тестирования влияния различных стрессов на образование не видимых невооруженным глазом частиц в составах на основе антитела к IL5R, содержащих различные поверхностно-активные вещества, в частности полисорбат 20 (PS20), полисорбат 80 (PS80) или полоксамер 188, в количестве ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества.

[00155] Получали составы, содержащие 30 мг/мл антитела к IL5R, 20 мМ гистидина/гидрохлорида гистидина (HCl) и 250 мМ дигидрата трегалозы, pH 6,0, либо без поверхностно-активного вещества, либо с 0,006% полисорбата 20 (PS20), 0,02% PS20, 0,0004% полисорбата 80 (PS80), 0,0012% PS80, 0,006% PS80, 0,02% PS80, 0,027% полоксамера 188 или 0,08% полоксамера 188. Антитело к IL5R изготавливали в DSC, MEDI-563, партия MS00684-42, PFB при 134 г/л. С применением исходного антитела образцы пересоставляли путем разбавления и замены буфера для достижения требуемых концентраций. Поверхностно-активные вещества вносили из жидкого исходного раствора с более высокой концентрацией. Окончательные составы подвергали стерилизующей фильтрации с помощью фильтров с диаметром пор 0,2 мкм.

[00156] Для тестирования стабильности 1 мл составов добавляли в шприц (шприц Нурак от Becton Dickinson на 1 мл, игла 29 калибра, с уплотнителем West 4023) или стеклянный флакон (стеклянный флакон SCHOTT 2R типа I с пробкой West Daikyo диаметром 13 мм) с использованием ручного наполнения и закупоривания.

[00157] Затем проводили интенсивное перемешивание (непрерывное вращение) с помощью ротатора/качалки Scientific Industries Genie SI-1100 Roto-Shake при скорости 35 об./мин в течение в целом 10 дней. После перемешивания шприцы опорожняли через иглу и образцы состава из шприцев и стеклянных флаконов тестировали на приборе для визуализации микропотока (MFI). Для тестирования сначала удаляли 0,2 мл каждого образца, затем анализировали 0,5 мл каждого образца. Размер не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм и ≥ 25 мкм) измеряли через 5 и 10 дней по общему количеству снимков, полученных с помощью прибора. Чтобы избежать подсчета пузырьков воздуха для большей точности применяли фильтрацию по соотношению сторон.

[00158] На фиг. 1A-1B показано, что составы в предварительно заполненных шприцах, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались

значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм и ≥ 25 мкм соответственно) через 5 дней и 10 дней перемешивания. Как и ожидалось, составы в предварительно заполненных шприцах, содержащие количество поверхностно-активного вещества выше СМС (0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц через 10 дней вращения. Однако составы в предварительно заполненных шприцах, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера 188 и 0,08% полоксамера 188), также не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц через 10 дней вращения.

[00159] На фиг. 2A-2D показано, что составы в стеклянных флаконах, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм, ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм соответственно) через 5 дней и 10 дней перемешивания. Как и ожидалось, составы в стеклянных флаконах, содержащие количество поверхностно-активного вещества выше СМС (0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц через 5 дней и 10 дней перемешивания. Однако составы в стеклянных флаконах, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера 188 и 0,08% полоксамера 188), также не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц через 5 дней и 10 дней вращения.

[00160] Те же составы также тестировали в отношении присутствия не видимых невооруженным глазом частиц после циклов замораживания-размораживания. Предварительно заполненные флаконы, содержащие составы, замораживали в камере при -40°C и размораживали до 25°C семь раз. Каждый цикл замораживания-размораживания длился 1,5 часа. После последнего цикла замораживания-размораживания составы тестировали в отношении присутствия не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм и ≥ 25 мкм) с использованием MFI, как объяснено выше.

[00161] На фиг. 3A-3B показано, что составы, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм и ≥ 25 мкм соответственно) через семь циклов замораживания-размораживания (7xFT). Как и ожидалось, составы, содержащие количество поверхностно-активного вещества выше СМС (0,02% PS20, 0,006% PS80 и 0,02% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц

после циклов замораживания-размораживания. Однако составы, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (0,006% PS20, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полоксамера 188 и 0,08% полоксамера 188), также не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц после циклов замораживания-размораживания.

ПРИМЕР 2

[00162] Проводили дополнительные исследования для тестирования образования не видимых невооруженным глазом частиц в составах на основе антитела к IL5R, содержащих различные поверхностно-активные вещества, в частности полисорбат 80 (PS80) или полоксамер 188, в количестве ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества.

[00163] Получали составы, содержащие 30 мг/мл антитела к IL5R, 20 мМ гистидина/гистидина-НСI и 250 мМ дигидрата трегалозы, рН 6,0, либо без поверхностно-активного вещества, либо с 0,0004% полисорбата 80 (PS80), 0,0012% PS80, 0,02% полоксамера 188 (полоксамера) или 0,08% полоксамера 188. Антитело к IL5R изготавливали в DSC, MEDI-563, партия MS00684-42, PFB при 134 г/л. С применением исходного антитела образцы пересоставляли путем разбавления и замены буфера для достижения требуемых концентраций. Поверхностно-активные вещества вносили из жидкого исходного раствора с более высокой концентрацией. Окончательные составы подвергали стерилизующей фильтрации с помощью фильтров с диаметром пор 0,2 мкм.

[00164] Для тестирования стабильности 1 мл составов добавляли в шприц (шприц Нурак от Becton Dickinson на 1 мл, игла 29 калибра, с уплотнителем West 4023) или стеклянный флакон (стеклянный флакон SCHOTT 2R типа I с пробкой West Daikyo диаметром 13 мм) с использованием ручного наполнения и закупоривания.

[00165] Затем проводили интенсивное перемешивание (непрерывное вращение) с помощью ротатора/качалки Scientific Industries Genie SI-1100 Roto-Shake при скорости 35 об./мин в течение в целом 10 дней. После перемешивания шприцы опорожняли через иглу и образцы состава тестировали на приборе для MFI, как объяснено в примере 1.

[00166] На фиг. 4А-4В показано, что составы, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц. Составы, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,02% полоксамера 188 (полоксамера) и 0,08% полоксамера 188), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц, в частности, это касается частиц ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм.

ПРИМЕР 3

[00167] Проводили дополнительные исследования для тестирования образования не видимых невооруженным глазом частиц в составах на основе антитела к IL5R, содержащих различные поверхностно-активные вещества, в частности полисорбат 80 (PS80), в количестве выше или ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества.

[00168] Получали составы, содержащие 30 мг/мл антитела к IL5R, 20 мМ гистидина/гистидина-НСI и 250 мМ дигидрата трегалозы, рН 6,0, либо без поверхностно-активного вещества, либо с 0,0004% полисорбата 80 (PS80), 0,0012% PS80, 0,006% PS80 или 0,02% PS80. Антитело к IL5R изготавливали в DSC, PFB при 134 г/л. С применением исходного антитела образцы пересоставляли путем разбавления и замены буфера для достижения требуемых концентраций. Поверхностно-активные вещества вносили из жидкого исходного раствора с более высокой концентрацией. Окончательные составы подвергали стерилизующей фильтрации с помощью фильтров с диаметром пор 0,2 мкм.

[00169] Для тестирования стабильности 1 мл составов добавляли в шприц (шприц Нурак от Vecton Dickinson на 1 мл, игла 29 калибра, с уплотнителем West 4023) или стеклянный флакон (стеклянный флакон SCHOTT 2R типа I с пробкой West Daikyo диаметром 13 мм) с использованием ручного наполнения и закупоривания.

[00170] Затем проводили интенсивное перемешивание (непрерывное вращение) с помощью ротатора/качалки Scientific Industries Genie SI-1100 Roto-Shake при скорости 35 об./мин в течение в целом 10 дней. После перемешивания шприцы опорожняли через иглу и образцы состава тестировали на приборе для MFI, как объяснено в примере 1.

[00171] На фиг. 5А-5В показано, что составы, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц. Как и ожидалось, составы, содержащие количество поверхностно-активного вещества выше СМС (0,006% PS80 и 0,02% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц. Неожиданно, однако, составы, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (0,0004% PS80 и 0,0012% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц, в частности, это касается частиц, характеризующихся диаметром ≥ 2 мкм, ≥ 5 мкм, ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм.

ПРИМЕР 4

[00172] Проводили дополнительные исследования для тестирования образования не видимых невооруженным глазом частиц в составах на основе антитела к IL5R, содержащих различные поверхностно-активные вещества, в частности полисорбат 80 (PS80) и полоксамер 188 (полоксамер), в количестве выше или ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) поверхностно-активного вещества.

[00173] Получали составы, содержащие 10 мг/мл антитела к IL5R, 20 мМ гистидина/гистидина-НСl и 250 мМ дигидрата трегалозы, рН 6,0, либо без поверхностно-активного вещества, либо с поверхностно-активным веществом, либо с циклодекстрином, как объяснено в таблице 1.

Таблица 1.

