

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045866**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07K 14/54</i> (2006.01)
2024.01.11		<i>C07K 16/24</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>A61K 39/395</i> (2006.01)
202191990		<i>C07K 16/28</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>C07K 16/46</i> (2006.01)
2020.02.11		<i>A61K 9/08</i> (2006.01)
		<i>A61K 38/19</i> (2006.01)
		<i>A61K 38/20</i> (2006.01)

(54) **СОСТАВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА**

(31) 62/807,006; 62/880,846; 62/947,198	(56) US-A1-20180201673
(32) 2019.02.18; 2019.07.31; 2019.12.12	US-A1-20120315285
(33) US	US-A1-20170218092
(43) 2021.11.09	US-A1-20140348856
(86) PCT/US2020/017594	US-B2-9700485
(87) WO 2020/172002 2020.08.27	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)	
(72) Изобретатель: Корвари Винсент Джон, Писупати Картик, Ши Гален Хуайцю (US)	
(74) Представитель: Гизатуллин Ш.Ф., Пармонова К.В., Угрюмов В.М., Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М., Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В. (RU)	

(57) Предложены стабильные водные фармацевтические составы терапевтических антител и способы применения указанных стабильных водных фармацевтических составов.

045866
B1

045866
B1

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к водным фармацевтическим составам, содержащим терапевтические антитела, которые подходят для подкожного ("ПК"), внутримышечного ("ВМ") и/или интраперитонеального ("ИП") введения.

Введение терапевтических антител ПК, ИП и/или ВМ способами широко распространено и является предпочтительным. Указанные способы введения обеспечивают доставку терапевтического антитела за короткий период времени и позволяют пациентам самостоятельно вводить терапевтические антитела, не посещая медицинских работников. Тем не менее включение терапевтических антител в водные фармацевтические составы, подходящие для ПК, ВМ и/или ИП введения, является затруднительным и не может быть в должной степени проконтролировано. Кроме того, при указанных способах введения отмечается нежелательная боль, связанная с инъекцией, даже после удаления иглы шприца, что может препятствовать соблюдению пациентом режима терапии.

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

Получение составов с высокими концентрациями терапевтических антител является еще более сложным. Например, в водных составах с высокой концентрацией терапевтических антител отмечались повышенная скорость разрушения, расщепления, фрагментации антитела, образование агрегатов с высокой молекулярной массой, димеризация, тримеризация, осаждение при изменении pH, мутность, изменение окраски раствора, изменения заряда, изомеризация, окисление и/или деаминирование (все из которых влияют на концентрацию, функциональность и эффективность терапевтического антитела). Другой известной проблемой при получении составов с высокими концентрациями терапевтических антител является повышение вязкости, которое может отрицательно сказываться на ПК, ВМ и/или ИП введении водного фармацевтического состава. Кроме того, имеются сообщения о боли, связанной с инъекцией составов, имеющих повышенную вязкость.

Кроме того, в некоторых терапевтических антителах, таких как иксекизумаб, распределение заряда приводит к высокому уровню межмолекулярных взаимодействий (например, что может быть показано способом динамического светорассеяния), разделения фаз, образования геля и осаждения, в результате чего крайне сложно добиться баланса растворимости молекулы в водном растворе, в частности, при высоких концентрациях. Распределение заряда в указанных антителах также может проявляться в том, что они имеют изоэлектрическую точку, не допускающую получение состава при нейтральном pH. Например, некоторые терапевтические антитела обладают такой полярностью, или дипольным моментом, что они являются стабильными в водных составах в пределах узкого ненейтрального диапазона pH. При этом имеются сообщения о боли, связанной с инъекцией кислых (например, \leq pH 6,5) фармацевтических составов терапевтических антител. Таким образом, указанные терапевтические антитела, такие как иксекизумаб, которые имеют изоэлектрическую точку 8,1 (и требуют получения состава с кислым pH), создают дополнительные не поддающиеся контролю сложности при получении состава с соблюдением баланса между стабильностью терапевтического антитела и функциональными свойствами, необходимыми для достижения эффективности, а также переносимости пациентами.

Иксекизумаб представляет собой высокоспецифическое антагонистическое антитело к IL-17A, как описано, например, в патенте США № 7838638. Коммерчески реализуемый под торговой маркой TALTZ® иксекизумаб вводят подкожно пациентам в виде высококонцентрированного (примерно 80 мг/мл) фармацевтического состава, имеющего кислый pH (примерно 5,7). Коммерческий фармацевтический состав иксекизумаба, такой как описано в патенте США № 9376491, также включает высокие концентрации цитратного буфера (примерно 20 мМ) и NaCl (примерно 200 мМ). Тем не менее фармацевтические составы, имеющие кислый pH и высокие концентрации NaCl и/или цитратного буфера, связывают с болью в месте инъекции, и пациенты сообщают о боли, связанной с инъекцией, после введения коммерческого фармацевтического состава иксекизумаба.

Боль, связанная с инъекцией водных фармацевтических составов, содержащих терапевтические антитела, является сложной многогранной проблемой. Например, каждый отдельный компонент водного фармацевтического состава и/или его концентрация, относительное содержание и характеристика, может влиять на боль, связанную с инъекцией терапевтического средства. Аналогично, отдельные компоненты (и/или их концентрации, относительные содержания и характеристики) могут влиять на стабильность, функциональные характеристики, технологические характеристики и/или переносимость терапевтического антитела, включенного в водный фармацевтический состав. Таким образом, несмотря на то, что конкретное изменение состава может благоприятно воздействовать на данный аспект состава, это же

изменение может отрицательно влиять на другие аспекты состава. Еще больше усложняет ситуацию то, что описано практически неограниченное число разных компонентов состава (например, буферов и вспомогательных веществ), а также их концентраций и отношений. Тем не менее взаимосвязи, позволяющие предсказывать влияние конкретного состава на разные свойства и характеристики данного терапевтического антитела, фактически не установлены.

Соответственно, имеется потребность в водном фармацевтическом составе терапевтических антител, подходящем для ПК, ВМ и/или ИП введения, который хорошо переносится пациентами и характеризуется терапевтически благоприятным уровнем боли, связанной с инъекцией. Более конкретно, имеется потребность в указанном водном фармацевтическом составе с высокой концентрацией терапевтических антител, обладающих изоэлектрической точкой, не допускающей нейтральный pH раствора, для чего требуется водный состав с кислым pH. Еще более конкретно, имеется потребность в водном фармацевтическом составе иксекизумаба, подходящем для ПК, ВМ и/или ИП введения, который хорошо переносится пациентами, характеризуется пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба (таким как описано в патенте США № 9376491). Указанный водный фармацевтический состав должен также обеспечивать стабильность терапевтического антитела и сохранять свойства терапевтического антитела, необходимые для достижения терапевтической эффективности. Указанные водные фармацевтические составы также должны быть пригодны для получения, предпочтительно иметь длительный срок хранения.

