

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045976**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.24

(21) Номер заявки
202192568

(22) Дата подачи заявки
2020.03.20

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)

(54) **СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИТЕЛА К ИЛ-33**(31) **62/821,661**(32) **2019.03.21**(33) **US**(43) **2021.12.03**(86) **PCT/US2020/023795**(87) **WO 2020/191270 2020.09.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Ху Цинянь, Лю Динцзян (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2018102597
WO-A2-2017062456
WANG W ET AL.: "ANTIBODY
STRUCTURE, INSTABILITY, AND
FORMULATION", JOURNAL OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN
PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol.
96, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages
1-26, XP009084505, ISSN: 0022-3549, DOI:
10.1002/JPS.20727, page 8 - page 9 page 14, right-
hand column, paragraph first

DAUGHERTY A L ET AL.: "Formulation
and delivery issues for monoclonal antibody
therapeutics", ADVANCED DRUG DELIVERY
REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 58,
no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 686-706,
XP024892149, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/
J.ADDR.2006.03.011 [retrieved on 2006-08-07] page
690

J Kang ET AL.: "Rapid Formulation
Development for Monoclonal Antibodies - BioProcess
InternationalBioProcess International", 12 April
2016 (2016-04-12), XP055349129, Retrieved from
the Internet: URL:[http://www.bioprocessintl.com/
manufacturing/formulation/rapid-formulation-
development-for-monoclonal-antibodies/](http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/formulation/rapid-formulation-development-for-monoclonal-antibodies/) [retrieved
on 2017-02-23] table 1

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека (hIL-33). Составы могут содержать, в дополнение к антителу к ИЛ-33, буфер, по меньшей мере одну аминокислоту, по меньшей мере один сахар или по меньшей мере одно неионогенное поверхностно-активное вещество. Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению характеризуются значительным уровнем стабильности антитела после хранения в течение нескольких месяцев и воздействия в условиях термических и других физических нагрузок.

045976 B1

045976 B1

Ссылка на перечень последовательностей

В эту заявку посредством ссылки включен "Перечень последовательностей", поданный в машиночитаемой форме в виде файла 10516WO01-Sequence.txt, созданного 20 февраля 2020 года, размером 13659 байт.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области составов на основе терапевтических антител. Более конкретно, настоящее изобретение относится к области фармацевтических составов, содержащих антитело человека, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека.

Уровень техники

Интерлейкин-33 (IL-33) представляет собой лиганд ST2, члена суперсемейства toll-подобных рецепторов/рецепторов интерлейкина-1, который образует ассоциаты со вспомогательным белком, IL-1RAcP (обзоры см., например, у Kakkar и Lee, Nature Reviews - Drug Discovery 7(10):827-840 (2008), в Schmitz et al., Immunity 23:479-490 (2005); Liew et al., Nature Reviews - Immunology 10:103-110 (2010); US 2010/0260770; US 2009/0041718). После активации ST2/IL-1RAcP под действием IL-33 запускается сигнальный каскад, опосредованный последующими молекулами каскада, такими как MyD88 (фактор миелоидной дифференцировки 88) и TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (ФНО)), что приводит к активации NFκB (ядерный фактор κB), помимо прочего. Передача сигнала IL-33 задействована в качестве фактора разных заболеваний и нарушений. (Liew et al., Nature Reviews - Immunology 10:103-110 (2010)).

Терапевтические макромолекулы (например, антитела) необходимо включать в составы таким образом, чтобы молекулы не только подходили для введения пациентам, но также сохраняли стабильность при хранении. Например, терапевтические антитела в жидком растворе склонны к распаду, агрегации и/или нежелательным химическим модификациям, если раствор не получен надлежащим образом. Стабильность антитела в жидком составе зависит не только от используемых в указанном составе видов вспомогательных веществ, но также от количеств и относительного содержания вспомогательных веществ друг относительно друга. Кроме того, при получении жидкого состава на основе антител необходимо учитывать и другие факторы, помимо стабильности. Примеры таких дополнительных факторов включают вязкость раствора и концентрацию антитела, которая может быть обеспечена в данном составе. Таким образом, необходимо с большой осторожностью подходить к получению состава на основе терапевтического антитела, чтобы обеспечить состав, который сохраняет стабильность, содержит достаточную концентрацию антитела и имеет подходящую вязкость, а также другие свойства, которые позволяют надлежащим образом вводить состав пациентам.

Антитела к интерлейкину-33 человека (hIL-33) являются одним из примеров терапевтически значимых макромолекул, для которых требуется надлежащий состав.

Несмотря на то, что антитела к hIL-33 известны в данной области техники (см., например, WO 2014/164959), сохраняется необходимость в фармацевтических составах, содержащих антитела к hIL-33, которые обладают достаточной стабильностью и подходят для введения пациентам.

Краткое описание изобретения

Предложены стабильные жидкие фармацевтические составы, содержащие антитело к IL-33 и одно или более вспомогательных веществ, а также наборы, содержащие указанные составы, и их применения.

Согласно одному из аспектов предложен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (i) антитело человека, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека (hIL-33); (ii) буфер; (iii) аминокислоту; (iv) агент для сохранения термической стабильности; и (v) органический соразтворитель. В некоторых вариантах реализации буфер представляет собой ацетат или гистидин в концентрации от 1 мМ до 40 мМ. В некоторых вариантах реализации буфер представляет собой ацетат или гистидин в концентрации от 1 мМ до 20 мМ. В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой аргинин или глутаминовую кислоту в концентрации от 30 мМ до 110 мМ. В некоторых вариантах реализации агент для сохранения термической стабильности представляет собой сахарозу в концентрации от 1% (мас./об.) до 20% (мас./об.). В некоторых случаях агент для сохранения термической стабильности представляет собой сахарозу в концентрации от 1% (мас./об.) до 10% (мас./об.). В некоторых случаях органический соразтворитель представляет собой поверхностно-активное вещество в концентрации от 0,01% (мас./об.) до 0,15% (мас./об.). В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. В некоторых вариантах реализации антитело присутствует в концентрации от 1 мг/мл до 200 мг/мл. В некоторых случаях антитело присутствует в концентрации от 15 мг/мл до 150 мг/мл.

В разных вариантах составов антитело содержит определяющие комплементарность области (HCDR1-HCDR2-HCDR3) варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и определяющие комплементарность области (LCDR1-LCDR2-LCDR3) варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. В некоторых случаях антитело содержит области HCDR1-HCDR2-HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4-6-8, соответственно, и области LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 12-14-16, соответственно. В не-

сти SEQ ID NO: 4, 6 и 8, соответственно, и области LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 12, 14 и 16, соответственно; (ii) 10 мМ ± 1 мМ ацетата; (iii) 70 мМ ± 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) 5% (мас./об.) ± 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (iv) приблизительно 0,08% ± 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, при этом состав имеет pH от 5,1 до 5,5. В некоторых случаях антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах реализации антитело содержит константную область тяжелой цепи IgG человека. В некоторых вариантах реализации константная область тяжелой цепи принадлежит изотипу IgG1. В некоторых вариантах реализации константная область тяжелой цепи принадлежит изотипу IgG4.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (i) антитело человека, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека (hIL-33), в концентрации от 15 ± 1,5 мг/мл до 150 ± 15 мг/мл, где указанное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (ii) 10 мМ ± 2 мМ ацетата; (iii) 70 мМ ± 14 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) 5% (мас./об.) ± 1% (мас./об.) сахарозы; и (iv) приблизительно 0,08% ± 0,016% (мас./об.) полисорбата 80, при этом состав имеет pH от 5,1 до 5,5. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (i) антитело человека, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека (hIL-33), в концентрации от 15 ± 1,5 мг/мл до 150 ± 15 мг/мл, где указанное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (ii) 10 мМ ± 1 мМ ацетата; (iii) 70 мМ ± 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) 5% ± 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (iv) приблизительно 0,08% ± 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, при этом состав имеет pH от 5,1 до 5,5.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 90% нативной формы антитела после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем геляпроникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии (ГП-СВЭЖХ). В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% нативной формы антитела после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 95% нативной формы антитела после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит по меньшей мере 99% на-

тивной формы антитела после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% высокомолекулярных (НМВ) частиц после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,6% НМВ частиц после двух месяцев хранения при 5°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,5% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,5% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,5% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при -20°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,7% НМВ частиц после девяти месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,7% НМВ частиц после 12 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержит не более 2% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 1% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ. В некоторых случаях состав содержит не более 0,7% НМВ частиц после 18 месяцев хранения при 2-8°C при определении путем ГП-СВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав имеет вязкость менее чем приблизительно 15 сП, менее чем приблизительно 12 сП или менее чем приблизительно 10 сП при измерении при 20°C.