Поверхностно-активное вещество	СМС (% вес/объем)	MW (г/моль)	Тип	Ниже СМС (% вес/объем)		Выше СМС (% вес/объем)	
PS20	0,0074	1228	Неионогенное	0,002	0,006	0,020	0,050
PS80	0,0015	1310	Неионогенное	0,0004	0,0012	0,0041	0,0101
Полоксамер 188	0,10	8350	Неионогенное	0,0270	0,0811	0,2703	0,6757
Витамин Е TPGS 1000	0,02	1513	Неионогенное	0,0054	0,0162	0,0541	0,1351
Brij-35	0,011	1225	Неионогенное	0,0030	0,0089	0,0297	0,0743
Вспомогательное вещество	Средн. конц. (% вес/объем)	MW (г/моль)	Тип	Более низкая концентрация (% вес/объем)		Более высокая концентрация (% вес/объем)	
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	0,28	1135	Неионогенное	0,0767	0,2301	0,7669	1,9172

[00174] Антитело к IL5R изготавливали в DSC, PFB при 134 г/л. С применением исходного антитела образцы пересоставляли путем разбавления и замены буфера для достижения требуемых концентраций. Поверхностно-активные вещества вносили из

жидкого исходного раствора с более высокой концентрацией. Окончательные составы подвергали стерилизующей фильтрации с помощью фильтров с диаметром пор 0,2 мкм.

[00175] Для тестирования стабильности 1 мл составов добавляли в стеклянный флакон (стеклянный флакон SCHOTT 2R типа I с пробкой West Daikyo диаметром 13 мм) с использованием ручного наполнения и закупоривания. Флаконы, заполненные составами, подвергали стрессу с применением симулятора транспортировки Lansmont Model 1000, чтобы имитировать перемешивание, которое может происходить во время транспортировки грузовиком и/или самолетом до помещения в условия стабильности при температуре окружающей среды. Программа перемешивания, использованная в симуляторе, соответствовала директиве Американского общества тестирования и материалов D4169 (Стандартная практика тестирования эксплуатационных характеристик контейнеров и систем для транспортировки). Имитация перевозки состояла из двух циклов грузовик-самолет-грузовик уровня II в течение 12 часов. После перевозки флаконы помещали в условия стабильности в вертикальном положении при предполагаемых условиях хранения 2-8°C и при условиях ускоренных испытаний при 25°C и отбирали образцы через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 3 и 6 месяцев. Для измерения количества не видимых невооруженным глазом частиц использовали MFI, как объяснено в примере 1.

[00176] На фиг. 6 показано, что составы во флаконах, не содержащие поверхностно-активное вещество, характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм). Составы во флаконах и предварительно заполненных шприцах, содержащие количество поверхностно-активного вещества выше СМС (например, 0,004% PS80 и 0,01% PS80), не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц. Однако, неожиданно, составы во флаконах и предварительно заполненных шприцах, содержащие количество поверхностно-активного вещества ниже СМС (например, 0,0004% PS80, 0,0012% PS80, 0,027% полуксамера и 0,08% полуксамера), также не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц.

[00177] На фиг. 7 дополнительно показано, что составы, содержащие PS80 при концентрациях выше и ниже СМС, во флаконах, предварительно заполненных шприцах, содержащих кремнийорганическое соединение, и составы в предварительно заполненных шприцах, не содержащих кремнийорганическое соединение, не характеризовались значительным присутствием не видимых невооруженным глазом частиц (≥ 2 мкм).

ПРИМЕР 5

[00178] Проводили дополнительные исследования для тестирования образования не видимых невооруженным глазом частиц в составах на основе антитела к IL5R, содержащих

различные комбинации буфера (ацетата (pH 5,5) или сукцината (pH 5,6)), 250 мМ сахара (сахарозы или маннита) и поверхностно-активного вещества (0,006% PS-20, 0,0004% PS-80, 0,0012% PS-80, 0,006% PS-80, 0,27% поллоксамера, 0,08% поллоксамера). Затем составы (1 мл) подвергали различным стрессам, как описано выше (3 цикла замораживания-размораживания, 5 дней перемешивания, 10 дней перемешивания или 7 циклов замораживания-размораживания), либо в стеклянном флаконе 2R, либо в предварительно заполненном шприце на 1 мл. Использовали следующие контроли: (i) гистидин-трегалоза – 0,006% PS-20, (ii) гистидин-трегалоза – без поверхностно-активного вещества, (iii) ацетат-сахароза – без поверхностно-активного вещества, (iv) ацетат-маннит – без поверхностно-активного вещества, (v) сукцинат-сахароза – без поверхностно-активного вещества и (vi) сукцинат-маннит – без поверхностно-активного вещества.

[00179] На фиг. 8 и 9 показано, что концентрации поверхностно-активного вещества выше и ниже СМС снижают образование не видимых невооруженным глазом частиц после циклов замораживания-размораживания в стеклянных флаконах, содержащих составы, содержащие ацетат или сукцинат и сахарозу или маннит.

[00180] На фиг. 10-13 показано, что концентрации поверхностно-активного вещества выше и ниже СМС снижают образование не видимых невооруженным глазом частиц после перемешивания в течение 10 дней (непрерывного вращения) в стеклянных флаконах, содержащих составы, содержащие ацетат или сукцинат и сахарозу или маннит.

[00181] На фиг. 14-17 показано, что концентрации поверхностно-активного вещества выше и ниже СМС снижают образование не видимых невооруженным глазом частиц после перемешивания в течение 10 дней (непрерывного вращения) в предварительно заполненных шприцах, содержащих составы, содержащие ацетат или сукцинат и сахарозу или маннит.

[00182] На фиг. 18-21 показано, что концентрации поверхностно-активного вещества выше и ниже СМС снижают образование не видимых невооруженным глазом частиц после циклов замораживания-размораживания в предварительно заполненных шприцах, содержащих составы, содержащие ацетат или сукцинат и сахарозу или маннит.

[00183] Также оценивали чистоту состава с использованием динамического светорассеяния (DLS). Результаты анализов DLS показаны на фиг. 22 и 23.

ПРИМЕР 6

[00184] Для того, чтобы подтвердить, что исходные вспомогательные вещества (буферы и сахара), использованные в приведенных выше примерах, не содержат поверхностно активные примеси, которые могли бы повлиять на образование не видимых

невооруженным глазом частиц, измеряли поверхностное натяжение используемых вспомогательных веществ. Результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2.

Состав	Поверхностное натяжение (мН/м)	StDEV (мН/м)
Вода	70,4	0,1
Вода-трегалоза-250 мМ	68,8	0,2
Вода-маннит-250 мМ	70,5	0,1
Вода-сахароза-250 мМ	70,2	0,2
Буфер-гистидин-трегалоза	70,6	0,2
Буфер-сукцинат-маннит-рН 5,6	70,7	0,1
Буфер-сукцинат-сахароза-рН 5,6	71,4	0,1
Буфер-ацетат-маннит-рН 5,5	71,9	0,1
Буфер-ацетат-сахароза-рН 5,5	70,3	0,1
Буфер-фосфат-маннит-рН 6,5	71,5	0,1
Буфер-фосфат-сахароза-рН 6,5	72,0	0,1

[00185] В целом, вариабельность анализа составляла 1-2 мН/м, а поверхностное натяжение воды, согласно литературным данным, составляет 72 мН/м. Однако в рамках анализа вариабельность всех вспомогательных веществ и комбинаций имела сходное с водой поверхностное натяжение, и значительного падения (которое произошло бы в присутствии поверхностно-активных веществ) не наблюдалось.

ПРИМЕР 7

[00186] Также оценивали образование не видимых невооруженным глазом частиц в составах, содержащих 150 мг/мл антитела к IL5R. В этих анализах составы тестировали через 1 месяц хранения при 40°C в стеклянных флаконах 2R с заполняемым объемом 1 мл (фиг. 24) или через 1 месяц хранения при 5°C в стеклянных флаконах 2R и предварительно заполненном шприце с заполняемым объемом 1 мл (фиг. 25). За 12 часов до хранения составы подвергали стрессу с использованием симулятора транспортировки Lansmont Model 1000. Как показано на фиг. 24, составы во флаконах при 40°C, содержащие PS20, Brij или циклодекстрин, содержали большее количество частиц. Кроме того, результаты на фиг. 25 демонстрируют, что составы при 5°C, содержащие PS20, содержали большее количество частиц, чем другие составы.

[00187] Для специалистов в данной области будут очевидны многочисленные эквиваленты конкретных аспектов настоящего изобретения, описанного в данном документе, или они смогут определить их с использованием не более чем обычных

экспериментов. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенной ниже формулой изобретения.