Водные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, удовлетворяют вышеуказанные потребности удивительным и неожиданным образом. Более конкретно, водные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, представляют собой не содержащие буфер водные фармацевтические составы, подходящие для ПК, ВМ и/или ИП введения иксекизумаба в высоких концентрациях, которые также сохраняют функциональные характеристики иксекизумаба, необходимые для достижения терапевтической эффективности. Кроме того, водные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, хорошо переносятся пациентами, характеризуются пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и обеспечивают терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен не содержащий буфер водный фармацевтический состав для ПК, ВМ или ИП введения высокой концентрации терапевтического антитела пациенту, характеризующийся терапевтически предпочтительным уровнем боли, связанной с инъекцией, содержащий терапевтическое антитело в концентрации более 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 или 120 мг/мл; сахарозу в концентрации $234 \text{ мМ} \pm 10\%$ и поверхностно-активное вещество в концентрации от $0,005\% (\text{мас./об.}) \pm 10\%$ до $0,05\% (\text{мас./об.}) \pm 10\%$, где фармацевтический состав представляет собой водный раствор с pH от 5,2 до 6,5. Согласно конкретным вариантам реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80. В дополнительных конкретных вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. Согласно некоторым вариантам реализации не содержащий буфер водный фармацевтический состав по существу не содержит ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав по существу не содержит вспомогательные вещества на основе L-аминокислот. В дополнительных вариантах реализации антитело имеет изоэлектрическую точку, не допускающую нейтральный pH раствора. В некоторых из указанных вариантов реализации антитело имеет изоэлектрическую точку $\geq 7,5$, и в других дополнительных вариантах реализации антитело имеет изоэлектрическую точку $\geq 8,0$. В дополнительных конкретных вариантах реализации водных фармацевтических составов, предложенных в настоящем документе, терапевтическое антитело представляет собой антитело к IL-17A, содержащее LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В дополнительных конкретных вариантах реализации антитело к IL-17A содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения предложен водный фармацевтический состав согласно настоящему изобретению, где водный фармацевтический состав после ПК, ИП и/или ВМ введения пациенту обладает пониженным риском и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения предложен не содержащий буфер водный фармацевтический состав антитела к IL-7A. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-7A содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую определяющие комплементарность участки (CDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую CDR HCDR1, HCDR2 и HCDR3, где LCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, LCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, LCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HCDR1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HCDR2 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 и HCDR3 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. Согласно указанным вариантам реализации водный

фармацевтический состав представляет собой водный раствор с рН от 5,2 до 6,5 и содержит антитело к IL-17A в концентрации более 60 мг/мл \pm 10%, 70 мг/мл \pm 10%, 80 мг/мл \pm 10%, 88 мг/мл \pm 10%, 100 мг/мл \pm 10%, 120 мг/мл \pm 10% или 160 мг/мл \pm 10%; сахарозу в концентрации 234 мМ \pm 10% и поверхностно-активное вещество в концентрации от 0,005 \pm 10% до 0,05 \pm 10% (мас./об.). Согласно некоторым вариантам реализации не содержащий буфер водный фармацевтический состав по существу не содержит ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав по существу не содержит вспомогательные вещества на основе L-аминокислот. В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой одно из полисорбата 20 или 80. В более конкретных вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. В еще более конкретных вариантах реализации полисорбат 80 присутствует в концентрации 0,03% (мас./об.) \pm 10%. Согласно указанным вариантам реализации не содержащий буфер водный фармацевтический состав подходит для ПК, ИП и/или ВМ введения пациенту и характеризуется пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

В конкретных вариантах реализации водные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, содержат антитело в концентрации примерно 80 мг/мл (например, \pm 10%); сахарозу в концентрации примерно 234 мМ (например, \pm 10%) и полисорбат 80 в концентрации примерно 0,03% (мас./об.) (например, \pm 10%), и фармацевтический состав по существу не содержит ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность, по существу не содержит вспомогательные вещества на основе L-аминокислот и имеет рН примерно 5,7 (например, \pm 10%), и антитело представляет собой антитело к IL-17A, содержащее LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В дополнительных из указанных вариантов реализации антитело к IL-17A содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. Согласно указанным вариантам реализации водный фармацевтический состав подходит для ПК, ИП и/или ВМ введения пациенту и характеризуется пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

В дополнительных вариантах реализации предложена система подкожной доставки водного фармацевтического состава пациенту, нуждающемуся в лечении. Указанная система включает устройство, содержащее камеру, приводной механизм, функционально соединенный с камерой, и иглу, причем камера выполнена с возможностью хранения жидкости, игла имеет отверстие, сообщающееся посредством переноса текучей среды с выходным отверстием камеры для поступления жидкости из камеры, и приводной механизм используется для принудительного переноса жидкости из камеры в отверстие иглы. Указанная система также включает фармацевтический состав согласно настоящему изобретению, размещенный внутри камеры, и внутреннюю стенку камеры, имеющую покрытие силиконового масла в количестве менее чем примерно 0,4 мг. Согласно некоторым более конкретным вариантам реализации внутренняя стенка камеры имеет покрытие силиконового масла в количестве примерно 0,2 мг или в количестве менее чем примерно 0,2 мг. Согласно некоторым вариантам реализации системы пациент нуждается в лечении RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM.

В дополнительных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ снижения боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечения терапевтически предпочтительного уровня боли, связанной с инъекцией, ощущаемой пациентом во время или сразу после ПК, ВМ и/или ИП инъекции водного фармацевтического состава, содержащего терапевтическое антитело, включающий введение пациенту водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ доставки терапевтического антитела пациенту при терапевтически предпочтительном уровне боли, связанной с инъекцией, где способ включает введение пациенту фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, причем способ обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией. Согласно дополнительным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен усовершенствованный способ доставки терапевтического антитела пациенту, где усовершенствование включает снижение и/или обеспечение терапевтически предпочтительного уровня боли, связанной с инъекцией, при ПК, ВМ и/или ИП введении водного фармацевтического состава, причем способ включает введение пациенту водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации снижение боли, связанной с инъекцией, включает снижение по сравнению с коммерчески доступными составами и/или обеспечение терапевтически предпочтительного уровня боли, связанной с инъекцией. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, может включать индекс ВАШ (визуально-аналоговая шкала) менее 30 мм или индекс ВАШ менее 20 мм.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен усовершенство-

ванный способ введения антитела к IL-17A пациенту, нуждающемуся в этом, где усовершенствование включает снижение уровня боли, связанной с инъекцией, после введения ПК, ВМ или ИП инъекции водного фармацевтического состава, причем способ включает введение пациенту водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, где указанная стадия введения обеспечивает пониженный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией. Согласно некоторым вариантам реализации водный фармацевтический состав состоит по существу из водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации снижение уровня боли, связанной с инъекцией, включает обеспечение пониженного уровня боли, связанной с инъекцией (например, снижение индекса ВАШ по сравнению с коммерческим составом иксекизумаба, т.е. с составом, содержащим цитрат и NaCl, приведенным в качестве контрольного состава в табл. 2). Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включая индекс ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к IL-17A представляет собой иксекизумаб, и согласно некоторым из указанных вариантов реализации пониженный уровень боли, связанный с инъекцией, включает снижение индекса ВАШ по сравнению с коммерческим составом иксекизумаба (составом, содержащим цитрат и NaCl, приведенным в качестве контрольного состава в табл. 2). Согласно некоторым вариантам реализации водный фармацевтический состав вводят путем ПК инъекции.

Согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения предложен усовершенствованный способ лечения по меньшей мере одного из PsO, PsA и AxSpa, где усовершенствование включает снижение боли, связанной с инъекцией, после ПК введения водного фармацевтического состава, содержащего антитело к IL-17A, причем способ включает введение водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, где указанная стадия введения обеспечивает пониженный уровень боли, связанной с инъекцией, и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией. Согласно некоторым вариантам реализации обеспечивается терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией, включая индекс ВАШ менее 30 мм или менее 20 мм. В некоторых более конкретных вариантах реализации антитело к IL-17A представляет собой иксекизумаб, и согласно некоторым из указанных вариантов реализации пониженный уровень боли, связанной с инъекцией, включает снижение индекса ВАШ по сравнению с коммерческим составом иксекизумаба (составом, содержащим цитрат и NaCl, приведенным в качестве контрольного состава в табл. 2).

В настоящем изобретении также предложен водный фармацевтический состав согласно настоящему изобретению для применения в терапии. В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен водный фармацевтический состав согласно настоящему изобретению для применения в лечении ревматоидного артрита (RA), псориаза (Ps), генитального псориаза (GenPs), зуда кожи, анкилозирующего спондилита (AS), псориатического артрита (PA), ладонно-подошвенного пустулеза (PPP), гнойного гидраденита (HS) или множественной миеломы (MM). Согласно дополнительным вариантам реализации настоящего изобретения предложено применение водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM. Согласно указанным вариантам реализации применение указанных водных фармацевтических составов подходит для ПК, ИП и/или ВМ введения пациенту и характеризуется пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Согласно конкретным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению, где водный фармацевтический состав содержит антитело к IL-17A. В более конкретном варианте реализации указанный способ лечения включает подкожное введение пациенту начальной дозы водного фармацевтического состава в день 0, последующее подкожное введение водного фармацевтического состава пациенту с четырехнедельными интервалами, где водный фармацевтический состав, вводимый пациенту с четырехнедельными интервалами после начальной дозы, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. В другом конкретном варианте реализации указанный способ лечения включает подкожное введение пациенту начальной дозы водного фармацевтического состава в день 0, последующее подкожное введение водного фармацевтического состава пациенту с двухнедельными интервалами, где водный фармацевтический состав, вводимый пациенту с двухнедельными интервалами после начальной дозы, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. В еще одном конкретном варианте реализации указанный способ лечения включает подкожное введение пациенту начальной дозы водного фармацевтического состава в день 0, последующее подкожное введение водного фармацевтического состава пациенту в каждый из дней 14, 28, 42, 56, 70 и 84 и последующее подкожное введение водного фармацевтического состава пациенту с четырехнедельными интервалами, где водный фармацевтический состав, вводимый пациенту в каждый из дней 14, 28, 42, 56, 70 и 84 и с четырехнедельными интервалами после этого, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. Согласно некоторым спо-

собам лечения, предложенным в настоящем изобретении, начальная доза водного фармацевтического состава содержит примерно 160 мг антитела к IL-17A. В некоторых из указанных вариантов реализации начальная примерно 160 мг доза водного фармацевтического состава содержит две дозы водного фармацевтического состава, каждая из которых содержит примерно 80 мг антитела к IL-17A. Согласно указанным способам водный фармацевтический состав характеризуется пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и/или обеспечивает терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

Согласно конкретным вариантам реализации в настоящем документе предложен водный фармацевтический состав, содержащий антитело к IL-17A, для применения в лечении RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM, где фармацевтический состав необходимо вводить подкожно в начальной дозе в день 0, затем с четырехнедельными интервалами, причем фармацевтический состав, который вводят с четырехнедельными интервалами после начальной дозы, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. В другом конкретном варианте реализации предложены фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, содержащие антитело к IL-17A, для применения в лечении RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM, где фармацевтический состав необходимо вводить подкожно в начальной дозе в день 0, затем с двухнедельными интервалами, причем фармацевтический состав, который вводят с двухнедельными интервалами после начальной дозы, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. В еще одном конкретном варианте реализации предложены фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, содержащие антитело к IL-17A, для применения в лечении RA, Ps, GenPs, зуда кожи, AS, PA, PPP, HS или MM, где фармацевтический состав необходимо вводить подкожно в начальной дозе в день 0, затем в каждый из дней 14, 28, 42, 56, 70 и 84, причем фармацевтический состав, который вводят в каждый из дней 14, 28, 42, 56, 70 и 84 после начальной дозы, содержит антитело к IL-17A в концентрации примерно 80 мг/мл. Согласно некоторым вариантам реализации начальная доза водного фармацевтического состава содержит примерно 160 мг антитела к IL-17A. В некоторых из указанных вариантов реализации начальная примерно 160 мг доза водного фармацевтического состава содержит две дозы водного фармацевтического состава, каждая из которых содержит примерно 80 мг антитела к IL-17A. Согласно указанным вариантам реализации водные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, характеризуются пониженным уровнем боли, связанной с инъекцией, по сравнению с коммерческим фармацевтическим составом иксекизумаба и/или обеспечивают терапевтически предпочтительный уровень боли, связанной с инъекцией.

В настоящем документе используемые взаимозаменяемо выражения "водный фармацевтический состав" или "фармацевтический состав" обозначают водный раствор, содержащий по меньшей мере одно терапевтическое антитело, способное обеспечивать биологический эффект у человека, по меньшей мере один неактивный ингредиент (например, вспомогательное вещество, поверхностно-активное вещество и т.д.), который при объединении с терапевтическим антителом подходит для терапевтического введения человеку. Фармацевтические составы, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой не содержащие буфер (т.е. не содержащие агенты, такие как цитратный буфер, гистидиновый буфер, ацетатный буфер и т.д. или их комбинации, которые содержат конъюгированные кислотные-основные пары, для противодействия изменению pH) водные стабильные составы, в которых степень разрушения, модификации, агрегации, снижения биологической активности и т.д., содержащихся терапевтических антител контролируется надлежащим образом и не увеличивается со временем до неприемлемого уровня.

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

Согласно конкретным вариантам реализации водных фармацевтических составов, предложенных в настоящем документе, антитела представляют собой антитела к IL-17A. Интерлейкин 17A, или IL-7A, в настоящем документе относится к цитокинам семейства цитокинов IL-17 (также называется антигеном 8, ассоциированным с цитотоксическими Т-лимфоцитами ("CTLA8")). Цитокины IL-17A существуют в виде гомодимерных комплексов (например, IL-17A/A) или гетеродимерных комплексов с другим членом семейства цитокинов IL-17, таким как IL-17F (например, IL-17A/F). Как полагают, цитокины IL-17A вырабатываются, главным образом, эффекторными Т-хелперными (Th17) клетками, было показано, что они индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-1 и ФНО. Было показано,

что форма гомодимерного комплекса IL-17A, IL-17A/A, задействована при заболеваниях, таких как псориаз и псориатический артрит, оба из которых представляют собой иммунные заболевания, связанные с нарушенной регуляцией Т-клеток.