В некоторых вариантах реализации стабильный жидкий фармацевтический состав содержится в стеклянной пробирке, шприце или устройстве большого объема, или устройстве для инъекции боллуса. В некоторых вариантах реализации шприц содержит плунжер с фторуглеродным покрытием. В некоторых вариантах реализации шприц представляет собой шприц с низким содержанием вольфрама. В некоторых вариантах реализации шприц содержит не более 2500 ppb вольфрама. В некоторых вариантах реализации шприц содержит приблизительно 250-750 ppb вольфрама. В некоторых вариантах реализации шприц представляет собой предварительно наполненный шприц. В некоторых вариантах реализации шприц представляет собой предварительно наполненный шприц с несъемной иглой.

Согласно другому аспекту предложено устройство доставки в виде шприц-ручки или автоинъектора, содержащее стабильный жидкий фармацевтический состав согласно любому из вариантов реализации, описанных выше или далее в настоящем документе. В некоторых случаях устройство доставки представляет собой одноразовое устройство доставки в виде шприц-ручки. В некоторых случаях устройство доставки представляет собой устройство доставки в виде шприц-ручки для многократного применения.

Согласно другому аспекту предложен контейнер, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав согласно любому из вариантов реализации, описанных выше или далее в настоящем документе.

Согласно другому аспекту предложено устройство для доставки с защитной системой, содержащее стабильный жидкий фармацевтический состав согласно любому из вариантов реализации, описанных выше или далее в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации устройство для доставки с защитной системой включает защитный чехол, выполненный с возможностью ручного выдвижения. В некоторых вариантах реализации устройство для доставки с защитной системой включает защитный чехол, выполненный с возможностью автоматического выдвижения после инъекции стабильного жидкого фармацевтического состава.

Согласно другому аспекту предложен набор, содержащий (i) контейнер, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав, такой как описан выше или далее в настоящем документе, и (ii) этикетку с информацией о применении фармацевтического состава. В некоторых вариантах реализации на этикетке указана информация о подкожном введении фармацевтического состава. В некоторых вариан-

тах реализации на этикетке указана информация о внутривенном введении фармацевтического состава.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена стандартная лекарственная форма, содержащая стабильный жидкий фармацевтический состав, такой как описан выше или далее в настоящем документе, где антитело к IL-33 присутствует в количестве от 1 мг до 500 мг. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в количестве приблизительно 150 мг. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в количестве приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах стандартной лекарственной формы состав содержится в шприце. В некоторых случаях шприц представляет собой предварительно наполненный шприц.

В разных вариантах реализации изобретения любые отличительные признаки или компоненты вариантов реализации, описанных выше или далее в настоящем документе, могут быть объединены, и указанные комбинации включены в объем настоящего изобретения. Любое конкретное значение, указанное выше или далее в настоящем документе, может быть объединено с другим родственным значением, указанным выше или далее в настоящем документе, для определения диапазона, в котором указанные значения представляют собой верхний и нижний предел диапазона, и указанные диапазоны включены в объем настоящего изобретения. Каждое из значений, указанных выше или далее в настоящем документе, может быть указано с погрешностью 1%, 5%, 10% или 20%. Например, концентрация 10 мМ может быть указана как $10 \text{ мМ} \pm 0,1 \text{ мМ}$ (погрешность 1%), $10 \text{ мМ} \pm 0,5 \text{ мМ}$ (погрешность 5%), $10 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ (погрешность 10%) или $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ (погрешность 20%).

Другие варианты реализации изобретения станут понятными после изучения подробного описания.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана зависимость вязкости от pH для 150 мг/мл антитела к IL-33 (mAb1).

На фиг. 2 показана вязкость 150 мг/мл антитела к IL-33 (mAb1) при разных концентрациях модификаторов вязкости.

На фиг. 3 показано влияние разных модификаторов вязкости на стабильность антитела к IL-33 (mAb1) после инкубации при 37°C в течение 34 дней. Для ясности, в правой части фиг. 3 точки указаны в порядке убывания: F13, F4, F12, F3, F2, F7, F1, F5, F8, F6 и F9.

На фиг. 4A проиллюстрировано влияние параметров состава на вязкость антитела к IL-33 (mAb1).

На фиг. 4B проиллюстрировано влияние параметров состава на образование высокомолекулярных (HMW) форм антитела к IL-33 (mAb1).

Подробное описание

Прежде чем обратиться к описанию настоящего изобретения следует понять, что настоящее изобретение не ограничено конкретными описанными способами и экспериментальными условиями, так как указанные способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не является ограничивающей, так как объем настоящего изобретения ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем документе термин "приблизительно", если его используют для описания конкретной указанной числовой величины или диапазона величин, означает, что величина может отклоняться от указанного значения не более чем на 1%. Например, в настоящем документе выражение "приблизительно 100" включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т.д.).

Несмотря на то, что любые способы и материалы, схожие с теми, что описаны в настоящем документе, или эквивалентные им, можно применять для реализации или исследования настоящего изобретения, примеры способов и материалов будут описаны далее. Содержание всех патентов, заявок и непатентных публикаций, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок.

Фармацевтические составы

В настоящем документе выражение "фармацевтический состав" обозначает комбинацию по меньшей мере одного активного ингредиента (например, антитела к IL-33 и т.д., которое может обеспечивать биологический эффект у человека или животного, не являющегося человеком) и по меньшей мере одного неактивного ингредиента, которая после объединения активного ингредиента и/или одного или более дополнительных неактивных ингредиентов подходит для терапевтического введения человеку или животному, не являющемуся человеком. Термин "состав" в настоящем документе обозначает "фармацевтический состав", если конкретно не указано иное. В настоящем изобретении предложены фармацевтические составы, содержащие по меньшей мере один терапевтический полипептид. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения терапевтический полипептид представляет собой антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 человека (hIL-33), или его антигенсвязывающий фрагмент. Более конкретно, настоящее изобретение включает фармацевтические составы, которые содержат: (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33; (ii) буфер; (iii) агент для сохранения термической стабильности; (iv) поверхностно-активное вещество (также называемое органическим

сорастворителем или стабилизатором границы раздела фаз); и (v) модификатор вязкости. В составы согласно настоящему изобретению могут быть включены дополнительные компоненты, если указанные компоненты не ухудшают в значительной степени вязкость и стабильность состава. Конкретные примеры компонентов и составов, включенных в настоящее изобретение, подробно описаны ниже.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению в определенных вариантах реализации могут представлять собой текучие составы. В настоящем документе выражение "текучий состав" обозначает смесь по меньшей мере двух компонентов, которая существует, главным образом, в текучем состоянии при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 45°C. Текучие составы включают, помимо прочего, жидкие составы. Текучие составы могут иметь низкую, среднюю или высокую вязкость в зависимости от конкретных компонентов.

Антитела, специфически связывающие IL-33 человека

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержать антитело человека или его антигенсвязывающий фрагмент, которое(-ый) специфически связывает hIL-33. В настоящем документе термин "hIL-33" относится к белку IL-33 человека.

В целом, предполагается, что термин "антитело" в настоящем документе относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи (H) и две легкие цепи (L), соединенные друг с другом дисульфидными связями, а также к их мультимерам (например, IgM); тем не менее, молекулы иммуноглобулина, состоящие только из тяжелых цепей (т.е. в которых отсутствуют легкие цепи), также включены в определение термина "антитело". Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как HCVR или VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как LCVR или VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (CL1). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемыми определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

В определенных вариантах реализации изобретения антитела к IL-33 согласно изобретению представляют собой антитела человека. Предполагается, что термин "антитело человека" в настоящем документе включает антитела, содержащие переменные и константные области, выделенные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека согласно изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, встраиваемые в результате случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*), например, в CDR, и, в частности, в CDR3. Тем не менее, предполагается, что термин "антитело человека" в настоящем документе не включает антитела, в которых последовательности CDR, выделенные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мыши, привиты к каркасным последовательностям человека. В разных вариантах реализации антитело к IL-33 представляет собой антитело IgG человека. В разных вариантах реализации антитело к IL-33 представляет собой антитело человека с изотипом IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, или со смешанным изотипом. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 представляет собой антитело IgG1 человека. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 представляет собой антитело IgG4 человека. В любом из вариантов реализации, обсуждаемых выше или далее в настоящем документе, антитело к IL-33 может содержать легкую каппа-цепь человека. В любом из вариантов реализации, обсуждаемых выше или далее в настоящем документе, антитело к IL-33 может содержать легкую лямбда-цепь человека.

Антитела согласно изобретению могут в некоторых вариантах реализации представлять собой рекомбинантные антитела человека. Предполагается, что термин "рекомбинантное антитело человека" в настоящем документе включает все антитела человека, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, такие как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку хозяина, антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител человека, антитела, выделенные у трансгенного животного (например, мыши), имеющего гены иммуноглобулина человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают сплайсинг генов последовательностей иммуноглобулина человека в другие последовательности ДНК. Указанные рекомбинантные антитела человека содержат переменные и константные области, выделенные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. В определенных вариантах реализации, тем не менее, указанные рекомбинантные антитела человека подвергаются мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования трансгенных животных, имеющих последовательности Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L в рекомбинантных антителах представляют собой последовательности, которые хотя и выделены из последовательностей V_H и V_L зародышевой

линии человека и родственным им, в естественных условиях могут не существовать в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

Термины "антигенсвязывающая область" или "антигенсвязывающий фрагмент" антитела (или просто "область антитела" или "фрагмент антитела") в настоящем документе относятся к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфического связывания hIL-33.