[00188] Хотя приведенные выше аспекты были описаны с некоторыми подробностями в качестве иллюстрации и примера с целью четкости понимания, будет очевидно, что могут быть осуществлены некоторые изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий:
 - (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2, и CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и
 - (ii) поверхностно-активное вещество в количестве ниже критической концентрации мицеллообразования (СМС) указанного поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество не является полисорбатом 20 (PS20).
2. Фармацевтический состав по п. 1, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 (PS80), полоксамер, поверхностно-активное вещество серии Brij или сукцинат токоферилполиэтиленгликоля (TPGS).
3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:8.
4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:10.
5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, содержащий от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.
6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, содержащий от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, необязательно содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.
7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-6, содержащий от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.
8. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-7, содержащий приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8, где количество поверхностно-активного вещества на по меньшей мере приблизительно 10% ниже, по меньшей мере 20% ниже, по меньшей мере 30% ниже, по меньшей мере 40% ниже, по меньшей мере 50% ниже, по меньшей мере 60% ниже, по меньшей мере 70% ниже, по меньшей мере 80% ниже, по меньшей мере 90% ниже, по меньшей мере 95% ниже, по меньшей мере 96% ниже, по меньшей мере 97% ниже, по меньшей мере 98% ниже или по меньшей мере 99% ниже СМС указанного поверхностно-активного вещества.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой PS80 в количестве от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем), необязательно 0,0004% (вес/объем), 0,0012% (вес/объем) или 0,006% (вес/объем).

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой TPGS в количестве от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,02% (вес/объем).

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество серии Brij в количестве от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,01% (вес/объем).

13. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой PS20 в количестве приблизительно 0,006% (вес/объем).

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой полксамер в количестве от приблизительно 0,027% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем).

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество представляет собой полксамер в количестве от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем).

16. Фармацевтический состав по п. 14 или п. 15, где полксамер представляет собой полксамер 188.

17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-16, дополнительно содержащий (iii) незаряженное вспомогательное вещество.

18. Фармацевтический состав по п. 17, содержащий от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ незаряженного вспомогательного вещества.

19. Фармацевтический состав по п. 17, содержащий от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ незаряженного вспомогательного вещества.

20. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-19, содержащий от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) незаряженного вспомогательного вещества.

21. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-20, где незаряженное вспомогательное вещество представляет собой фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, лактозу, мальтозу, сахарозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, растворимый крахмал, трегалозу, сорбит, эритрит, изомальт, лактит, мальтит, ксилит, глицерин, лактит, гидроксипулулан, водорастворимый глюкан или их комбинацию.

22. Фармацевтический состав по п. 21, где незаряженное вспомогательное вещество представляет собой сахарозу, необязательно приблизительно 250 мМ сахарозы.

23. Фармацевтический состав по п. 21, где незаряженное вспомогательное вещество представляет собой трегалозу.

24. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-20, где незаряженное вспомогательное вещество представляет собой маннит, необязательно приблизительно 250 мМ маннита.

25. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-24, дополнительно содержащий (iv) аргинин.

26. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-25, дополнительно содержащий (v) гистидин.

27. Фармацевтический состав по п. 26, содержащий от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

28. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-27, дополнительно содержащий буфер.

29. Фармацевтический состав по п. 28, где буфер представляет собой ацетат.

30. Фармацевтический состав по п. 28, где буфер представляет собой сукцинат.

31. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-30, где рН состава составляет от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0.

32. Фармацевтический состав по п. 31, где рН состава составляет приблизительно 5,5.

33. Фармацевтический состав по п. 31, где рН состава составляет приблизительно 5,6.

34. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную

под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6, и

(ii) от приблизительно 0,0004% (вес/объем) до приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80 или от приблизительно 0,03% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера.

35. Фармацевтический состав по п. 34, дополнительно содержащий:

(iii) от приблизительно 1,5% (вес/объем) до приблизительно 8,5% (вес/объем) трегалозы;

(iv) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина и

(v) от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ гистидина.

36. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера;

(iii) приблизительно 250 мМ трегалозы;

(iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и

(v) приблизительно 20 мМ гистидина.

37. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под

SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,03% (вес/объем) полоксамера 188 или приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера 188;

(iii) приблизительно 250 мМ трегалозы;

(iv) приблизительно 130 мМ L-аргинина и

(v) приблизительно 20 мМ гистидина.

38. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера;

(iii) приблизительно 250 мМ сахарозы и

(iv) ацетат.

39. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой

цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера;

(iii) приблизительно 250 мМ сахарозы и

(iv) сукцинат.

40. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера;

(iii) приблизительно 250 мМ маннита и

(iv) ацетат.

41. Фармацевтический состав, содержащий:

(i) от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:1; CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:2; CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3; CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4; CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5, и CDR3

вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6;

(ii) приблизительно 0,006% (вес/) PS20, приблизительно 0,0004% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,0012% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,006% (вес/объем) PS80, приблизительно 0,08% (вес/объем) полоксамера или приблизительно 0,27% (вес/объем) полоксамера;

(iii) приблизительно 250 мМ маннита и

(iv) сукцинат.

42. Фармацевтический состав по любому из пп. 38-41, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

43. Фармацевтический состав по любому из пп. 38-41, содержащий от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

44. Фармацевтический состав по любому из пп. 38-41, содержащий приблизительно 30 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

45. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-44, где фармацевтический состав является стабильным после интенсивного перемешивания в течение приблизительно 10 дней при комнатной температуре.

46. Фармацевтический состав по п. 45, где фармацевтический состав содержит менее 20 не видимых невооруженным глазом частиц на мл.

47. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-46, где фармацевтический состав содержит на приблизительно 20% меньше, приблизительно 30% меньше, приблизительно 40% меньше, приблизительно 50% меньше, приблизительно 60% меньше, приблизительно 70% меньше, приблизительно 80% меньше, приблизительно 90% меньше, приблизительно 95% меньше или приблизительно 99% меньше не видимых невооруженным глазом частиц после от приблизительно 1 до приблизительно 7 циклов замораживания-размораживания.

48. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-47, где фармацевтический состав содержит на приблизительно 20% меньше, приблизительно 30% меньше, приблизительно 40% меньше, приблизительно 50% меньше, приблизительно 60% меньше, приблизительно 70% меньше, приблизительно 80% меньше, приблизительно 90% меньше, приблизительно 95% меньше или приблизительно 99% меньше не видимых невооруженным глазом частиц после хранения в течение приблизительно 1 месяца при приблизительно 40°C.

49. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-48, подходящий для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

50. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-49, где фармацевтический состав представляет собой жидкий фармацевтический состав.

51. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-49, где фармацевтический состав представляет собой лиофилизированный фармацевтический состав.

52. Лекарственная форма, содержащая фармацевтический состав по любому из пп. 1-51 в контейнере.

53. Лекарственная форма по п. 52, где контейнер представляет собой пластиковый флакон или стеклянный флакон.

54. Лекарственная форма по п. 52, где контейнер представляет собой предварительно заполненный шприц.

55. Лекарственная форма по п. 54, где предварительно заполненный шприц содержит иглу.

56. Лекарственная форма по п. 55, где игла представляет собой тонкостенную иглу 29G.

57. Лекарственная форма по любому из пп. 54-56, где предварительно заполненный шприц представляет собой пластиковый шприц или стеклянный шприц.

58. Лекарственная форма по любому из пп. 54-57, где предварительно заполненный шприц покрыт кремнийорганическим соединением.

59. Набор, содержащий фармацевтический состав по любому из пп. 1-51 или лекарственную форму по любому из пп. 52-58 и инструкции по применению.

60. Способ лечения легочного заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-51 или лекарственной формы по любому из пп. 52-58.

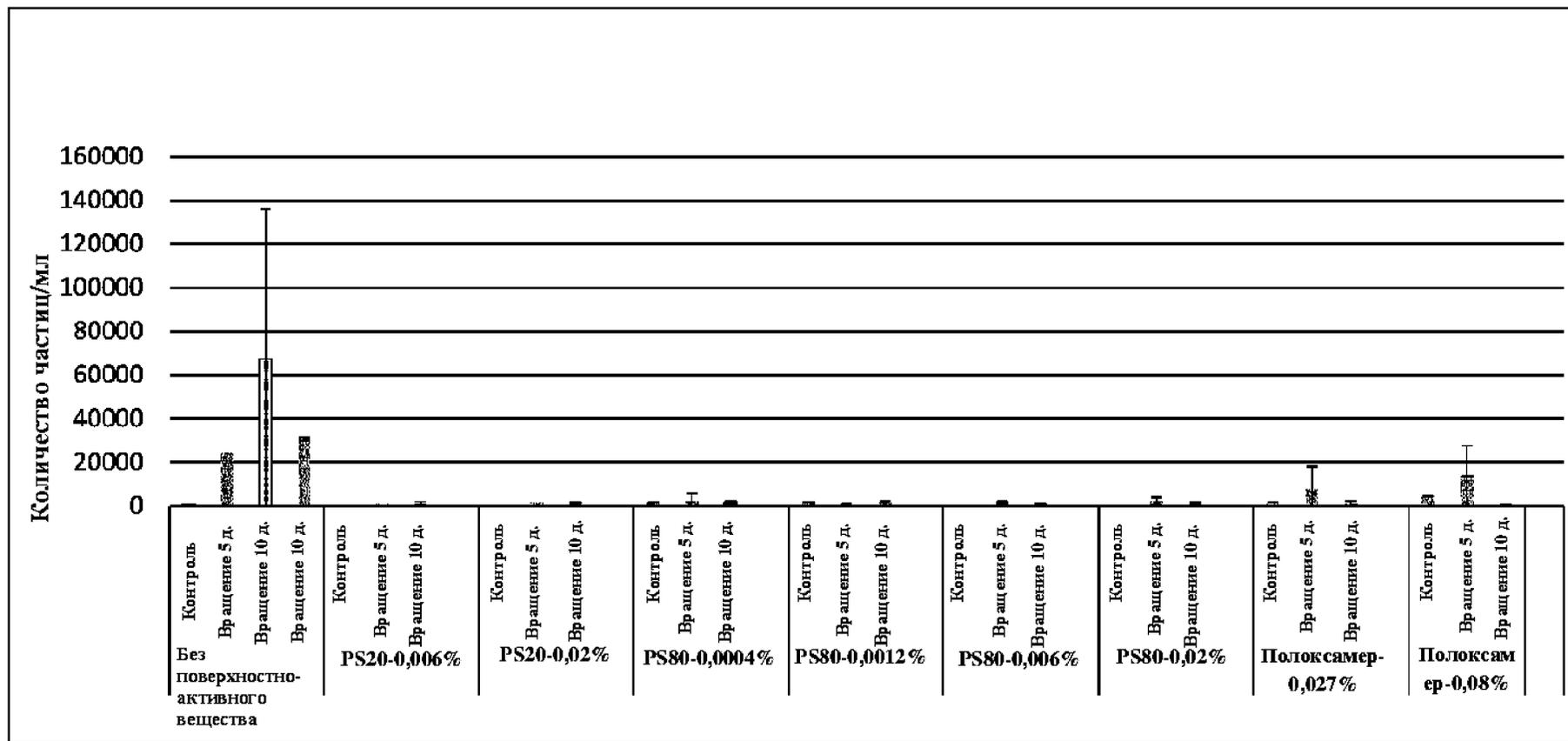
61. Способ по п. 60, где легочное заболевание или нарушение представляет собой эозинофильное заболевание или нарушение.