При упоминании в настоящем документе указанные антитела к IL-17A представляют собой антитела, которые специфически связывают и действуют в качестве антагонистов IL-17A человека благодаря специфичности в отношении субъединицы А (например, субъединицы А в IL-17A/F или одной или обеих субъединиц А в IL-17A/A). Согласно конкретным вариантам реализации антител к IL-17ALCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым из указанных вариантов реализации LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 и HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В еще более конкретных вариантах реализации указанных антител к IL-17 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. Типовым вариантом реализации антитела к IL-17A является иксекизумаб, такой как описано, например, в патенте США № 7838638. Дополнительным примером антитела к IL-17A является секукинумаб (реализуемый под торговой маркой КОЗЭНТИКС®), такой как описано, например, в патенте США № 7807155.

В настоящем документе могут использоваться термины "примерно" или "приблизительно", которые при описании конкретной указанной числовой величины или диапазона величин означают, что данная величина может отклоняться от указанного значения не более чем на 10% (например, $\pm 10\%$). Например, в настоящем документе выражение "примерно 100" включает 90 и 110 и все значения между ними (например, 91, 92, 93, 94 и т.д.).

В настоящем документе термины "по существу не содержит" или "по существу не включает" означают, что количество данного вещества (например, ионного вспомогательного вещества, регулирующего тоничность) ниже предела обнаружения в исследовании, используемом для обнаружения наличия указанного вещества.

Термин "ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность" в настоящем документе обозначает вспомогательное вещество, которое содержит ионное соединение (например, электролит, такой как хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, гидрохлорид аргинина и т.д.), отличное от антитела и поверхностно-активного вещества, включенное в водный фармацевтический состав. Ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность, как известно в данной области техники, можно применять для регулирования осмотического давления фармацевтического состава. Тем не менее (как предложено в примерах, приведенных в настоящем документе), регулирование pH с использованием HCl или NaOH, по мере необходимости, после растворения и смешения водного фармацевтического состава не включено в значение термина "ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность", используемого в настоящем документе (так как HCl или NaOH, добавляемые для регулирования pH, не выступают в составе в качестве ионного вспомогательного вещества, регулирующего тоничность).

В настоящем документе термин "вспомогательные вещества на основе L-аминокислот" относится к L-аминокислотам, которые добавляют либо в составе буфера (например, L-гистидин в гистидиновом буфере; L-аргинин в аргининовом буфере и т.д.), либо в качестве вспомогательного компонента в водный фармацевтический состав (но не относится к компонентам терапевтического антитела).

В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины "визуально-аналоговая шкала" или "ВАШ" относятся к средству оценки боли, связанной с инъекцией, ощущаемой пациентом. ВАШ состоит из непрерывной шкалы длиной 100 мм, на которой пациент отмечает уровень боли после инъекции. Крайними оценочными значениями ВАШ являются "полное отсутствие боли" (например, 0) и "самая сильная боль, которую можно представить" (например, 100). По степени тяжести боль согласно ВАШ может быть классифицирована как слабая боль (≤ 30 мм); умеренная боль (>30 - ≤ 70 мм) и тяжелая боль (>70 мм). В настоящем документе "боль, связанная с инъекцией" относится к острой боли, ощущаемой пациентом во время или сразу после инъекции водного фармацевтического состава. Желательным свойством стабильного фармацевтического состава является хорошая переносимость пациентами, например, обеспечение терапевтически предпочтительного уровня боли, связанной с инъекцией (например, индекс ВАШ <30 мм и/или <20 мм). Как известно, компоненты фармацевтического состава и их концентрации и/или относительные количества могут влиять на боль, связанную с инъекцией, ощущаемую пациентом.

Предполагается, что используемые взаимозаменяемо в настоящем документе термины "способ лечения", и/или "лечение", и/или "лечить" относятся ко всем процессам, при которых может происходить полное устранение, замедление или задержка, снижение тяжести или частоты (например, обострений или приступов), прерывание или блокирование прогрессирования заболевания и/или его симптомов, но не

требуют полного устранения всех симптомов заболевания. Лечение включает введение водного фармацевтического состава согласно настоящему изобретению для лечения заболевания у человека, у которого может быть обеспечено благоприятное действие, вызванное по меньшей мере одним из перечисленных выше процессов, включая (а) подавление дальнейшего прогрессирования симптомов и эффектов заболевания, т.е. блокирование его развития; (b) облегчение заболевания, т.е. обеспечение устранения или регрессии заболевания, симптомов заболевания или осложнений; и (с) предотвращение или снижение частоты приступов или обострений заболевания. Согласно конкретным вариантам реализации фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения по меньшей мере одного из RA, Ps, GenPs, AS, PA, PPP, HS или MM.

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

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

Настоящее изобретение также относится к режимам введения для лечения заболевания фармацевтическим составом согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе и общеизвестный в данной области техники термин "доза" относится к количеству фармацевтического состава, который вводят субъекту. Термины "режим введения" или "режим дозирования", общеизвестные в данной области техники и используемые взаимозаменяемо в настоящем документе, включают схему лечения для введения совокупности (т.е. группы или последовательности) доз, которые необходимо ввести пациенту в течение периода времени.

Например, режим введения согласно настоящему изобретению может включать начальную дозу водного фармацевтического состава (например, содержащего антитело к IL-17A) согласно настоящему изобретению, которую вводят пациенту в первый день лечения (например, в день 0). Начальная доза может быть описана в настоящем документе как "нагрузочная доза". Кроме того, режим введения согласно настоящему изобретению может включать начальный период лечения, иногда называемый в настоящем документе "индукционным периодом", который следует за введением нагрузочной дозы. Во время индукционного периода, например, пациенту может быть введена доза (или дозы), содержащая конкретную концентрацию терапевтического антитела (например, антитела к IL-17A), при данной частоте введения (например, раз в день, раз в 2 недели, раз в 4 недели и т.д.) в течение данного периода времени (например, 4, 12 или 16 недель). Кроме того, режимы введения согласно настоящему изобретению могут включать период после индукционного периода, иногда называемый в настоящем документе "поддерживающим периодом", во время которого пациенту вводят дозу, содержащую конкретную концентрацию терапевтического антитела, при данной частоте введения (например, раз в 2 или 4 недели и т.д.).

Водные фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут быть введены пациенту парентеральным способом. Парентеральное введение, как толкуется в области медицины, относится к инъекции дозы в организм при помощи стерильного шприца или некоей другой системы доставки лекарственного средства, включая автоинъектор или инфузионную помпу. Примеры систем доставки лекарственных средств для применения совместно с водными фармацевтическими составами согласно настоящему изобретению описаны в последующих документах, содержание которых явным образом включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок: опубликованная заявка на патент США № 2014/0054883, авторы Ланиган с сотрудниками (Lanigan et al.), подана 7 марта 2013 г., название "Блок инфузионной помпы" ("Infusion Pump Assembly"); патент США № 7291132, авторы ДеРунтц с сотрудниками (DeRuntz et al.), дата подачи заявки 3 февраля 2006 г., название "Устройство для введения лекарственного средства с тройной винтовой нарезкой для усовершенствования механических свойств" ("Medication Dispensing Apparatus with Triple Screw Threads for Mechanical Advantage"); патент США № 7517334, авторы Якобс с сотрудниками (Jacobs et al.), дата подачи заявки 18 сентября 2006 г., название "Устройство для введения лекарственного средства с пружинным запорным устройством, активируемым после введения конечной дозы" ("Medication Dispensing Apparatus with Spring-Driven Locking Feature Enabled by Administration of Final Dose"); и патент США № 8734394, авторы Адамс с сотрудниками (Adams et al.), дата подачи заявки 24 августа 2012 года, название "Автоматическое устройство для инъекции с механизмом задержки, включающее поджимной элемент с двойной функцией" ("Automatic

Injection Device with Delay Mechanism Including Dual Functioning Biasing Member"). Парентеральные способы включают ВМ, ПК и ИП способы введения.