Предполагается, что "выделенное антитело" в настоящем документе относится к антителу, которое по существу не содержит другие антитела, имеющие отличающуюся антигенную специфичность (например, выделенное антитело, которое специфически связывает hIL-33, по существу не содержит антитела, которые специфически связывают антигены, отличные от hIL-33).

Термин "специфически связывает" и т.д. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образует комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Специфическое связывание может быть охарактеризовано константой диссоциации по меньшей мере приблизительно 1×10^{-6} М или более. Способы определения возможного специфического связывания двух молекул хорошо известны в данной области техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.д. Выделенное антитело, которое специфически связывает hIL-33, тем не менее, может обладать перекрестной реактивностью в отношении других антигенов, таких как молекулы IL-33 других видов (ортологи). В контексте настоящего изобретения считается, что мультиспецифические (например, биспецифические) антитела, которые связывают hIL-33, а также один или более дополнительных антигенов, "специфически связывают" hIL-33. Кроме того, выделенное антитело может по существу не содержать другой клеточный материал и/или химические вещества.

Примеры антител к hIL-33, которые могут быть включены в фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, приведены в публикации WO 2014/164959, содержание которой включено во всей полноте посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения антитело к hIL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1-HCDR2-HCDR3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4-6-8. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения антитело к hIL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1-LCDR2-LCDR3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 12-14-16.

В определенных вариантах реализации антитело к hIL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах реализации антитело к hIL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. В определенных вариантах реализации антитело к hIL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 содержит HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, соответственно, и константную область тяжелой цепи IgG1 человека. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 содержит HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, соответственно, и константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 содержит HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, соответственно, и константную область тяжелой цепи IgG1 или IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации антитело к IL-33 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. Антитело к IL-33 с HCVR, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, называют в настоящем документе mAb1. Указанное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

Количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащегося в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных желаемых свойств составов, а также конкретных условий и задач, для которых предполагается применять составы. В определенных вариантах реализации фармацевтические составы могут содержать от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 500 мг/мл антитела; от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл антитела; от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела; от приблизительно 15 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл; от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл антитела; от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела; от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл; от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл; или от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл антитела. Например, составы согласно настоя-

щему изобретению могут представлять собой жидкие составы, которые содержат приблизительно 1 мг/мл; приблизительно 2 мг/мл; приблизительно 5 мг/мл; приблизительно 10 мг/мл; приблизительно 15 мг/мл; приблизительно 20 мг/мл; приблизительно 25 мг/мл; приблизительно 30 мг/мл; приблизительно 35 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; приблизительно 100 мг/мл; приблизительно 105 мг/мл; приблизительно 110 мг/мл; приблизительно 115 мг/мл; приблизительно 120 мг/мл; приблизительно 125 мг/мл; приблизительно 130 мг/мл; приблизительно 131 мг/мл; приблизительно 132 мг/мл; приблизительно 133 мг/мл; приблизительно 134 мг/мл; приблизительно 135 мг/мл; приблизительно 140 мг/мл; приблизительно 145 мг/мл; приблизительно 150 мг/мл; приблизительно 155 мг/мл; приблизительно 160 мг/мл; приблизительно 165 мг/мл; приблизительно 170 мг/мл; приблизительно 175 мг/мл; приблизительно 180 мг/мл; приблизительно 185 мг/мл; приблизительно 190 мг/мл; приблизительно 195 мг/мл; или приблизительно 200 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое(-ый) специфически связывает hIL-33. В определенных вариантах реализации фармацевтические составы представляют собой жидкие составы, которые могут содержать от $5 \pm 0,75$ мг/мл до $150 \pm 22,5$ мг/мл антитела; от $7,5 \pm 1,125$ мг/мл до 140 ± 21 мг/мл антитела; от $10 \pm 1,5$ мг/мл до $130 \pm 19,5$ мг/мл антитела; от $12,5 \pm 1,875$ мг/мл до 120 ± 18 мг/мл антитела; от $15 \pm 2,25$ мг/мл до $110 \pm 16,5$ мг/мл антитела; от $17,5 \pm 2,625$ мг/мл до 100 ± 15 мг/мл антитела; от 20 ± 3 мг/мл до $90 \pm 13,5$ мг/мл антитела; от $22,5 \pm 3,375$ мг/мл до 80 ± 12 мг/мл антитела; от $25 \pm 3,75$ мг/мл до $70 \pm 10,5$ мг/мл антитела; от $27,5 \pm 4,125$ мг/мл до 60 ± 9 мг/мл антитела; от $30 \pm 4,5$ мг/мл до $50 \pm 7,5$ мг/мл антитела; $25 \pm 3,75$ мг/мл антитела; или $50 \pm 7,5$ мг/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы содержат от $15 \pm 0,15$ мг/мл до $150 \pm 1,5$ мг/мл антитела к IL-33. В некоторых случаях фармацевтические составы содержат 75 мг/мл $\pm 3,75$ мг/мл антитела к IL-33. В некоторых случаях фармацевтические составы содержат 150 мг/мл $\pm 7,5$ мг/мл антитела к IL-33.

Биоэквиваленты

В настоящее изобретение включены антитела, содержащие аминокислотные последовательности, которые отличаются от предложенных молекул, описанных в настоящем документе, но сохраняют при этом способность связывать hIL-33. Указанные вариантные молекулы могут содержать одно или более присоединений, делеций или замен аминокислот по сравнению с исходной последовательностью, но обладают биологической активностью, которая по существу эквивалентна активности антител, описанных в настоящем документе.

В настоящее изобретение включены антигенсвязывающие молекулы, которые являются биоэквивалентами любых предложенных антител, приведенных в настоящем документе. Два антитела рассматривают в качестве биоэквивалентных, если, например, они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтическими альтернативами, скорость и степень всасывания которых не отличаются в значительной степени при введении в одинаковой молярной дозе в схожих экспериментальных условиях, в случае как разовой дозы, так и многократных доз. Некоторые антитела рассматривают в качестве эквивалентов или фармацевтических альтернатив, если они имеют эквивалентную степень всасывания, но не скорость всасывания, и, несмотря на это, они могут считаться биоэквивалентными, так как указанные различия скорости всасывания используются намеренно и отражены в информации на этикетке, и не являются значимыми для достижения эффективной концентрации лекарственного средства в организме, например, при долгосрочном применении, и считаются незначительными для конкретного исследуемого лекарственного продукта с медицинской точки зрения.

В одном из вариантов реализации два антитела являются биоэквивалентными, если отсутствуют клинически значимые различия безопасности, чистоты и активности.

В одном из вариантов реализации два антитела являются биоэквивалентными, если у пациента один раз или более можно чередовать введение продукта сравнения и биологического продукта, не ожидая повышения риска нежелательных эффектов, включая клинически значимые изменения иммуногенности, или снижения эффективности по сравнению с непрерывной терапией без указанного чередования.

Биоэквивалентность может быть продемонстрирована способами *in vivo* и *in vitro*. Способы определения биоэквивалентности включают, например, (a) исследование *in vivo* человека или других млекопитающих, в котором измеряют зависимость концентрации антитела или его метаболитов в крови, плазме, сыворотке или другой физиологической жидкости от времени; (b) исследование *in vitro*, которое коррелирует с данными биодоступности у человека *in vivo* и позволяет обоснованно предсказывать их; (c) исследование *in vivo* человека или других млекопитающих, в котором измеряют зависимость соответствующего фармакологического эффекта антитела (или его мишени) острой фазы от времени; и (d) надлежащим образом контролируемое клиническое испытание, в котором устанавливают безопасность, эффективность или биодоступность, или биоэквивалентность антигенсвязывающего белка.

Вспомогательные вещества для состава и pH

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению содержат одно или более вспомогательных веществ. Термин "вспомогательное вещество" в настоящем документе обозначает любой нете-

рапевтический агент, добавляемый в состав для обеспечения желаемой консистенции, вязкости или стабилизирующего эффекта.

В определенных вариантах реализации фармацевтический состав согласно изобретению содержит по меньшей мере одну аминокислоту (например, аргинин, гистидин или глутаминовую кислоту). В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой аргинин. В некоторых вариантах реализации аргинин представлен в форме гидрохлорида аргинина. В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой комбинацию аргинина и глутаминовой кислоты. В некоторых случаях аминокислота (например, аргинин) выступает в качестве модификатора вязкости в составах на основе антигел к IL-33.