62. Способ по п. 60, где легочное заболевание или нарушение представляет собой астму, хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), аллергический бронхолегочный аспергиллез, острый и хронический эозинофильный бронхит, острую и хроническую эозинофильную пневмонию, синдром Черджа-Стросса, гиперэозинофильный синдром, легочную эозинофилию, вызываемую лекарственными средствами, раздражающими веществами и облучением, легочную эозинофилию, вызываемую инфекцией, легочную эозинофилию, связанную с аутоиммунным заболеванием, эозинофильный эзофагит, болезнь Крона или их комбинацию.

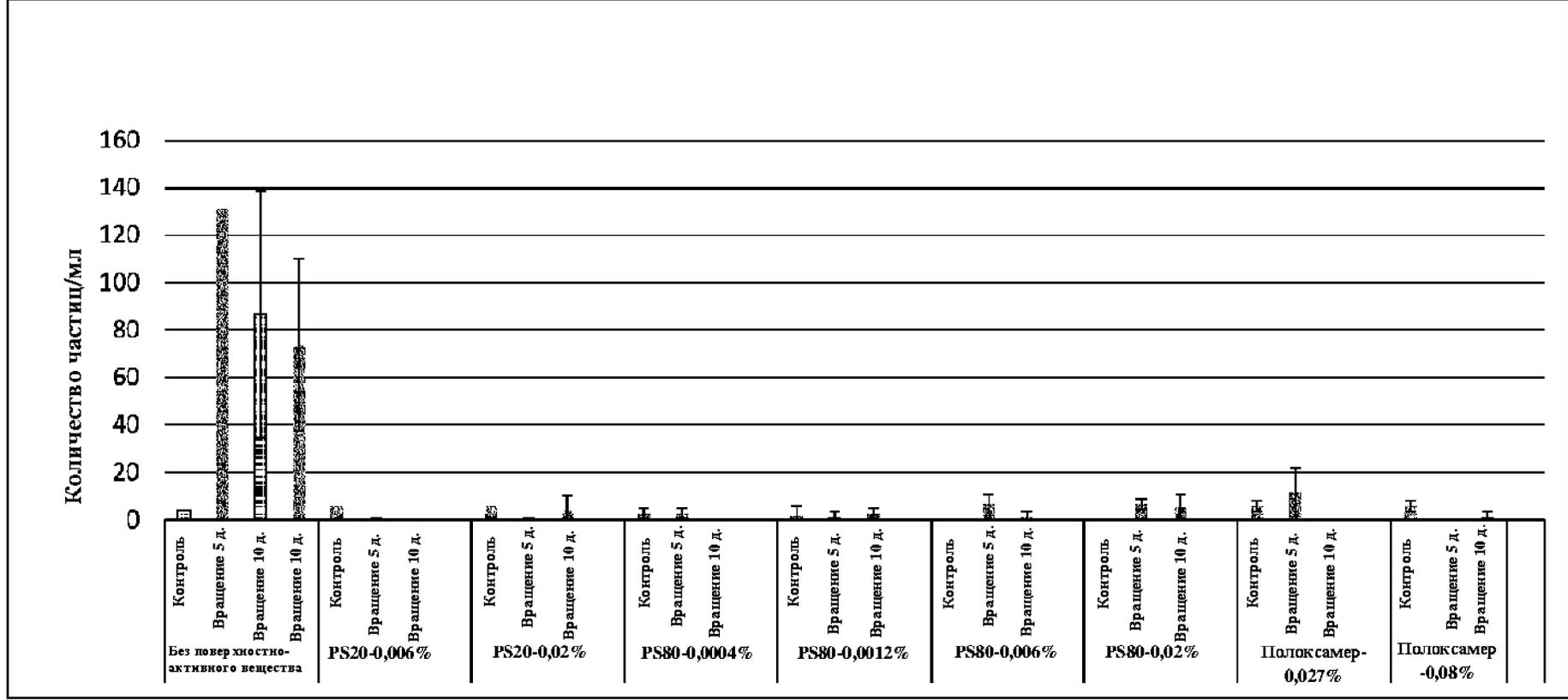
63. Способ по п. 60, где легочное заболевание или нарушение представляет собой астму.

64. Способ по п. 63, где астма представляет собой эозинофильную астму, нейтрофильную астму, смешанную эозинофильную и нейтрофильную астму или аспири-чувствительную астму.