Примеры

Пример водного фармацевтического состава.

Таблица 1

Пример водного фармацевтического состава

	Концентрация
антитело к IL17A*	80 мг/мл
PS-80	0,03% (масс./об.) (0,3 мг/мл)
Сахароза	234 мМ (8% (масс./об.))
pH	5,7

*Антитело к IL-17A содержит HCVR с SEQ ID NO: 8 и LCVR с SEQ ID NO: 7.

Способ получения фармацевтического состава антитела к IL-17A, представленного в табл. 1, может быть проведен путем взвешивания соответствующего количества воды (например, при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$) во взвешенном пустом сосуде соответствующего размера. Добавляли соответствующее количество сахарозы и перемешивали. Взвешивали точное количество полисорбата 80 в стеклянном контейнере, добавляли в стеклянный контейнер соответствующее количество воды при температуре $20\pm 5^\circ\text{C}$ для получения желаемой концентрации и перемешивали раствор. Добавляли все содержимое раствора полисорбата 80 к другим вспомогательным веществам. Промывали контейнер раствора полисорбата 80 водой для обеспечения переноса всего содержимого. После завершения добавления раствора полисорбата 80 перемешивали раствор. После завершения растворения и смешения проверяли pH раствора, который должен был составлять $5,7\pm 0,3$; доводили раствором HCl или NaOH при необходимости. Пропускали композицию вспомогательных веществ через фильтр (поливинилиденфторид [ПВДФ]) для снижения бионагрузки.

Смешивали антитело к IL-17A, предварительно экспрессированное в клетках, очищенное и концентрированное, с соответствующим количеством раствора вспомогательных веществ для состава. Повторно проверяли pH раствора, который должен был составлять $5,7\pm 0,3$. Пропускали фармацевтический состав через фильтр ПВДФ для снижения бионагрузки, после чего его можно было хранить при 5°C .

Физико-химические свойства.

Как физическая, так и химическая стабильность необходимы для фармацевтического состава терапевтического антитела, чтобы сделать возможным хранение и транспортировку (например, 1 год, 18 месяцев или 2 года) и сохранить безопасность и эффективность. Примеры способов оценки для измерения физической стабильности фармацевтического состава включают определение растворимости (разделение фаз, образование геля), молекулярных взаимодействий (например, при измерении способом ДСР), определение характеристик визуальной прозрачности (т.е. опалесценции) путем оценки мутности и измерение вязкости. Кроме того, химическая стабильность может быть определена разными аналитическими способами, включая гелпроникающую хроматографию (ГПХ), катионообменную (СЕХ) ВЭЖХ, капиллярный электрофорез в восстановительных и невосстановительных условиях (CE-SDS R/NR) и ситовый анализ. Как продемонстрировано в настоящем документе, для предложенного фармацевтического состава антитела к IL-17A, приведенного в табл. 1, показана химическая и физическая стабильность, а также растворимость присутствующего в высокой концентрации терапевтического антитела, иксекизумаба, имеющего изоэлектрическую точку $\geq 7,5$, которая не допускает получение состава при нейтральном pH раствора.

Определение растворимости.

Для водного фармацевтического состава необходима достаточно высокая растворимость. В водном фармацевтическом составе присутствующее в высокой концентрации антитело должно сохраняться в мономерном состоянии в отсутствие образования высокомолекулярных (HMW) агрегатов. Анализировали растворимость антитела к IL-17A, имеющего изоэлектрическую точку $\geq 8,0$ (в растворе) при высоких концентрациях в разных условиях.

Инкубировали образцы каждого водного состава, приведенного в табл. 2, при каждой из температур 5, 0 и -5°C (например, образцы каждого состава можно инкубировать параллельно при 5, 0 и -5°C) в течение одной недели. После инкубации оценивали разделение фаз, образование геля, мутность и вязкость для каждого образца.

Таблица 2

Составы

<u>№ образца</u>	<u>Буфер</u>	<u>Вспомогательные вещества, отличные от буфера</u>	<u>Концентрация антитела к IL17A*</u>	<u>pH</u>
Контроль (коммерческий состав, такой как описано в патенте США №9376491)	20 mM цитрат	200 mM NaCl 0,03% PS-80	80 мг/мл	5,7
1 (состав приведен в таблице 1)	Нет	234 mM сахароза 0,03% PS-80	80 мг/мл	5,7
2	10 mM цитрат	274 mM маннит	80 мг/мл	5,7
3	10 mM цитрат	274 mM маннит 0,03% PS-80	80 мг/мл	5,7
4	10 mM цитрат	234 mM сахароза 0,03% PS-80	80 мг/мл	5,7
5	5 mM цитрат	175 mM NaCl	80 мг/мл	5,7
		0,03% PS-80		
6	2,69 mM L-гистидин 6,28 mM L-гистидина гидрохлорида моногидрат	150 mM NaCl	80 мг/мл	6,5
7	2,69 mM L-гистидин 6,28 mM L-гистидина гидрохлорида моногидрат	150 mM NaCl 0,03% PS-80	80 мг/мл	6,5
8	2,69 mM L-гистидин 6,28 mM L-гистидина гидрохлорида моногидрат	150 mM NaCl 0,03% PS-80	80 мг/мл	5,7
9	Нет	130 mM NaCl	80 мг/мл	5,7
10	Нет	100 mM NaCl	80 мг/мл	5,7
11	Нет	65 mM NaCl	50 мг/мл	5,7
12	10 mM цитрат	Нет	80 мг/мл	5,7

*Антитело к IL-17A содержит две HCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и две LCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

**Помимо исследуемых водных фармацевтических составов, приведенных в табл. 2, проводили оценку водного фармацевтического состава, содержащего 10 mM ацетатный буфер, 150 mM NaCl и 80 мг/мл антитела к IL-17A, с pH 5,0, после инкубации, для которого наблюдался неприемлемый уровень фрагментации антитела при использовании CD-SDS в невосстанавливающих условиях.

***Кроме того, как указано в патенте США № 9376491, наблюдали неприемлемую температуру помутнения для антитела к IL-17A при использовании агентов в концентрациях менее чем 20 mM в случае цитратного буфера и 150 mM в случае NaCl.

Разделение фаз.