Количество аминокислоты, содержащейся в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных желаемых свойств составов, а также конкретных условий и задач, для которых предполагается применять составы. В определенных вариантах реализации составы могут содержать от приблизительно 1 мМ до приблизительно 200 мМ аминокислоты; от приблизительно 5 мМ до приблизительно 150 мМ; от приблизительно 25 мМ до приблизительно 125 мМ аминокислоты; от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ аминокислоты; от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ аминокислоты; от приблизительно 60 мМ до приблизительно 80 мМ аминокислоты; или от приблизительно 65 мМ до приблизительно 75 мМ аминокислоты. Например, фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержать приблизительно 1 мМ; приблизительно 5 мМ; приблизительно 10 мМ; приблизительно 15 мМ; приблизительно 20 мМ; приблизительно 25 мМ; приблизительно 30 мМ; приблизительно 35 мМ; приблизительно 40 мМ; приблизительно 45 мМ; приблизительно 50 мМ; приблизительно 55 мМ; приблизительно 60 мМ; приблизительно 65 мМ; приблизительно 70 мМ; приблизительно 75 мМ; приблизительно 80 мМ; приблизительно 85 мМ; приблизительно 90 мМ; приблизительно 95 мМ; приблизительно 100 мМ; приблизительно 105 мМ; приблизительно 110 мМ; приблизительно 115 мМ; приблизительно 120 мМ; или приблизительно 125 мМ аминокислоты (например, аргинина). В некоторых вариантах реализации составы содержат приблизительно 70 мМ аминокислоты (например, аргинина).

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению также могут содержать один или более углеводов, например, один или более сахаров. Сахар может представлять собой восстанавливающий сахар или невосстанавливающий сахар. "Восстанавливающие сахара" включают, например, сахара, включающие кетонную или альдегидную группу, которые содержат реакционно-активную группу гемиацетала, которая обеспечивает действие сахара в качестве восстановителя. Конкретные примеры восстанавливающих сахаров включают фруктозу, глюкозу, глицеральдегид, лактозу, арабинозу, маннозу, ксилозу, рибозу, рамнозу, галактозу и мальтозу. Невосстанавливающие сахара могут содержать аномерный атом углерода, который входит в состав ацетала, и по существу не вступают во взаимодействие с аминокислотами или полипептидами для инициирования реакции Майяра. Конкретные примеры невосстанавливающих сахаров включают сахарозу, трегалозу, сорбозу, сукралозу, мелецитозу и раффинозу. Сахарные кислоты включают, например, сахаристые кислоты, глюконат и другие полигидроксисахара и их соли. В некоторых вариантах реализации сахар представляет собой сахарозу. В некоторых случаях сахар (например, сахароза) выступает в качестве агента для сохранения термической стабильности антигел к IL-33.

Количество сахара (например, сахарозы), содержащегося в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных условий и задач, для которых предполагается применять составы. В определенных вариантах реализации составы могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 20% сахара; от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% сахара; от приблизительно 1% до приблизительно 20% сахара; от приблизительно 2% до приблизительно 15% сахара; от приблизительно 3% до приблизительно 10% сахара; от приблизительно 3% до приблизительно 7% сахара; или от приблизительно 4% до приблизительно 6% сахара. Например, фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержать приблизительно 0,5%; приблизительно 1,0%; приблизительно 1,5%; приблизительно 2,0%; приблизительно 2,5%; приблизительно 3,0%; приблизительно 3,5%; приблизительно 4,0%; приблизительно 4,5%; приблизительно 5,0%; приблизительно 5,5%; приблизительно 6,0%; приблизительно 6,5%; приблизительно 7,0%; приблизительно 7,5%; приблизительно 8,0%; приблизительно 8,5%; приблизительно 9,0%; приблизительно 9,5%; приблизительно 10,0%; приблизительно 15%; или приблизительно 20% сахара (например, сахарозы). В некоторых вариантах реализации составы содержат приблизительно 5% сахара (например, сахарозы).

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению также могут содержать один или более органических соразтворителей (или стабилизаторов границы раздела фаз), такого типа и в таком количестве, которые стабилизируют антигел к IL-33 в условиях интенсивной обработки или перемешивания, например, на орбитальном шейкере. В некоторых вариантах реализации органический соразтворитель представляет собой поверхностно-активное вещество. В настоящем документе термин "поверхностно-активное вещество" обозначает вещество, которое снижает поверхностное натяжение жидкости, в которой оно растворено, и/или снижает натяжение на границе раздела между маслом и водой. Поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионогенными. Примеры неионогенных поверхност-

но-активных веществ, которые могут быть включены в составы согласно настоящему изобретению, включают, например, алкил-поли(этиленоксид), алкилполиглюкозиды (например, октилглюкозид и децилмальтозид), жирные спирты, такие как цетиловый спирт и олеиловый спирт, кокамид MEA, кокамид DEA и кокамид TEA. Конкретные неионогенные поверхностно-активные вещества, которые могут быть включены в составы согласно настоящему изобретению, включают, например, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 28, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81 и полисорбат 85; полочсамеры, такие как полочсамер 188 (также называемый Плюроник F68), полочсамер 407; полиэтилен-полипропиленгликоль; или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Полисорбат 20 также называют TWEEN 20, сорбитана монолауратом и полиоксиэтиленсорбитана монолауратом. В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

Количество поверхностно-активного вещества, содержащегося в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от конкретных желаемых свойств составов, а также конкретных условий и задач, для которых предполагается применять составы. В определенных вариантах реализации составы могут содержать от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% поверхностно-активного вещества; от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,15% поверхностно-активного вещества; от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,12%; от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,11% поверхностно-активного вещества; от приблизительно 0,06% до приблизительно 0,1% поверхностно-активного вещества; или от приблизительно 0,07% до приблизительно 0,09% поверхностно-активного вещества. Например, составы согласно настоящему изобретению могут содержать приблизительно 0,05%; приблизительно 0,06%; приблизительно 0,07%; приблизительно 0,08%; приблизительно 0,09%; приблизительно 0,10%; приблизительно 0,11%; приблизительно 0,12%; приблизительно 0,13%; приблизительно 0,14%; приблизительно 0,15%; приблизительно 0,16%; приблизительно 0,17%; приблизительно 0,18%; приблизительно 0,19%; приблизительно 0,20%; приблизительно 0,21%; приблизительно 0,22%; приблизительно 0,23%; приблизительно 0,24%; приблизительно 0,25%; приблизительно 0,26%; приблизительно 0,27%; приблизительно 0,28%; приблизительно 0,29%; или приблизительно 0,30% поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 80). В некоторых вариантах реализации составы содержат приблизительно 0,08% поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 80). Каждое из процентных значений, указанных выше, соответствует процентному отношению масса/объем (мас./об.).

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению также могут содержать буфер или буферную систему, который(-ая) служит для поддержания стабильного pH и способствует стабилизации антитела к IL-33. В некоторых вариантах реализации буфер или буферная система содержит по меньшей мере один буфер, который имеет диапазон буферизации, который полностью или отчасти перекрывается с диапазоном pH от 4,9 до 5,7. В определенных вариантах реализации буфер содержит гистидиновый буфер. В определенных вариантах реализации буфер представляет собой ацетатный буфер. В определенных вариантах реализации буфер (например, ацетат) присутствует в концентрации от приблизительно 1 мМ до приблизительно 40 мМ, от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ, от приблизительно 1 мМ до приблизительно 20 мМ; от приблизительно 3 мМ до приблизительно 18 мМ; от приблизительно 5 мМ до приблизительно 15 мМ; или от приблизительно 8 мМ до приблизительно 12 мМ. В некоторых вариантах реализации буфер (например, ацетат) присутствует в концентрации 5,3 мМ \pm 0,3 мМ, 5,3 мМ \pm 0,2 мМ или 5,3 мМ \pm 0,1 мМ. В некоторых вариантах реализации буферы присутствуют в концентрации приблизительно 4,6 мМ; приблизительно 4,7 мМ; приблизительно 4,8 мМ; приблизительно 4,9 мМ; приблизительно 5,0 мМ; приблизительно 5,1 мМ; приблизительно 5,2 мМ; приблизительно 5,3 мМ; приблизительно 5,4 мМ; приблизительно 5,5 мМ; приблизительно 5,6 мМ; приблизительно 5,7 мМ; приблизительно 5,8 мМ; приблизительно 5,9 мМ; или приблизительно 6,0 мМ.

Примеры составов

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения фармацевтический состав содержит: (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 (например, mAb1); (ii) буфер (например, ацетат); (iii) аминокислоту (например, аргинин); (iv) агент для сохранения термической стабильности (например, сахарозу); и (v) органический соразтворитель (например, полисорбат 80).

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 (например, mAb1), в концентрации от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл; (ii) буфер (например, ацетат) в концентрации от приблизительно 1 мМ до приблизительно 20 мМ; (iii) аминокислоту (например, аргинин) в концентрации от приблизительно 30 мМ до приблизительно 110 мМ; (iv) агент для сохранения термической стабильности (например, сахарозу) в концентрации от приблизительно 1% (мас./об.) до приблизительно 10% (мас./об.); и (v) органический соразтворитель (например, полисорбат 80) в концентрации от приблизительно 0,01% (мас./об.) до приблизительно 0,15% (мас./об.).