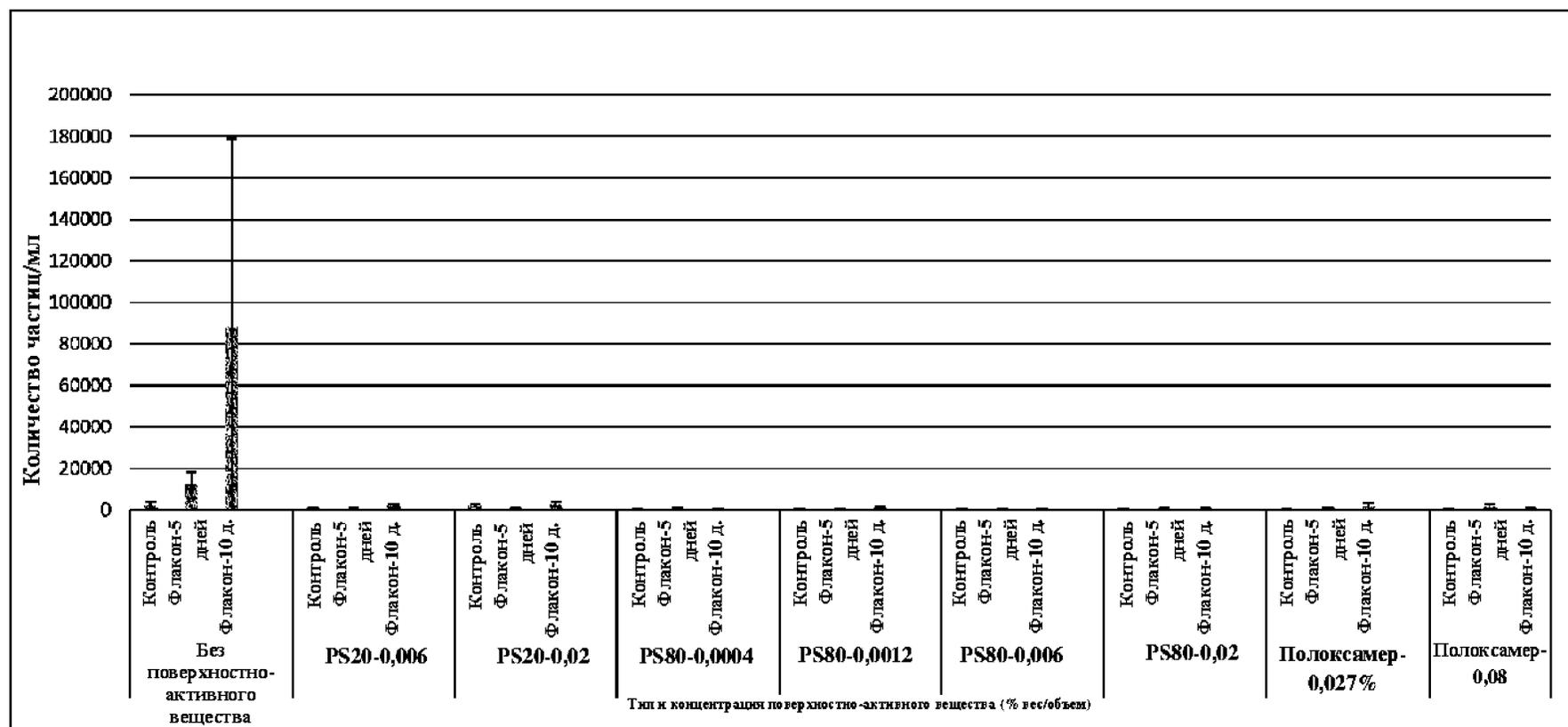
Фиг. 1А



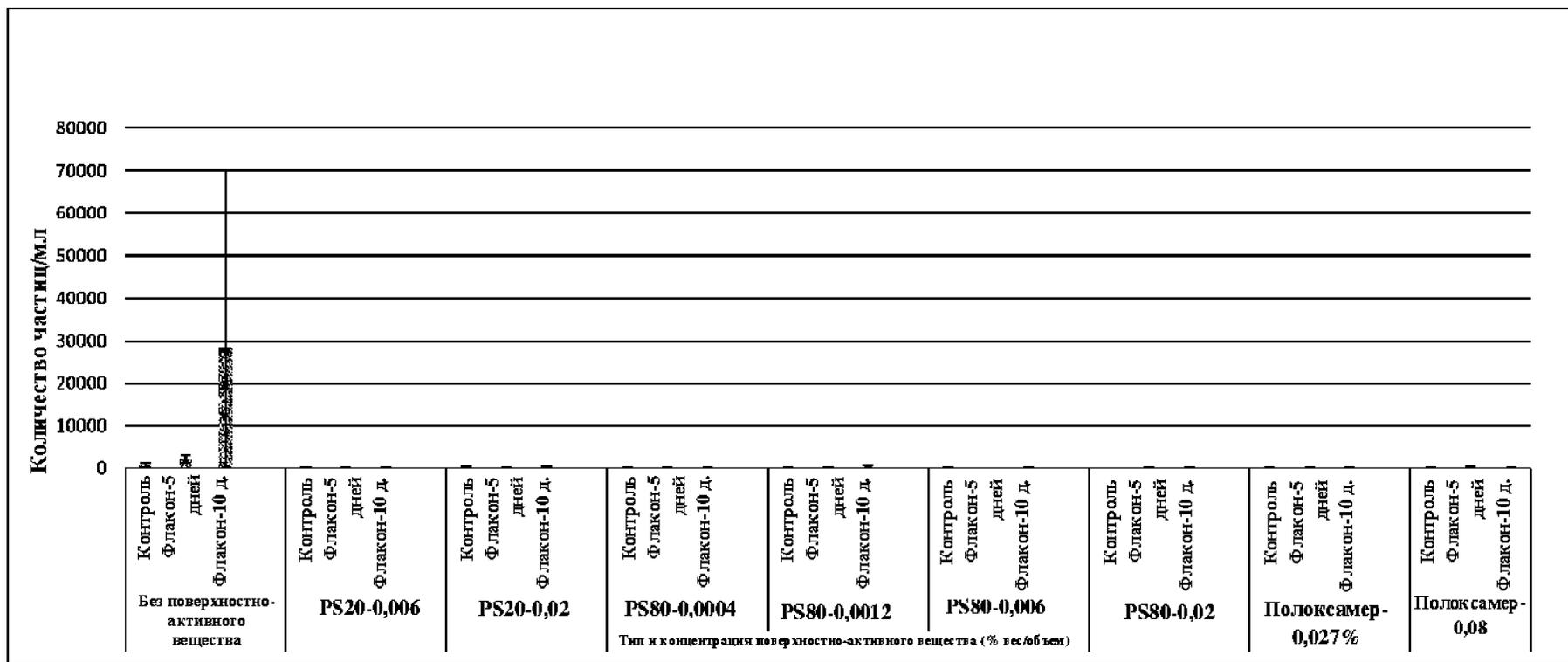
Фиг. 1В



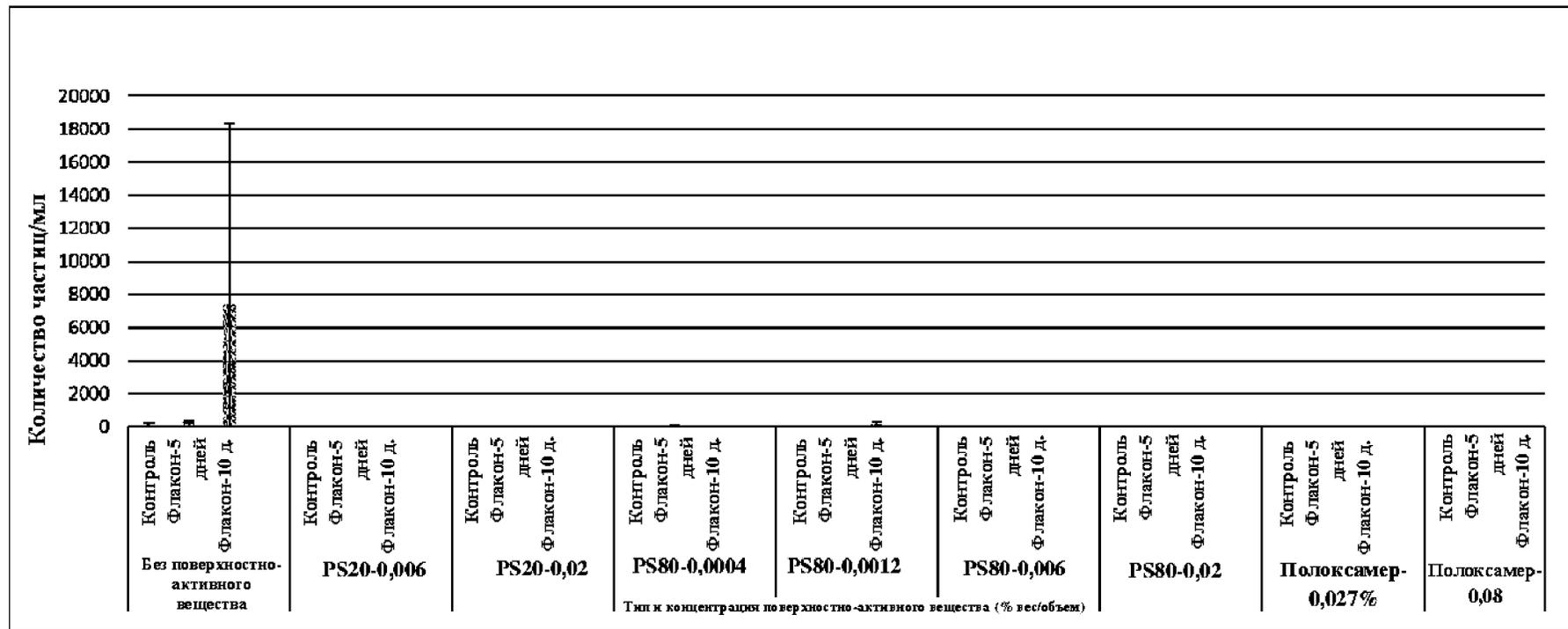
Фиг. 2А