Как подробно описано в патенте США № 9376491, предложенное антитело к IL-17A (содержащее две LCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и две HCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8) склонно к разделению фаз в растворе при температуре ниже 0°C. Тем не менее лекарственный продукт хранят при 5°C, для чего требуется периодическое снижение температуры холодильника ниже 0°C. Как предложено в патенте США № 9376491, повышение концентрации цитратного буфера и NaCl в достаточной мере понижает температуру, при которой происходит разделение фаз. Тем не менее имеются сообщения о боли, связанной с инъекцией составов, содержащих повышенные концентрации цитратного буфера и NaCl, и пациенты отмечали боль, связанную с инъекцией, после введения коммерческого фармацевтического состава иксекизумаба.

Оценивали разделение фаз в составах, приведенных в табл. 2, после инкубации при -5°C в течение одной недели путем визуального отслеживания признаков разделения фаз (например, образования плотного богатого белком слоя на дне пробирки). Результаты представлены в табл. 3.

Образование геля.

Явления, такие как термодинамическое изменение твердой фазы (например, образование геля), могут происходить при пониженных температурах (5°C или ниже), отрицательно сказываясь на стабильности. Как подробно описано в патенте США № 9376491, для предложенного антитела к IL-17A при высоких концентрациях наблюдается образование геля при температурах 5°C и ниже. В патенте США № 9376491 также показано, что надлежащее повышение концентрации цитратного буфера и NaCl позволяет избежать образования геля при пониженных температурах. Тем не менее, как уже отмечалось выше, имеются сообщения о боли, связанной с инъекцией составов, содержащих повышенные концентрации цитратного буфера и NaCl, и пациенты отмечали боль, связанную с инъекцией, после введения коммерческого фармацевтического состава иксекизумаба.

Результаты оценки образования геля в составах, приведенных в табл. 2, представлены в табл. 3. Вкратце, после инкубации, как описано выше, перемешивали каждую пробирку (например, переворачивали, а затем возвращали в исходное вертикальное положение), после чего визуально проверяли загустение или отсутствие текучести.

Мутность.

Мутность (т.е. потеря прозрачности вследствие образования суспензии дисперсного вещества) является неотъемлемой проблемой водных фармацевтических составов терапевтических антител. Проблема усугубляется при высокой концентрации антител и пониженной температуре, в результате чего состав может не пройти визуальную проверку.

Вкратце, после инкубации, как описано выше, оценивали мутность (проводили измерения при температуре окружающей среды), как визуально (например, на свету с использованием очищенной воды для сравнения), так и с использованием нефелометра (HACH Turbidimeter, согласно инструкциям производителя) для получения количественных результатов (в NTU). Желательны более низкие значения NTU; в частности желательны значения NTU менее 50, где предельное значение прохождения испытания составляет 80 NTU. Результаты представлены в табл. 3.

Вязкость.

Приемлемый для получения, введения пациентам и переносимый водный фармацевтический состав должен иметь соответствующую вязкость. Для подкожной доставки требуется менее вязкий (по меньшей мере <20 сП) водный раствор. Повышенные концентрации терапевтического антитела создают проблему повышения вязкости. Известно, что фармацевтические составы, содержащие NaCl, имеют пониженную вязкость, но, как уже отмечалось, увеличение концентрации NaCl в фармацевтическом составе вызывает боль, связанную с инъекцией.

Оценивали вязкость состава 1 и контрольного состава, приведенного в табл. 2, после инкубации при 20°C на вискозиметре (Anton Paar AMVn Viscometer, согласно инструкциям производителя) для получения результатов в сантипуазах (сП). Желательны более низкие значения в сП, в частности, например, <20 сП. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка растворимости составов, приведенных в табл. 2

№ образца	Оценка разделения фаз	Оценка образования геля	Мутность (NTU)	Вязкость (сП)
Контроль	Нет	Нет	63	3
1	Нет	Нет	10	5
2	Да	НО	НО	НО
3	Да	НО	НО	НО
4	Да	НО	НО	НО
5	Нет	Нет	85	НО
6	Нет	Да	НО	НО
7	Нет	Да	НО	НО
8	Нет	Нет	95	НО
9	Да	НО	НО	НО
10	Да	НО	НО	НО
11	Да	НО	НО	НО
12	Да	НО	НО	НО

Как показано в табл. 3, неприемлемое разделение фаз или образование геля наблюдали для всех составов, в которых отсутствовал по меньшей мере 150 мМ NaCl (а также для всех составов с NaCl, не содержащих буфер), за исключением состава 1, в котором разделение фаз не наблюдалось. Результаты разделения фаз для состава 1 сравнимы с контрольным составом (состав с высоким содержанием цитрата, высоким содержанием NaCl). Кроме того, неприемлемое образование геля наблюдали для составов, содержащих гистидиновый буфер и NaCl при pH 6,5. В составе 1 образование геля не наблюдалось, и он был сравним с контрольным составом (состав с высоким содержанием цитрата, высоким содержанием NaCl). Кроме того, наблюдали неприемлемую мутность как для состава 5 (цитрат (5 мМ), NaCl (175 мМ)), так и для состава 8 (гистидин (9 мМ) и NaCl (150 мМ)). Для состава 1 был продемонстрирован приемлемый уровень мутности, который, что неожиданно, был значительно лучше по сравнению с контрольным составом (состав с высоким содержанием цитрата, высоким содержанием NaCl). Как показано

дополнительно, как состав 1, так и контрольный состав имели приемлемую и сравнимую вязкость.

Химическая стабильность.

Химическая стабильность важна при разработке водного фармацевтического состава, чтобы сделать возможным хранение (т.е. обеспечить достаточный срок хранения) и сохранить при этом безопасность и эффективность. Оценивали химическую стабильность для сравнения контроля и состава 1 (приведен в табл. 2) после инкубации в течение четырех недель при 25 или 40°C в исследованиях ускоренного разрушения. Сравнивали изменение уровня НМВ агрегатов в % относительно уровня НМВ агрегатов в % момент времени 0.

В одном из способов оценки определяли изменение уровня высокомолекулярных (НМВ) агрегатов в составах путем гелепроникающей хроматографии (ГПХ) согласно стандартным способам. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4
Краткое описание изменения уровня НМВ агрегатов в %
при измерении путем ГПХ

№ состава (согласно таблице 2)	Изменение уровня НМВ агрегатов в % 25°C	Изменение уровня НМВ агрегатов в % 40°C
Контроль	0,25	0,05
1	0,49	0,43

Показано, что как контрольный состав, так и состав 1 согласно табл. 2 демонстрируют приемлемую и сравнимую химическую стабильность в исследованиях ускоренного разрушения.

В дополнение, исследовали химическую стабильность в условиях ускоренного состаривания для контроля и состава 1 согласно табл. 2 путем катионообменной (СЕХ) ВЭЖХ. Вкратце, инкубировали образцы при 25°C в течение четырех недель. После инкубации анализировали образцы для определения увеличения числа кислотных форм в % (%AV) путем СЕХ ВЭЖХ. Увеличение числа кислотных форм в % (%AV) является показателем разрушения терапевтического антитела в водном составе. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5
Увеличение % AV за 4 при 25°C

№ состава (согласно таблице 2)	Увеличение % AV
Контроль	2,0
1	2,3

Показано, что как контроль, так и состав 1 согласно табл. 2 демонстрируют приемлемые и сравнимые уровни химической стабильности в дополнительных исследованиях ускоренного разрушения.