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 (например, mAb1), в концентрации от приблизительно 15 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл; (ii) буфер (например, ацетат) в концентрации от приблизительно

константную область тяжелой цепи IgG4 человека, в концентрации приблизительно 75 мг/мл \pm 5 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 и содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, LCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и константную область тяжелой цепи IgG4 человека, в концентрации приблизительно 150 мг/мл \pm 15 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, в концентрации от приблизительно 15 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, в концентрации приблизительно 15 мг/мл \pm 1,5 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, в концентрации приблизительно 75 мг/мл \pm 5 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

В некоторых случаях стабильный жидкий фармацевтический состав содержит (i) антитело человека, которое специфически связывает hIL-33 и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, в концентрации приблизительно 150 мг/мл \pm 15 мг/мл; (ii) приблизительно 10 мМ \pm 1 мМ ацетата; (iii) приблизительно 70 мМ \pm 7 мМ гидрохлорида аргинина; (iv) приблизительно 5% (мас./об.) \pm 0,5% (мас./об.) сахарозы; и (v) приблизительно 0,08% \pm 0,008% (мас./об.) полисорбата 80, где состав имеет pH 5,3 \pm 0,1.

Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтических составов, включенных в настоящее изобретение, приведены в других разделах настоящего документа, включая рабочие примеры, представленные далее.

Стабильность и вязкость фармацевтических составов

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению обладают высоким уровнем стабильности. Термин "стабильный", используемый в настоящем документе в отношении фармацевтических составов, означает, что антитела в фармацевтическом составе сохраняют на приемлемом уровне структуру и/или функцию, и/или биологическую активность после хранения в течение определенного периода времени. Состав может быть стабильным, даже если антитело, содержащееся в нем, не сохраняет на 100% структуру и/или функцию, и/или биологическую активность после хранения в течение определенного периода времени. В определенных условиях сохранение приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% структуры и/или функции, и/или биологической активности антитела после хранения в течение определенного периода времени можно рассматривать как признак "стабильности".

Стабильность может быть измерена, помимо прочего, путем определения доли нативного антитела, сохранившегося в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. Доля нативного антитела может быть определена, помимо прочего, путем гельпроникающей хроматографии (например, гельпроникающей-высокоэффективной жидкостной хроматографии (ГП-ВЭЖХ)). Фраза "приемлемый уровень стабильности" в настоящем документе означает, что по меньшей мере 90% нативной формы антитела может быть обнаружено в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. В определенных вариантах реализации по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нативной формы антитела может быть обнаружено в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. Определенный период времени, по прошествии которого измеряют стабиль-

ность, может составлять по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше. Температура, при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру от приблизительно -80°C до приблизительно 45°C , например, температуру хранения приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , приблизительно 4°C - 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C , приблизительно 35°C , приблизительно 37°C или приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав может считаться стабильным, если после 3 месяцев хранения при 5°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96% или 97% нативного антитела. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 6 месяцев хранения при 5°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96% или 97% нативного антитела. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 9 месяцев хранения при 5°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% или 99,5% нативного антитела. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 3 месяцев хранения при 25°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% или 99,5% нативного антитела. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 6 месяцев хранения при 25°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% или 99,5% нативного антитела. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 9 месяцев хранения при 25°C в анализе ГП-ВЭЖХ обнаруживается более чем приблизительно 90%, 95%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% или 99,5% нативного антитела.

Для оценки стабильности составов согласно настоящему изобретению можно применять и другие способы, такие как, например, дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) для определения термической стабильности, регулируемое перемешивание для определения механической стабильности и поглощение приблизительно при 350 нм или приблизительно при 405 нм для определения мутности раствора. Например, состав согласно настоящему изобретению может считаться стабильным, если после 6 или более месяцев хранения при температуре от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C изменение OP_{405} состава составляет менее чем приблизительно 0,05 (например, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01 или менее) относительно OP_{405} состава в момент времени $t=0$.

Измерение аффинности связывания антитела с мишенью также можно использовать для оценки стабильности. Например, состав согласно настоящему изобретению может рассматриваться как стабильный, если после хранения, например, при -80°C , -30°C , -20°C , 5°C , 25°C , 37°C , 45°C и т.д., в течение определенного периода времени (например, от 14 дней до 9 месяцев) антитело к IL-33, содержащееся в составе, связывает hIL-33 с аффинностью, которая составляет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или более от аффинности связывания антитела перед указанным хранением. Аффинность связывания может быть определена любым способом, таким как, например, ELISA или плазмонный резонанс. Биологическая активность может быть определена в исследовании активности IL-33, таком как приведение клетки, экспрессирующей IL-33, в контакт с составом, содержащим антитело к IL-33. Связывание антитела с указанной клеткой может быть измерено напрямую, например, в анализе FACS. В качестве может быть измерена активность последующих элементов системы IL-33 в присутствии антитела и проведено сравнение с активностью системы IL-33 в отсутствие антитела.

Стабильность может быть измерена, помимо прочего, путем определения относительного количества антитела, которое образует агрегаты в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре, где стабильность обратно пропорциональна уровню образующихся агрегатов в процентах. Относительное количество агрегатов антитела может быть определено, помимо прочего, путем гелепроникающей хроматографии (например, гелепроникающей-высокоэффективной жидкостной хроматографии [ГП-ВЭЖХ] или гелепроникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии [ГП-СВЭЖХ]). Фраза "приемлемый уровень стабильности" в настоящем документе означает, что не более 6% антитела присутствует в форме агрегата, обнаруженной в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. В определенных вариантах реализации приемлемый уровень стабильности означает, что не более чем приблизительно 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела может быть обнаружено в форме агрегата в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. Определенный период времени, по прошествии которого измеряют стабильность, может составлять по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше. Температура,

при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру от приблизительно -80°C до приблизительно 45°C , например, температуру хранения приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , приблизительно 4°C - 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C , приблизительно 35°C , приблизительно 37°C или приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав может считаться стабильным, если после девяти месяцев хранения при 5°C менее чем приблизительно 2%, 1,75%, 1,5%, 1,25%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% или 0,1% антитела обнаруживается в форме агрегата. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после шести месяцев хранения при 25°C менее чем приблизительно 2%, 1,75%, 1,5%, 1,25%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% или 0,1% антитела обнаруживается в форме агрегата. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при 45°C менее чем приблизительно 4%, 3,5%, 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела обнаруживается в форме агрегата. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после трех месяцев хранения при -20°C , -30°C или -80°C менее чем приблизительно 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела обнаруживается в форме агрегата.

Стабильность может быть измерена, помимо прочего, путем определения доли антитела, которая переходит в более кислую фракцию во время ионообмена ("кислая форма"), но не в базовую фракцию антитела ("форма с базовым зарядом"), где стабильность обратно пропорциональна количеству антитела в кислой форме. Не желая быть связанными теорией, полагают, что деамидирование антитела может приводить к приобретению большего отрицательного заряда антителом, которое, таким образом, становится более кислым по сравнению с неамидированным антителом (см., например, Robinson, N., Protein Deamidation, PNAS, April 16, 2002, 99(8):5283-5288). Уровень "подкисленного" антитела в процентах может быть определен путем ионообменной хроматографии (например, катионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии [СЕХ-ВЭЖХ] или катионообменной сверхэффективной жидкостной хроматографии [СЕХ-СВЭЖХ]). Фраза "приемлемый уровень стабильности" в настоящем документе означает, что не более 52% антитела присутствует в более кислой форме, обнаруженной в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре. В определенных вариантах реализации приемлемый уровень стабильности означает, что не более чем приблизительно 52%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела может быть обнаружено в кислой форме в составе после хранения в течение определенного периода времени при данной температуре. Определенный период времени, по прошествии которого измеряют стабильность, может составлять по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше. Температура, при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру от приблизительно -80°C до приблизительно 45°C , например, температуру хранения приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , приблизительно 4°C - 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C или приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав может считаться стабильным, если после трех месяцев хранения при -80°C , -30°C или -20°C менее чем приблизительно 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела присутствует в более кислой форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после девяти месяцев хранения при 5°C менее чем приблизительно 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела присутствует в более кислой форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при 25°C менее чем приблизительно 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела присутствует в более кислой форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при 37°C менее чем приблизительно 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела присутствует в более кислой форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при 45°C менее чем приблизительно 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела может быть обнаружено в более кислой форме.

В определенных вариантах реализации "стабильная (стабильный)" фармацевтическая композиция или фармацевтический состав согласно настоящему изобретению содержит не более 2%, не более 1,9%, не более 1,8%, не более 1,7%, не более 1,6% или не более 1,5% НМВ частиц при измерении путем гель-проникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии (ГП-СВЭЖХ) после 24 месяцев хранения

фармацевтический состав согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 97,5% или по меньшей мере 97,6% нативной формы антитела при измерении путем гелепроникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии (ГП-СВЭЖХ) после 24 месяцев хранения при 2-8°C. В определенных вариантах реализации "стабильная (стабильный)" фармацевтическая композиция или фармацевтический состав согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 98,4% нативной формы антитела при измерении путем гелепроникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии (ГП-СВЭЖХ) после шести месяцев хранения при 25°C и 60% относительной влажности. В определенных вариантах реализации "стабильная (стабильный)" фармацевтическая композиция или фармацевтический состав согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% нативной формы антитела при измерении путем гелепроникающей-сверхэффективной жидкостной хроматографии (ГП-СВЭЖХ) после трех или после шести месяцев хранения при 2-8°C.