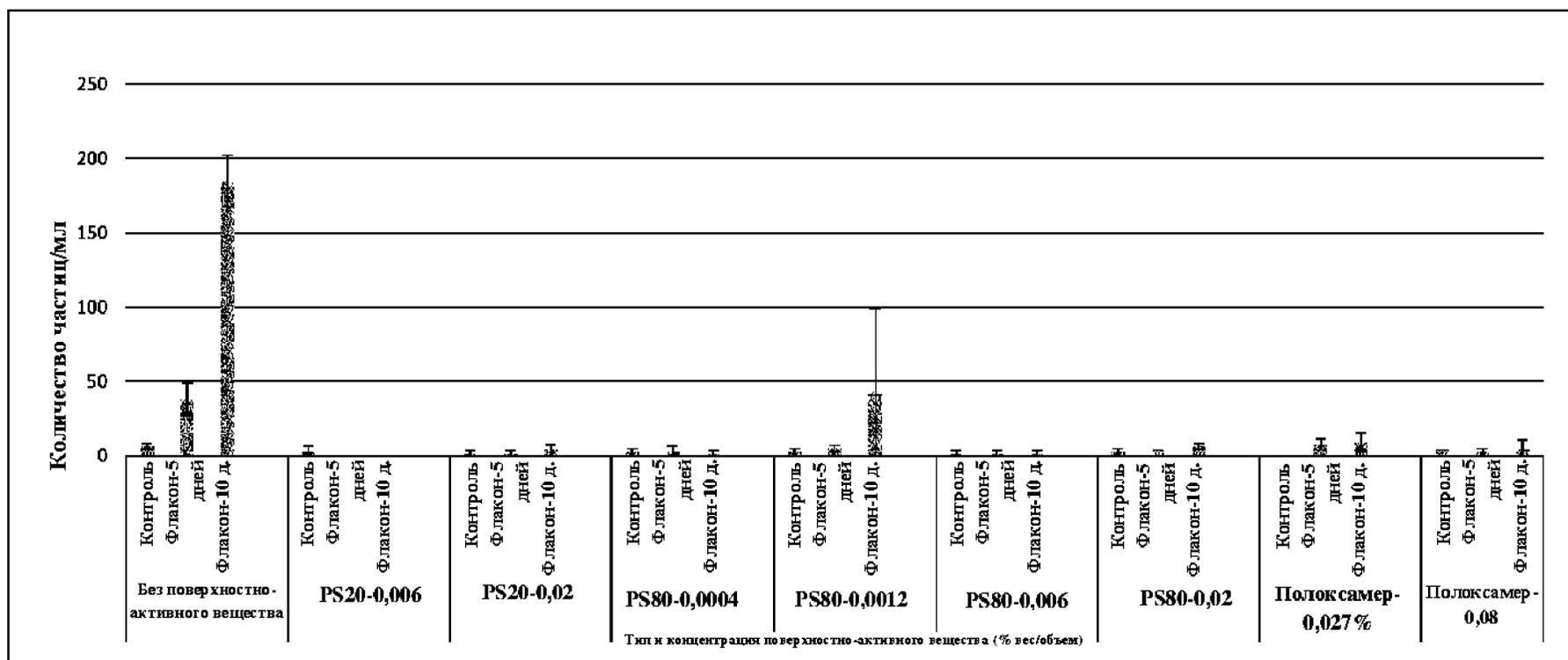
Фиг. 2В



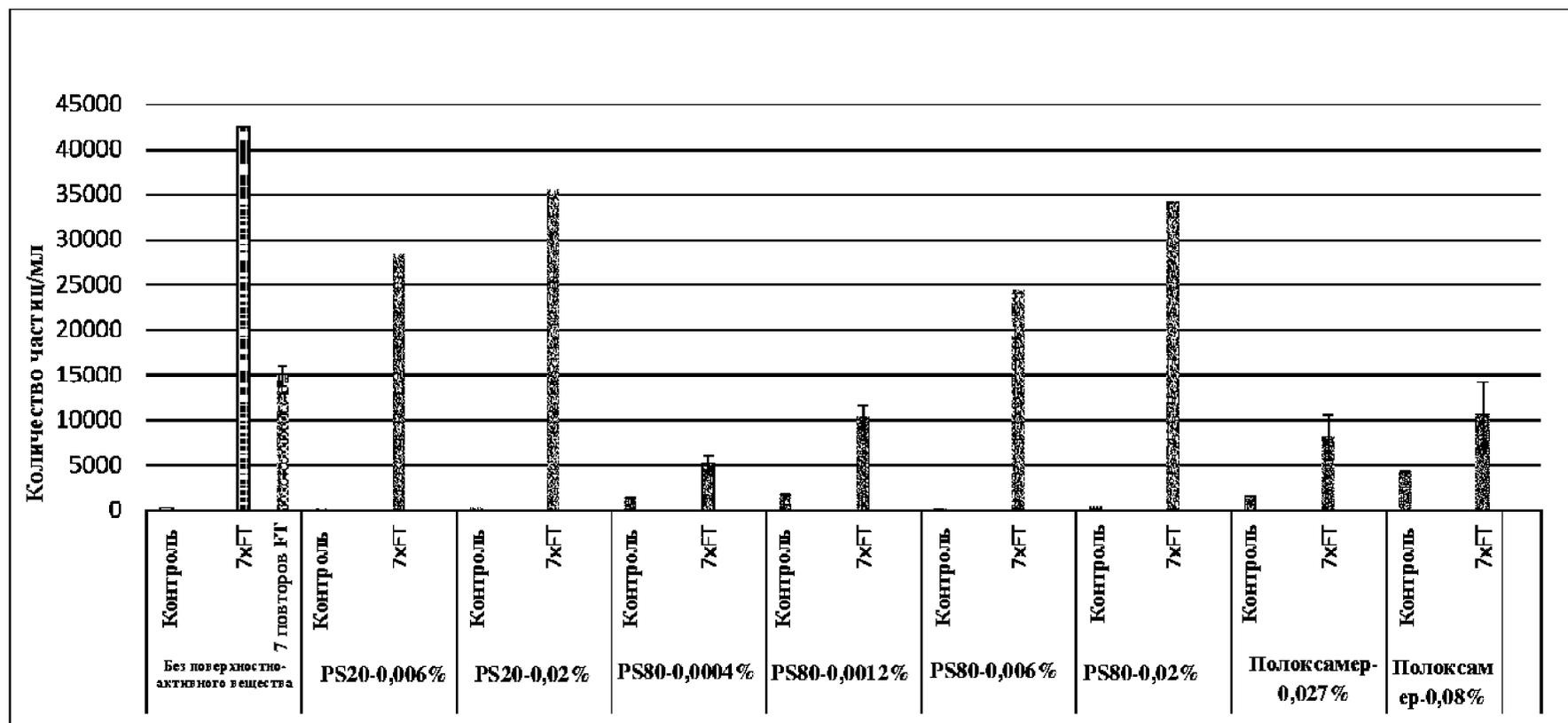
Фиг. 2С



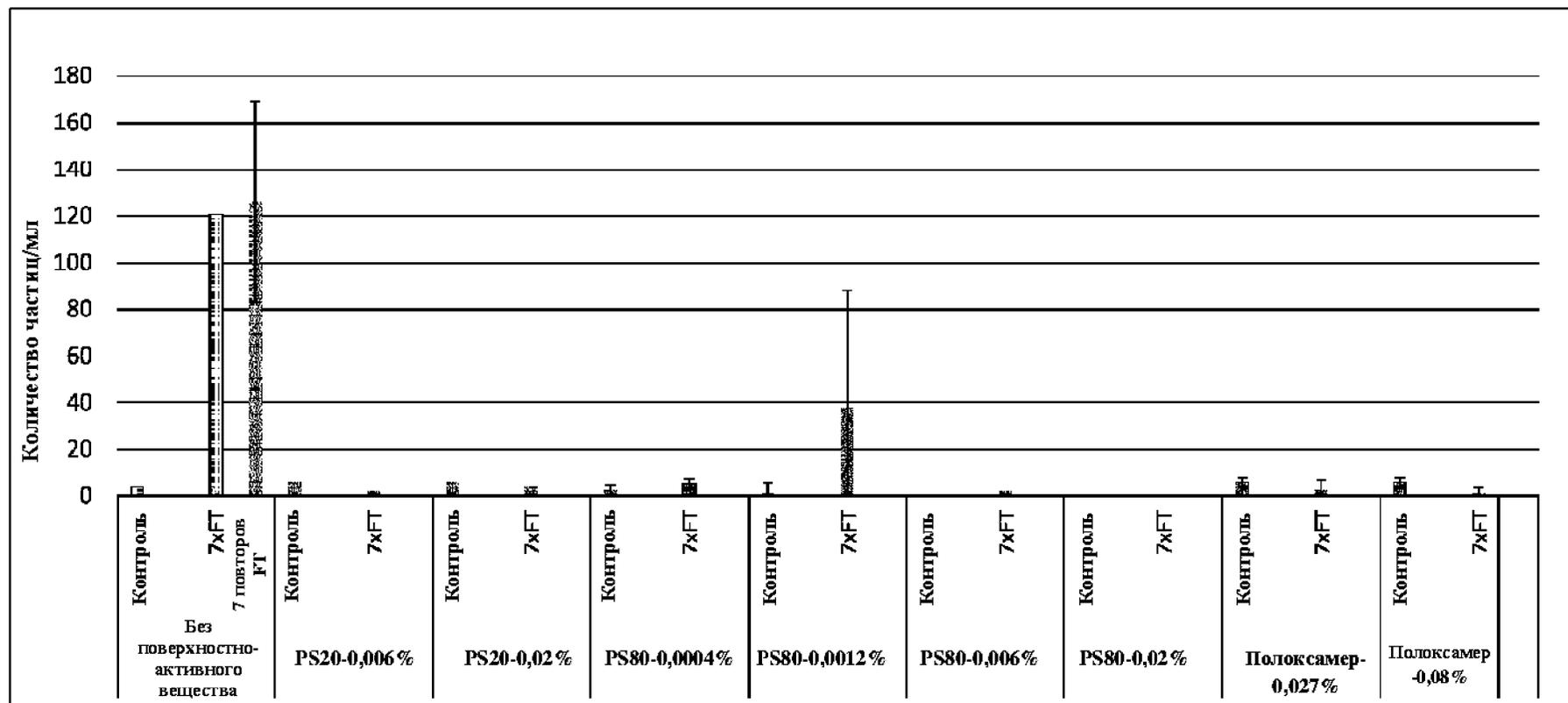
Фиг. 2D