Многopараметровая оценка состава 1 согласно табл. 2.

Как продемонстрировано в настоящем документе, состав 1 согласно табл. 2 обеспечивает неожиданную стабильность, сравнимую с (или улучшенную по сравнению с) контрольным составом согласно табл. 2. Проводили многopараметровую оценку физической и химической стабильности состава 1 согласно табл. 2, как указано далее.

Вкратце, модифицировали четыре переменные (концентрация антитела; pH; концентрация сахарозы; и концентрация PS-80) в составе 1 согласно табл. 2 для оценки изменения физической и химической стабильности в ответ на изменение каждой переменной и/или совокупное изменение разных переменных. Состав 1 согласно табл. 2 выбран в качестве основного состава для данного эксперимента. Варианты составов представлены в табл. 6.

Таблица 6
Варианты составов

№ образца	Сахароза	PS-80**	Антитело к IL17A*	pH
Основной состав (состав 1 согласно таблице 2)	234 мМ	0,03%	80 мг/мл	5,7
13	205 мМ	0,05%	72 мг/мл	5,2
14	205 мМ	0,005%	72 мг/мл	6,2
15	205 мМ	0,005%	88 мг/мл	5,2
16	205 мМ	0,05%	88 мг/мл	6,2
17	263 мМ	0,005%	72 мг/мл	5,2
18	263 мМ	0,05%	72 мг/мл	6,2
19	263 мМ	0,05%	88 мг/мл	5,2
20	263 мМ	0,005%	88 мг/мл	6,2

*Антитело к IL-17A содержит две HCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и две LCVR, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

**Соответствие количеств полисорбата диапазонам, приведенным в табл. 6, подтверждали в исследованиях ускоренного замораживания-размораживания.

Оценивали разделение фаз, образование геля и мутность для каждого варианта состава согласно способам, описанным выше. Указанная многопараметровая оценка позволяет определять пределы допусков для оцениваемых переменных. Разделение фаз или образование геля не наблюдали, отмечали приемлемую мутность.

Оценка долгосрочной стабильности.

Определение долгосрочной стабильности водного фармацевтического состава требуется для демонстрации возможности хранения и достаточного срока хранения (например, 1 год, 2 года или дольше). Оценивали долгосрочную стабильность основного состава согласно таблице 6 (который соответствует составу, приведенному в табл. 1, и составу 1 согласно табл. 2) после инкубации образцов при 5°C в течение 1, 3 и 6 месяцев; 25°C в течение 1 и 3 месяцев и 35°C в течение 1 и 3 месяцев (также проводили оценку образца до инкубации).

После инкубации анализировали образцы для определения уровня мономера в процентах и уровня высокомолекулярных (HMW) агрегатов в процентах путем гельпроницающей хроматографии (ГПХ) согласно стандартным способам. Результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7

Оценка долгосрочной стабильности основного состава

Температура инкубации (°C)	Продолжительность инкубации (месяцы)	Мономер (%)	HMW агрегаты (%)
Контроль (до инкубации)	НД	98,61	1,27
5	1	98,83	1,10
5	3	98,57	1,39
5	6	98,61	1,27
5	12	98,67	1,28
25	1	98,59	1,32
25	3	98,01	1,85
35	1	97,93	1,70
35	3	95,54	3,30

Согласно приведенным данным для основного состава согласно табл. 6 продемонстрирована долгосрочная стабильность терапевтического антитела даже в стрессовых условиях выдерживания в течение длительного времени при высокой температуре.

Исследование переносимости *in vivo*.

Проводили оценку боли, связанной с инъекцией, при подкожной инъекции водного фармацевтического состава иксекизумаба с высокой концентрацией (80 мг/мл) согласно исследованию, в котором субъектам вводят ПК инъекцию одного из составов А или В (как указано в табл. 8), а затем ПК инъекцию другого из составов А или В спустя некоторое время (например, через 1, 5, 7, 10, 14 дней и т.д.). Затем оценивают боль, связанную с инъекцией, у субъектов по рейтинговой шкале ВАШ в указанные моменты времени (например, через 1 мин (т.е. сразу после инъекции), через 10 мин, через 1 ч, через 4 ч, через 1 день) после каждой инъекции.

Таблица 8

Фармацевтический состав иксекизумаба

Состав А (соответствует основному составу согласно таблице 6)		Состав В (коммерческий состав Taltz®)	
иксекизумаб	80 мг/мл	иксекизумаб	80 мг/мл
pH	5,7	pH	5,7
PS-80	0,3 мМ	PS-80	0,03% (масс./об.)
сахароза	80 мг/мл	NaCl	200 мМ
////////////////////////////////////		цитратный буфер	20 мМ

Соответственно, проводили рандомизированное перекрестное исследование однократной дозы с ослеплением субъектов, в котором субъектов случайным образом распределяли в одну из двух групп лечения. Каждая группа лечения получала подкожные инъекции фармацевтических составов, содержащих 80 мг/мл иксекизумаба, таких как представлено в таблице 8, согласно следующим режимам введения инъекций.

Группа лечения 1 получала одну дозу состава В, а затем одну дозу состава А через семь дней. Группа лечения 2 получала одну дозу, путем ПК инъекции, состава А, а затем одну дозу, путем ПК инъекции, состава В через 14 дней. Медицинский персонал вводил инъекции в живот субъекта, находившегося в сидячем или полужаком положении. Последующие инъекции можно чередовать между разными квадрантами живота. Проводили оценку боли, связанной с инъекцией, на основании рейтинговой шкалы

ВАШ сразу после каждой инъекции (например, в течение 1 мин) и через 10 мин после инъекции. Результаты представлены ниже в табл. 9 и 10.

Таблица 9

Данные для сравнения боли, связанной с инъекцией

Состав	Индекс ВАШ	Индекс ВАШ
	время после инъекции (в течение 1 мин)	время после инъекции (10 мин)
А (N=63)	3,52	0,68
В (N=61)	25,21	5,15

Как показано в табл. 9, состав А обеспечивал значительное снижение индекса ВАШ по сравнению с составом В (коммерчески доступный состав Taltz®) как сразу после инъекции, так и через 10 мин после инъекции.

Таблица 10

Анализ переносимости пациентами

Индекс ВАШ	Состав А	Состав В
	время после инъекции (в течение 1 мин)	время после инъекции (в течение 1 мин)
Нет боли (ВАШ=0)	26 (из 63 пациентов): 41,3%	5 (из 61 пациента): 8,2%
Слабая боль (ВАШ≤30)	36 (из 63 пациентов): 57,1%	36 (из 61 пациента): 59,0%
Боль от умеренной до тяжелой (ВАШ>30)	1 (из 63 пациентов): 1,6%	20 (из 61 пациента): 32,8%

Как показано в табл. 10, состав А обеспечивал значительное увеличение числа пациентов, не ощущавших боль, связанную с инъекцией, сразу после инъекции, а также значительное преимущество, заключавшееся в снижении числа пациентов, ощущавших боль, связанную с инъекцией, от умеренной до тяжелой степени сразу после инъекции по сравнению с составом В (коммерчески доступный состав Taltz®).