Предполагается, что описание стабильности фармацевтических составов "после" конкретного периода времени означает, что измерение параметра стабильности (например, % нативной формы, % НМВ частиц или % кислой формы) проводят по завершении или приблизительно по завершении конкретного периода времени, и не означает, что фармацевтический состав обязательно сохранит такой же уровень измеряемого параметра стабильности после этого. Например, описание конкретного параметра стабильности после 9 месяцев означает, что измерение параметра стабильности проводили через или приблизительно через 9 месяцев после начала исследования. Дополнительные способы оценки стабильности антитела в составе продемонстрированы в примерах, представленных далее.

В текучей форме фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, в некоторых вариантах реализации, могут обладать вязкостью от низкой до умеренной. "Вязкость" в настоящем документе может представлять собой "кинематическую вязкость" или "абсолютную вязкость". "Кинематическая вязкость" является мерой сопротивления потока текучей среды под действием силы тяжести. Если две текучие среды равного объема помещают в идентичные капиллярные вискозиметры и оставляют стекать под действием силы тяжести, то более вязкая текучая среда дольше стекает по капилляру по сравнению с менее вязкой текучей средой. Например, если одна текучая среда полностью стекает за 200 с, а другая текучая среда за 400 с, то вторая текучая среда является в два раза более вязкой по сравнению с первой по шкале кинематической вязкости. "Абсолютная вязкость", иногда называемая динамической вязкостью или просто вязкостью, представляет собой произведение кинематической вязкости и плотности текучей среды (абсолютная вязкость=кинематическая вязкость × плотность). Кинематическая вязкость имеет размерность L^2/T , где L представляет собой расстояние, и T представляет собой время. Обычно кинематическую вязкость выражают в сантистоксах (сСт). В системе СИ единицей измерения кинематической вязкости является mm^2/s , что соответствует 1 сСт. Абсолютную вязкость выражают в сантипуазах (сП). В системе СИ единицей измерения абсолютной вязкости является миллипаскаль-секунда (мПа·с), где 1 сП=1 мПа·с.

В настоящем документе низкий уровень вязкости в отношении текучего состава согласно настоящему изобретению относится к абсолютной вязкости менее чем приблизительно 20 сантипуаз (сП) при 20°C. Например, считается, что текучий состав согласно изобретению имеет "низкую вязкость", если при измерении стандартными способами определения вязкости состав имеет абсолютную вязкость приблизительно 19 сП, приблизительно 18 сП, приблизительно 17 сП, приблизительно 16 сП, приблизительно 15 сП, приблизительно 14 сП, приблизительно 13 сП, приблизительно 12 сП, приблизительно 11 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 9 сП, приблизительно 8 сП, приблизительно 7 сП, приблизительно 6 сП, приблизительно 5 сП, приблизительно 4 сП или менее. В настоящем документе умеренный уровень вязкости в отношении текучего состава согласно настоящему изобретению соответствует абсолютной вязкости от приблизительно 30 сП до приблизительно 20 сП. Например, считается, что текучий состав согласно изобретению имеет "умеренную вязкость", если при измерении стандартными способами определения вязкости состав имеет абсолютную вязкость приблизительно 30 сП, приблизительно 29 сП, приблизительно 28 сП, приблизительно 27 сП, приблизительно 26 сП, приблизительно 25 сП, приблизительно 24 сП, приблизительно 23 сП, приблизительно 22 сП, приблизительно 21 сП или приблизительно 20 сП. Каждое из указанных значений относится к значению, измеренному при 20°C.

Как проиллюстрировано далее в примерах, настоящее изобретение основано, отчасти, на открытии того факта, что комбинация заявленных вспомогательных веществ и антитела к IL-33 обеспечивает состав, который является стабильным и имеет желаемую вязкость.

Контейнеры и способы введения

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержаться в любом контейнере, подходящем для хранения медицинских препаратов и других терапевтических композиций. Например, фармацевтические составы могут содержаться в герметичном и стерилизованном пластиковом или стеклянном контейнере, имеющем определенный объем, таком как пробирка, ампула, шприц, картридж, бутылка или пакет для внутривенного (ВВ) вливания. Можно применять разные типы пробирок

для хранения составов согласно настоящему изобретению, включая, например, прозрачные и непрозрачные (например, из темного стекла) стеклянные или пластиковые пробирки. Аналогично, можно применять любой тип шприцев для хранения и/или введения фармацевтических составов согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав содержится в предварительно наполненном шприце. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав содержится в предварительно наполненном шприце с несъемной иглой.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержаться в шприцах с "нормальным содержанием вольфрама" или в шприцах с "низким содержанием вольфрама". Как известно специалистам обычной квалификации в данной области техники, процесс изготовления стеклянных шприцев, как правило, включает применение нагретого вольфрамового стержня, функция которого заключается в прокалывании стекла и создания тем самым отверстия, через которое можно отбирать и извлекать жидкость из шприца. Этот процесс приводит к осаждению следовых количеств вольфрама на внутренней поверхности шприца. Для снижения количества вольфрама в шприце впоследствии можно использовать промывку и другие стадии обработки. В настоящем документе термин "нормальное содержание вольфрама" означает, что шприц содержит более 500 миллиардных долей (ppb) вольфрама. Термин "низкое содержание вольфрама" означает, что шприц содержит менее 500 ppb вольфрама. Например, шприц с низким содержанием вольфрама согласно настоящему изобретению может содержать менее чем приблизительно 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ppb вольфрама или менее.

Резиновые плунжеры, используемые в шприцах, и резиновые пробки, используемые для закрытия пробирок, могут содержать покрытие для предотвращения загрязнения содержащегося в шприце или пробирке медицинского препарата и/или сохранения его стабильности. Таким образом, фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, согласно определенным вариантам реализации могут содержаться в шприце, который содержит плунжер с покрытием, или в пробирке, которая закрыта резиновой пробкой с покрытием. Например, плунжер или пробка могут содержать покрытие, представляющее собой фторуглеродную пленку. Примеры пробок и/или плунжеров с покрытием, подходящих для применения в пробирках и шприцах, содержащих фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, упоминаются, например, в патентах США №4997423; 5908686; 6286699; 6645635; и 7226554, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок. Конкретные примеры резиновых пробок и плунжеров с покрытием, которые можно применять в контексте настоящего изобретения, коммерчески доступны под торговой маркой "FluroTec®" в West Pharmaceutical Services, Inc. (Lionville, PA). Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические составы могут содержаться в шприце с низким содержанием вольфрама, который содержит плунжер с фторуглеродным покрытием. В некоторых вариантах реализации контейнер представляет собой шприц, такой как шприц Omri EZ-Fill™ или шприц BD Neopak™. В некоторых случаях шприц представляет собой 1 мл стеклянный шприц с длинным корпусом, с 1 мл поршнем iWest, тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30 или защитным колпачком для иглы BD260. В некоторых случаях шприц представляет собой 2,25 мл стеклянный шприц с 1-3 мл поршнем West NovaPure™, тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30 или защитным колпачком для иглы BD260. В разных вариантах реализации шприц представляет собой шприц (например, стеклянный шприц) объемом 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл, 1,0 мл, 1,1 мл, 1,2 мл, 1,3 мл, 1,4 мл, 1,5 мл, 1,6 мл, 1,7 мл, 1,8 мл, 1,9 мл, 2,0 мл, 2,1 мл, 2,2 мл, 2,3 мл, 2,4 мл, 2,5 мл, 2,6 мл, 2,7 мл, 2,8 мл, 2,9 мл, 3,0 мл, 3,5 мл, 4,0 мл, 4,5 мл, 5,0 мл, 5,5 мл, 6,0 мл, 6,5 мл, 7,0 мл, 7,5 мл, 8,0 мл, 8,5 мл, 9,0 мл, 9,5 мл или 10 мл.

Фармацевтические составы могут быть введены пациенту парентеральными способами, такими как инъекция (например, подкожная, внутривенная, внутримышечная, интраперитонеальная и т.д.), или чрескожным, чресслизистым, интраназальным, внутрилегочным и/или пероральным способами. Множество устройств доставки в виде шприц-ручек и/или автоинъекторов для многократного применения можно использовать для подкожной доставки фармацевтических составов согласно настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваются указанными, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Соединенное Королевство), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин-Лейкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия), помимо многих других. Примеры одноразовых устройств доставки в виде шприц-ручек и/или автоинъекторов, применяемых для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинъектор SURECLICK™ (Amgen, Таузенд-Оукс, Калифорния), PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park, Иллинойс), помимо многих других. В некоторых случаях фармацевтический состав содержится в шприце, специально пред-

назначенном для использования совместно с автоинъектором. Подкожные инъекции могут быть осуществлены с использованием иглы 20-30 калибра или иглы 25-30 калибра. В некоторых случаях подкожные инъекции могут быть осуществлены с использованием иглы 25 калибра. В некоторых случаях подкожные инъекции могут быть осуществлены с использованием иглы 27 калибра. В некоторых случаях подкожные инъекции могут быть осуществлены с использованием иглы 29 калибра.