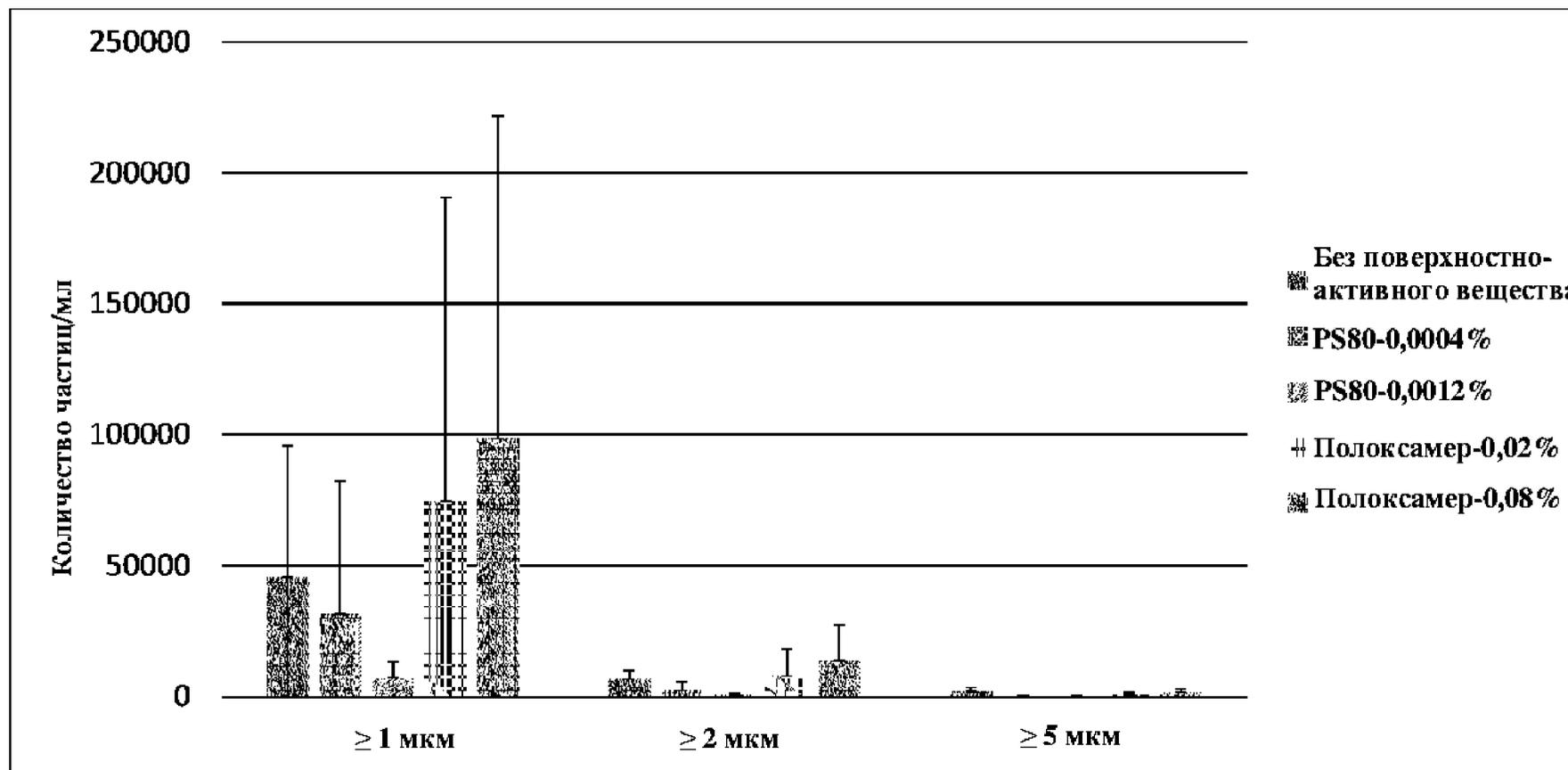
Фиг. 3А



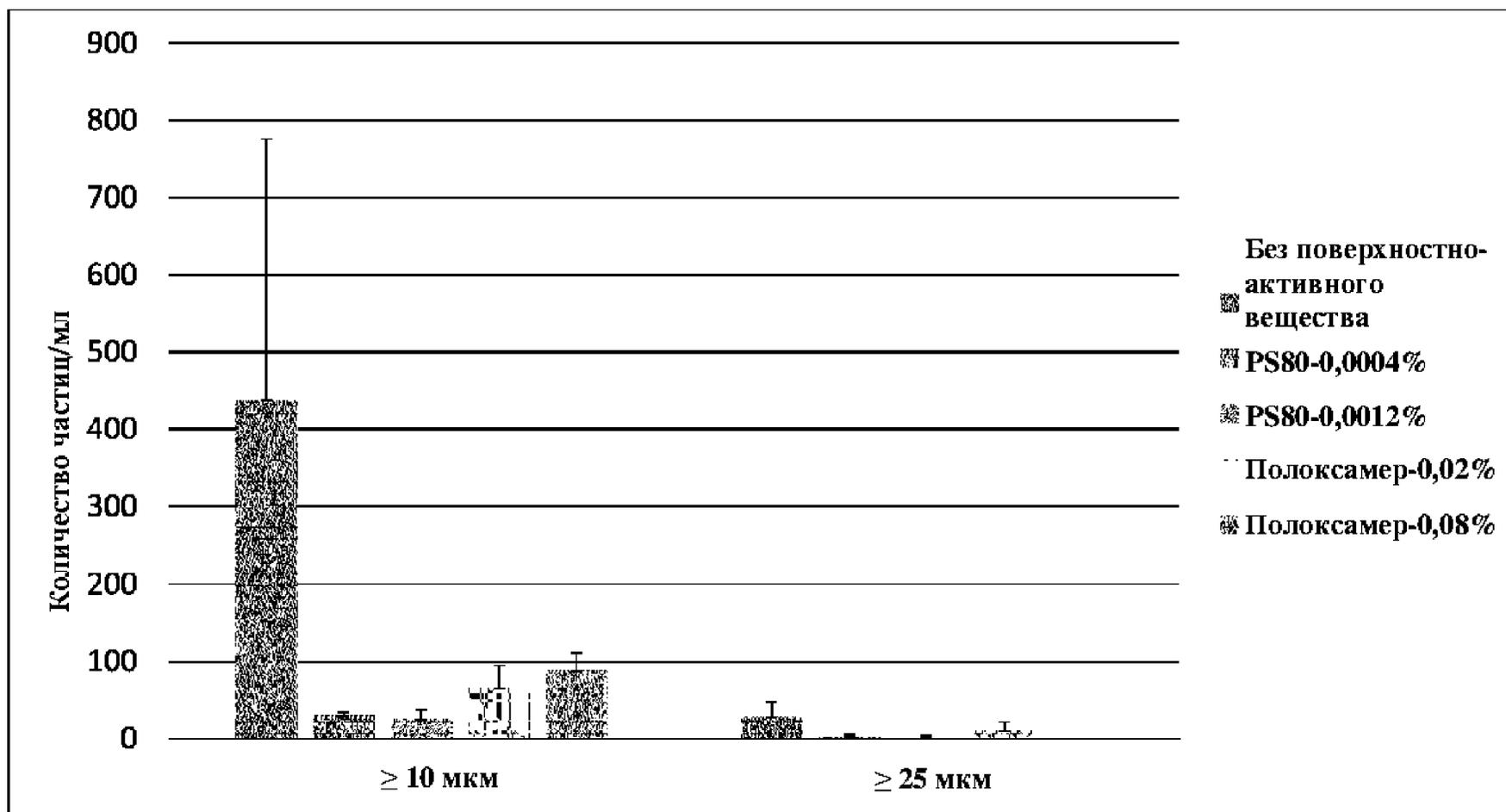
Фиг. 3В



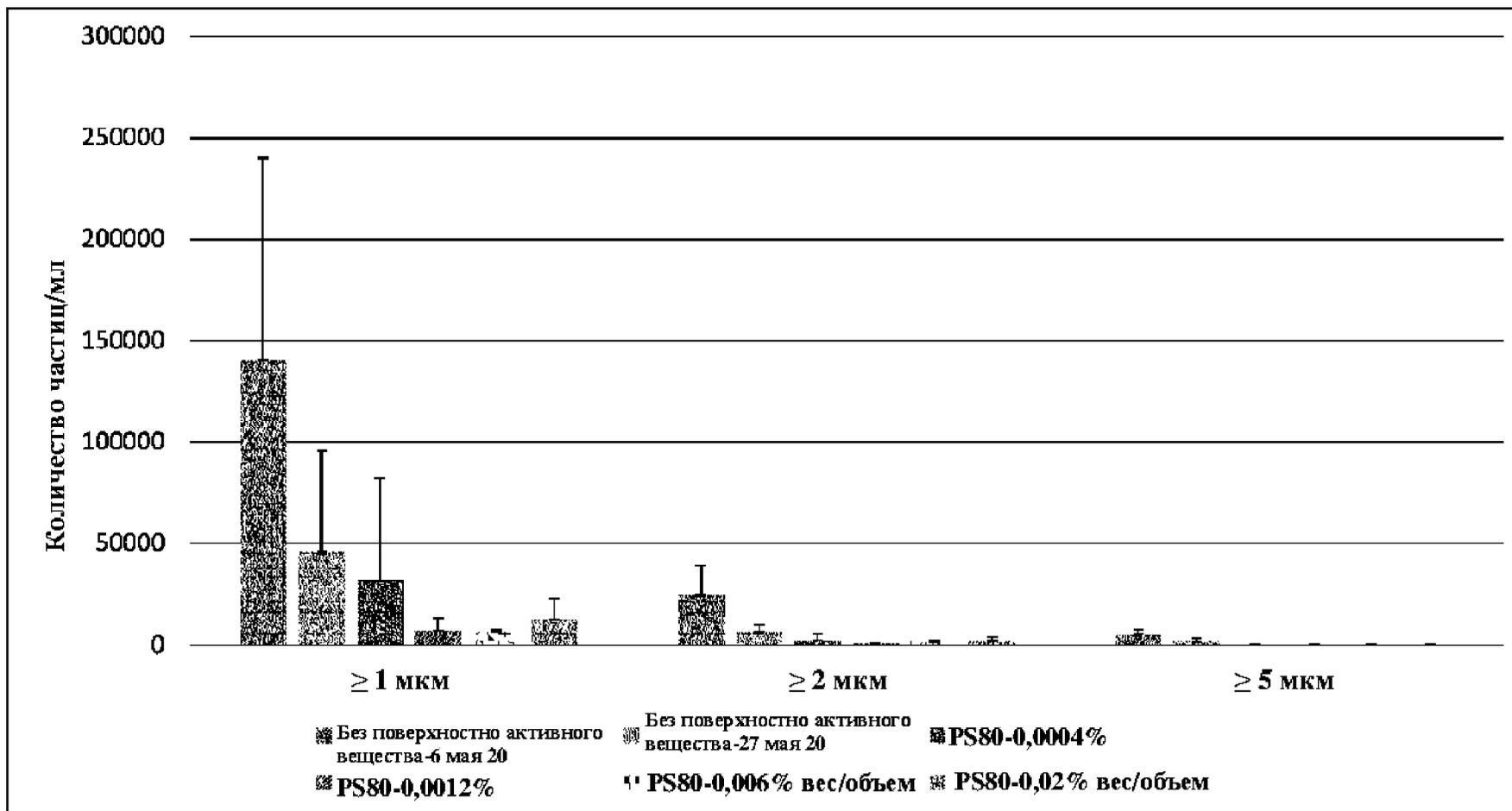
Фиг. 4А