Анализ фармакокинетики *in vivo*.

Анализ фармакокинетики водного фармацевтического состава иксекизумаба может быть проведен согласно исследованию, в котором субъектам вводят ПК инъекцию одного из составов А или В (как указано в табл. 8). Затем проводят анализ фармакокинетики у субъектов в разные моменты времени (например, до ПК инъекции, а затем после ПК инъекции, например, через 1-24 ч, 1-90 дней после инъекции).

Соответственно, проводили рандомизированное исследование однократной дозы с параллельными группами с ослеплением субъектов, в котором в 1 день субъектов случайным образом распределяли в одну из двух групп лечения. Перед получением лечения (например, на 1 день перед введением дозы) отбирали образцы пациентов до введения дозы из обеих групп лечения для оценки фармакокинетических свойств. На 1 день группа лечения 1 получала одну ПК инъекцию состава А, а группа лечения 2 получала одну подкожную инъекцию состава В (как описано в табл. 8). Медицинский персонал может вводить инъекции в живот субъектов. После введения дозы отбирали образцы в дни исследования 3, 5 (± 1 день), 8 (± 1 день), 11 (± 1 день), 15 (± 2 дня), 22 (± 2 дня), 29 (± 2 дня), 43 (± 2 дня), 57 (± 3 дня), 71 (± 3 дня) и 85 (± 3 дня) для оценки параметров фармакокинетики, включая C_{max} (максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства), $AUC[0-\infty]$ (площадь под кривой зависимости концентрации от времени от момента времени ноль до бесконечности), $AUC[0-t_{посл}]$ (площадь под кривой зависимости концентрации от времени от момента времени ноль в 1 день исследования до времени определения последней подающейся измерению концентрации) и T_{max} (время, в которое наблюдали максимальную концентрацию лекарственного средства). Результаты представлены в табл. 11.

Таблица 11

Анализ фармакокинетики in vivo

<u>Состав</u>	<u>Параметр P_k</u>	<u>Значение</u> (среднее геометрическое по методу наименьших квадратов)	<u>Отношение</u> (Сост. А / Сост. В)
Состав А (N=33)	AUC[0-∞] (мкг*день/мл)	159	1,05
Состав В (N=32)		152	
Состав А (N=33)	AUC[0-t _{послед.}] (мкг*день/мл)	153	1,04
Состав В (N=32)		146	
Состав А (N=33)	C _{max} (мкг/мл)	6,29	1,00
Состав В (N=33)		6,31	
Состав А (N=33)	T _{max} (дни)	4,09	(медиана различия) 0
Состав В (N=33)		3,95	

Как показано в табл. 11, для состава А продемонстрированы сравнимые параметры P_k с составом В (коммерчески доступный состав Taltz®). Кроме того, ни для одного из составов не сообщалось ни об одном серьезном нежелательном явлении, и общая безопасность состава А соответствует и сравнима с безопасностью состава В.

Оценка нейтрализации мишени.

После инкубации образцов состава А при 5°C в течение 1, 6 и 12 месяцев; 25°C в течение 1 месяца и 35°C в течение 1 месяца оценивали активность состава А по сравнению с составом В (согласно табл. 8) в клеточном биоисследовании. Вкратце, выращивали клеточную линию остеобластов мыши МС3Т3-Е1, которая эндогенно экспрессировала рецептор IL-17А и устойчиво экспрессировала ген люциферазы светлячков и в которой в присутствии IL-17А индуцировалась транскрипция люциферазы, уровень которой был пропорционален активности IL-17А. В рамках клеточного биоисследования предварительно инкубированные образцы составов А и В вводили в лунки с культурой, соответственно, и после измерения экспрессии люциферазы строили кривые зависимости ингибирования от дозы. Анализировали данные путем построения кривой по четырехпараметровому логистическому уравнению. Определяли относительную активность, вычисляя отношение EC₅₀ для состава А к EC₅₀ для состава В (например, стандарта, используемого для сравнения). Результаты представлены в табл. 12.

Таблица 12

Оценка относительной активности состава А
(в % относительно состава В)

Продолжительность инкубации (Месяцы)	Температура инкубации (°C)		
	5°C	25°C	35°C
1	101%	98%	101%
6	103%	НО	НО
12	98%	НО	НО

Как показано в табл. 12, для состава А продемонстрирован уровень нейтрализации мишени, сравнимый с составом В (коммерчески доступный состав Taltz®), после длительного хранения в стрессовых условиях.

Последовательности SEQ ID NO: 1 (LCDR1 предложенного антитела к IL-17А):

RSSRSLVHSRGNTYLH

SEQ ID NO: 2 (LCDR2 предложенного антитела к IL-17А):

KVSNRFI

SEQ ID NO: 3 (LCDR3 предложенного антитела к IL-17А):

SQSTHLPFT

SEQ ID NO: 4 (HCDR1 предложенного антитела к IL-17А):

GYSFTDYHИH

SEQ ID NO: 5 (HCDR2 предложенного антитела к IL-17А):

VINPMYGTTDYDYNQRFKG

SEQ ID NO: 6 (HCDR3 предложенного антитела к IL-17А):

YDYFTGTGVY

SEQ ID NO: 7 (LCVR предложенного антитела к IL-17A):

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWY LQKPGQSPQLLIY
KVSNRFIGVPDRFSGSGSDTFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTK
LEIK

SEQ ID NO: 8 (HCVR предложенного антитела к IL-17A):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVIN
PMYGTTDYINQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGT
GVYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 9 (легкая цепь предложенного антитела к IL-17A):

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWY LQKPGQSPQLLIY
KVSNRFIGVPDRFSGSGSDTFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTK
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEQ ID NO: 10 (тяжелая цепь предложенного антитела к IL-17A):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVI
NPMYGTTDYINQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFT
GTGVYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS
NPKV DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LN GKKEYCKVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Не содержащий буфер водный фармацевтический состав, содержащий:

(i) антитело к IL-17A в концентрации 80 мг/мл \pm 10%;

(ii) сахарозу в концентрации 234 мМ \pm 10%;

(iii) поверхностно-активное вещество в концентрации от 0,005% (мас./об.) \pm 10% до 0,05% (мас./об.) \pm 10%,

где фармацевтический состав представляет собой водный раствор с pH от 5,2 до 6,5 и антитело к IL-17A содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), причем LCVR содержит определяющие комплементарность участки (CDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 и HCVR содержит CDR HCDR1, HCDR2 и HCDR3, при этом:

LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2,

LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4,

HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 и

HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

2. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80.

3. Фармацевтический состав по п.2, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

4. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав не содержит ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность.

5. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав не содержит вспомогательные вещества на основе L-аминокислот.

6. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанный LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 и HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

7. Фармацевтический состав по п.6, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-17A содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 и HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

8. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанное антитело к IL-17A представляет собой иксекизумаб.

9. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное ве-

щество представляет собой полисорбат 80, указанный фармацевтический состав не содержит ионное вспомогательное вещество, регулирующее тоничность, и не содержит вспомогательные вещества на основе L-аминокислот, и отличающийся тем, что указанный LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 и HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