Другой тип устройства доставки может включать защитную систему. Указанные устройства могут быть относительно недорогими и функционируют посредством ручного или автоматического выдвижения защитного чехла вокруг иглы после завершения инъекции. Примеры защитных систем могут включать устройство ERIS производства West Pharmaceutical или устройство UltraSafe производства Becton Dickinson. Кроме того, в настоящем документе также рассматривается применение устройства большого объема ("LVD") или устройства для инъекции болюса для доставки фармацевтических составов согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях LVD или устройство для инъекции болюса могут быть выполнены с возможностью инъекции лекарственного препарата пациенту. Например, LVD или устройство для инъекции болюса могут быть выполнены с возможностью доставки "большого" объема лекарственного препарата (как правило, от приблизительно 2 мл до приблизительно 10 мл).

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению также могут содержаться в стандартной лекарственной форме. Термин "стандартная лекарственная форма" в настоящем документе относится к физически дискретной форме, которая подходит для введения стандартной дозировки пациенту, которого лечат, где каждая стандартная форма содержит предварительно определенное количество активного соединения, вычисленное таким образом, чтобы обеспечивать желаемый терапевтический эффект, совместно с требуемым фармацевтическим носителем, разбавителем или вспомогательным веществом. В разных вариантах реализации стандартная лекарственная форма содержится в контейнере, таком как описан в настоящем документе. Фактическая дозировка активного ингредиента (например, антитела к IL-33) в составах согласно настоящему изобретению может изменяться для получения количества активного ингредиента, которое эффективно обеспечивает желаемый терапевтический ответ у конкретного пациента, для конкретной композиции и способа введения в отсутствие нежелательных эффектов у пациента. Выбранная дозировка зависит от ряда фармакокинетических факторов, включая активность конкретных применяемых композиций согласно настоящему изобретению, способа введения, времени введения, скорости выведения конкретного применяемого соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, которого лечат, и прочих факторов, хорошо известных в области медицины. Термин "разбавитель" в настоящем документе относится к раствору, подходящего для изменения или достижения предложенной или надлежащей концентрации или концентраций, таких как описано в настоящем документе.

В разных вариантах реализации стандартная лекарственная форма содержит количество активного ингредиента (например, антитела к IL-33), предназначенное для разового применения. В разных вариантах реализации количество активного ингредиента в стандартной лекарственной форме составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг и от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 275 мг до приблизительно 325 мг или находится в диапазонах или интервалах между указанными значениями. Предполагается, что промежуточные диапазоны указанных выше количеств, например, от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг или от 285 мг до 315 мг, также являются частью настоящего изобретения. Например, предполагается, что включены диапазоны значений, в которых комбинация любых из указанных выше значений (или значений, содержащихся в указанных выше диапазонах) используется в качестве верхнего и/или нижнего пределов. В конкретном варианте реализации состав часто поставляется в виде жидкости в стандартной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах реализации стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах реализации стандартная лекарственная форма согласно настоящему изобретению подходит для подкожного введения пациенту.

В настоящее изобретение также включены способы получения стандартной лекарственной формы. В предложенном варианте реализации способ получения фармацевтической стандартной лекарственной формы включает объединение состава согласно любому из предшествующих вариантов реализации в подходящем контейнере (например, в контейнерах, описанных в настоящем документе).

Терапевтические применения фармацевтических составов

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению подходят, помимо прочего, для лечения, предотвращения и/или ослабления любого заболевания или нарушения, связанного с активностью IL-33. В частности, фармацевтические составы согласно изобретению подходят, помимо прочего, для лечения, предотвращения и/или ослабления любого заболевания или нарушения, связанного с или опосредованного экспрессией, передачей сигнала или активностью IL-33, или которое может быть излечено

путем блокирования взаимодействия между IL-33 и лигандом IL-33 (например, ST2) или ингибирования активности и/или передачи сигнала IL-33 иным образом.

Способы лечения согласно настоящему изобретению включают введение субъекту любого состава, содержащего антитело к hIL-33, как описано в настоящем документе. Субъект, которому вводят фармацевтический состав, может представлять собой, например, любого человека или животное, не являющееся человеком, который(-ое) нуждается в указанном лечении, предотвращении и/или ослаблении, и на которого ингибирование или ослабление IL-33 и/или активности, опосредованной IL-33, может оказать иной полезный эффект. Например, субъект может представлять собой индивидуума, у которого диагностировано или предположительно имеется риск поражения любым из указанных выше заболеваний или нарушений. В настоящее изобретение дополнительно включено применение любых фармацевтических составов, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или ослабления любого заболевания или нарушения, связанного с активностью IL-33, включая любые упомянутые выше примеры заболеваний, нарушений и состояний.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены наборы, содержащие фармацевтический состав (например, контейнер с составом или стандартной лекарственной формой), такой как описан в настоящем документе, и упаковку или этикетку (например, листок-вкладыш) с инструкциями по применению указанного фармацевтического состава для лечения заболевания или нарушения, такого как описано выше. В некоторых случаях в инструкциях предложено применение стандартной лекарственной формы, такой как описана в настоящем документе, для лечения заболевания или нарушения.

Последовательности, описанные в настоящем документе и показанные в прилагаемом перечне последовательностей, соответствуют mAb1, полноразмерному антителу человека с константной областью тяжелой цепи IgG4, которое применяют в следующих ниже примерах. Данные последовательностей показаны ниже.

Таблица последовательностей (SEQ ID NO):

НСVR		НСDR1		НСDR2		НСDR3		Тяжелая цепь	
ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок
1	2	3	4	5	6	7	8	17	18
LCVR		LCDR1		LCDR2		LCDR3		Легкая цепь	
ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок	ДНК	Белок
9	10	11	12	13	14	15	16	19	20

Примеры

Следующие примеры приведены для того, чтобы в полной мере раскрыть и описать для специалистов в данной области техники способы получения и применение способов и композиций согласно изобретению, и не ограничивают объем информации, которую авторы рассматривают в качестве изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности используемых числовых параметров (например, количеств, температуры и т.д.), но следует учитывать возможность появления некоторых ошибок и погрешностей эксперимента. Если не указано иное, то доли соответствуют массовым долям, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия, и давление равно или практически равно атмосферному.

Пример 1. Влияние буфера и pH на стабильность антитела к IL-33.

Изучали влияние буфера и pH на термическую стабильность mAb1 в жидких составах путем инкубации 5 мг/мл mAb1 при 45°C в течение 28 дней в разных буферных системах в разных диапазонах pH. Были исследованы следующие pH и буферные системы: ацетат (pH от 4,5 до 5,5), L-гистидин (pH от 5,5 до 6,5) и фосфат (pH от 6,0 до 7,0). Согласно результатам анализа ГП-СВЭЖХ максимальная стабильность белка наблюдалась при включении mAb1 в состав с pH от 6,0 до pH 6,5 в L-гистидиновом буфере. Согласно результатам анализа СЕХ-СВЭЖХ максимальная стабильность белка наблюдалась при включении mAb1 в состав с pH от 5,0 до pH 6,0 в L-гистидиновом или ацетатном буфере. В указанных анализах также было определено, что образование НМВ частиц и форм с измененным зарядом являлись основными путями распада. Результаты показаны в табл. 1.

Влияние буфера и pH на стабильность 5 мг/мл mAb1 после инкубации при 45°C в течение 28 дней

Состав		5 мг/мл mAb1, 20 мМ буфер						
Наполняемый объем		0,2 мл						
Контейнер/средство укупорки		96-луночный планшет CZ с крышкой С4						
pH/буфер	Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	% общего белка, выделенного путем ГП-СВЭЖХ ¹⁾	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ²⁾			Изменение уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-СВЭЖХ ^{а)}		
			НМ W, %	Нативная форма, %	LM W, %	Кислая форма, %	Базовая форма, %	Основная форма, %
pH 4,5, ацетат	0,00	104	1,2	-2,2	1,0	16,3	-20,9	4,6
pH 5,0, ацетат	0,00	103	2,3	-2,7	0,4	17,7	-19,9	2,2
pH 5,5, ацетат	0,00	103	1,7	-1,9	0,2	20,2	-21,1	0,8
pH 5,5, L-гистидин	0,00	103	2,0	-2,6	0,6	18,7	-20,3	2,8
pH 6,0, L-гистидин	0,00	104	1,2	-1,4	0,2	21,1	-22,3	1,3
pH 6,5, L-гистидин	0,00	103	1,2	-1,3	0,1	26,8	-22,1	-4,7
pH 6,0, фосфат	0,00	104	3,3	-3,5	0,2	25,1	-20,9	-4,3
pH 6,5, фосфат	0,01	101	3,6	-3,8	0,2	32,6	-32,2	-0,4
pH 7,0, фосфат	0,11	101	2,6	-3,0	0,5	45,2	-42,2	-3,0

^{а)} Выделение общего белка в % определяли как: общая площадь пика, определенная путем ГП-СВЭЖХ в день 28/общая площадь пика, определенная путем ГП-СВЭЖХ в день 0 * 100%.