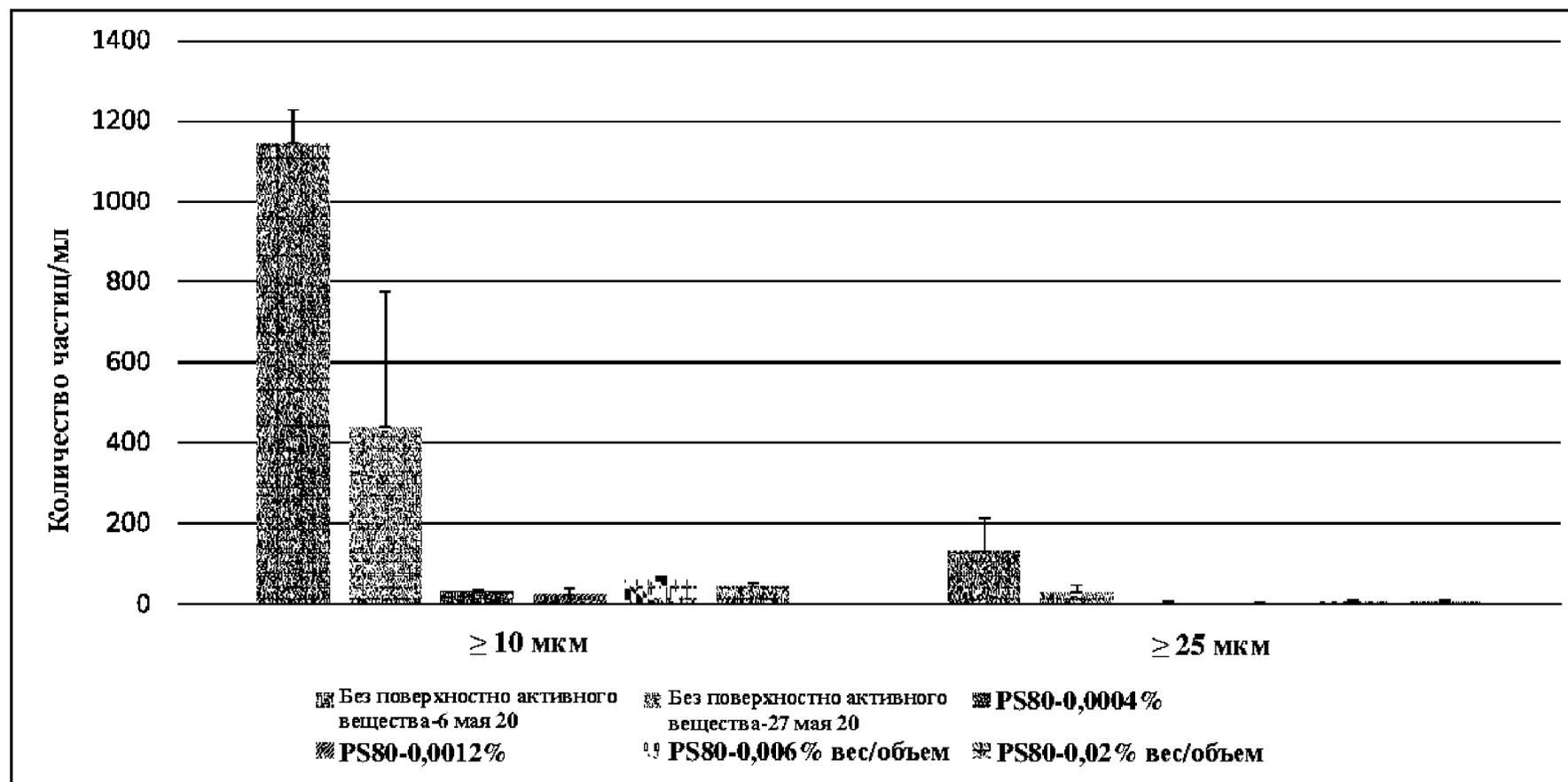
Фиг. 4В



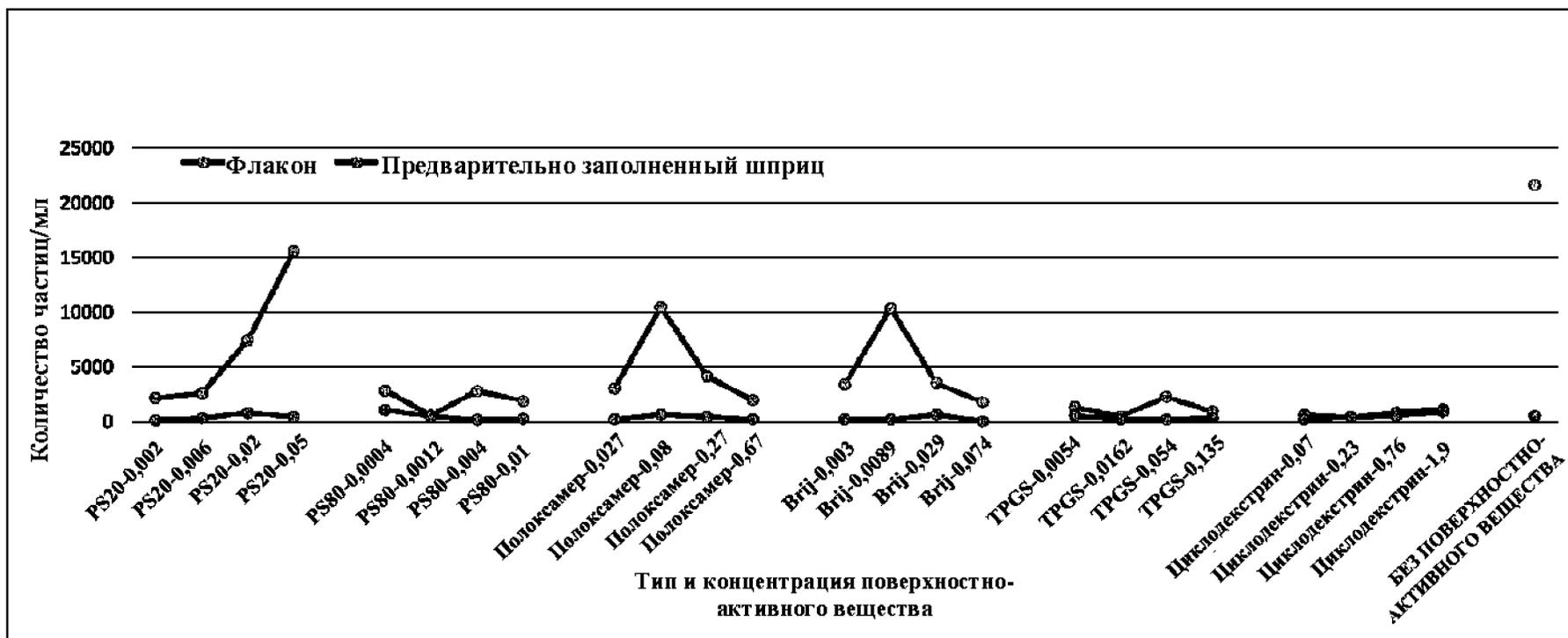
Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фиг. 6



Фиг. 7