^{а)} Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало $\geq 97,2\%$ пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ и $\geq 56,5\%$ пика базовой формы согласно СЕХ-СВЭЖХ для всех составов.

Изучали влияние pH и буфера на термическую стабильность mAb1 в жидких составах путем инкубации 150 мг/мл mAb1 при 37°C в течение 28 дней в разных L-гистидиновых и ацетатных буферах с pH 4,5, 5,0 и 6,0 в присутствии 5% сахарозы в качестве агента для сохранения термической стабильности. Согласно результатам анализа молекулярной массы частиц путем ГП-СВЭЖХ и уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-СВЭЖХ образование агрегатов (т.е. образование НМW частиц) и форм с измененным зарядом являлись основными путями распада. Стабильность mAb1 при pH 5,0 и 6,0 в L-гистидиновом и при pH 5,0 в ацетатном буфере была сравнимой, как показано в табл. 2.

Влияние pH и буфера на стабильность 150 мг/мл mAb1 после инкубации при 37°C в течение 28 дней

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM L-гистидин или 10 mM ацетат, 5% сахарозы						
Наполняемый объем	0,3 мл						
Контейнер/средство укупорки	2 мл пробирка из боросиликатного стекла 1 типа с пробкой из бутилового каучука 4432/50 с покрытием FluroTec®						
pH/буфер	% общего белка, выделенного путем ГП-СВЭЖХ ¹⁾	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ²⁾			Изменение уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-СВЭЖХ ^а		
		HMW, %	Нативная форма, %	LMW, %	Кислая форма, %	Базовая форма, %	Основная форма, %
pH 6,0 L-гистидин	100	1,4	-1,8	0,4	7,8	-8,2	0,4
pH 5,0 L-гистидин	97	1,5	-2,0	0,5	5,3	-8,0	2,7
pH 5,0 Ацетат	100	1,6	-2,1	0,5	6,0	-8,7	2,7
pH 4,5 Ацетат	95	4,3	-5,8	1,5	8,4	-12,5	4,0

^а Выделение общего белка в % определяли как: общая площадь пика, определенная путем ГП-СВЭЖХ в день 28/общая площадь пика, определенная путем ГП-СВЭЖХ в день 0 * 100%.

^а Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало $\geq 89,1\%$ пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ и $\geq 64,8\%$ пика базовой формы согласно СЕХ-СВЭЖХ для всех составов.

Пример 2. Влияние поверхностно-активных веществ и агентов для сохранения термической стабильности на стабильность антитела к IL-33.

Сначала изучали влияние двух поверхностно-активных веществ, 0,1% полисорбата 20 и 0,1% полисорбата 80, на термическую стабильность 5 мг/мл mAb1 в жидких составах с использованием предоставленной для исследования партии вещества. Результаты исследования термической стабильности приведены в таблице 3. При инкубации при 45°C добавление как полисорбата 20, так и полисорбата 80, отрицательно влияло на термическую стабильность mAb1 по сравнению с контрольным составом, в котором отсутствовали какие-либо поверхностно-активные вещества. Наблюдалось увеличение числа высокомолекулярных частиц и форм с измененным зарядом. Добавление 0,1% полисорбата 80 приводило к меньшему относительному увеличению числа HMW частиц и образованию форм с измененным зарядом по сравнению с добавлением 0,1% полисорбата 20.

Было проведено дополнительное исследование для изучения разных концентраций полисорбата 80 с использованием типовой предоставленной для исследования партии вещества при концентрации mAb1 50 мг/мл. В исследовании использовали следующие концентрации полисорбата 80: 0%, 0,01%, 0,02%, 0,04%, 0,06%, 0,08% и 0,1%. Результаты сведены в табл. 4 и 5. После перемешивания в течение 60 минут в образце, не содержащем полисорбат 80, наблюдали увеличение относительного числа HMW частиц на 0,8% (табл. 4). При изучении хроматограмм ГП-СВЭЖХ было показано, что данное увеличение было связано с образованием пика агрегата более высокого порядка, который отсутствовал в исходном веществе. Добавление $\geq 0,02\%$ полисорбата 80 предотвращало образование указанных частиц агрегатов после перемешивания в течение 60 мин. При инкубации при 45°C в течение 28 дней полисорбат в исследуемых концентрациях не влиял на термическую стабильность mAb1 (табл. 5).

Для 5 мг/мл mAb1 в жидком составе продемонстрирована улучшенная стабильность при включении в состав 5% сахарозы и инкубации в условиях ускоренного состаривания, как показано в табл. 3. После инкубации при 45°C в течение 28 дней относительное число HMW частиц увеличилось на 0,7% в составе, содержащем 5% сахарозы, для сравнения в контрольном составе без сахарозы увеличение составило 1,2%.

Таблица 3

Влияние поверхностно-активных веществ на стабильность 5 мг/мл mAb1
после инкубации при 45°C в течение 28 дней

Состав		5 мг/мл mAb1, 20 mM L-гистидин, pH 6,0							
Наполняемый объем		0,2 мл							
Контейнер/средство укупорки		96-луночный планшет CZ с крышкой C4							
Сорастворитель/ поверхностно-активное вещество	Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	pH	% общего белка, выделенного путем ГП-СВЭЖХ	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ¹⁾			Изменение уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-UPLC ^{a,2)}		
				НМ W, %	Нативная форма, %	LM W, %	Кислая форма, %	Базовая форма, %	Основная форма, %
Без сорастворителя/поверхностно-активного вещества	0,00	6,0	104	1,2	-1,4	0,2	2,6	-3,9	1,4
5% (масс./об.) сахарозы, без сорастворителя/поверхностно-активного вещества	0,00	6,0	110	0,7	-0,9	0,1	3,8	-5,4	1,6
5% (масс./об.) сахарозы, 0,1% (масс./об.) полисорбата 20	0,01	5,9	107	16,6	-16,7	0,2	1,9	-25,0	23,0
5% (масс./об.) сахарозы, 0,1% (масс./об.) полисорбата 80	0,01	5,9	109	11,5	-11,9	0,4	5,6	-11,8	6,2

^a Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало $\geq 97,2\%$ пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ и $\geq 57,6\%$ пика базовой формы согласно СЕХ-СВЭЖХ для всех четырех составов.

^a В данном исследовании проводили анализ данных для временной точки в 14 день, так как интегрирование хроматограмм СЕХ, полученных в 28 день, для составов, содержащих полисорбат 20 и полисорбат 80, было невозможно из-за серьезного разрушения каждого из образцов.

Таблица 4

Влияние концентрации полисорбата 80 на стабильность 50 мг/мл mAb1
после перемешивания (120 мин на вортексе)

Состав		50 мг/мл mAb1, 10 mM L-гистидин, pH 6,0, 5% (масс./об.) сахарозы								
Наполняемый объем		0,4 мл								
Контейнер/средство укупорки		2 мл пробирка из боросиликатного стекла 1 типа с пробкой из бутилового каучука 4432/50 с покрытием FluroTec®								
Полисорбат 80	Исследование цвета и внешнего вида	Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	pH	% общего белка, выделенного	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ¹⁾			Изменение уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-UPLC ^{aa}		
					путем ОФ-СВЭЖХ	НМ W, %	Нативная форма, %	LM W, %	Кислая форма, %	Базовая форма, %
Без полисорбата 80	Пройдено	0,01	6,0	96	0,8	-0,8	0,0	-0,2	0,7	-0,5
0,02% (масс./об.)	Пройдено	0,00	6,1	97	0,0	0,0	0,0	-0,8	0,8	0,0
0,04% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,0	102	0,0	0,0	0,0	0,7	-0,5	-0,1
0,06% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	99	0,0	0,0	0,0	-0,2	0,2	0,1
0,08% (масс./об.)	Пройдено	0,00	6,0	95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,1% (масс./об.)	Пройдено	0,00	6,0	99	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	-0,1

^a Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало 97,9% пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ и ≥ 68,7% пика базовой формы согласно СЕХ-СВЭЖХ для всех шести составов.

Таблица 5

Влияние концентрации полисорбата 80 на стабильность 50 мг/мл mAb1 после инкубации при 45°C в течение 28 дней

Состав		50 мг/мл mAb1, 10 mM L-гистидин, pH 6,0, 5% (масс./об.) сахарозы								
Наполняемый объем		0,4 мл								
Контейнер/средство укупорки		2 мл пробирка из боросиликатного стекла 1 типа с пробкой из бутилового каучука 4432/50 с покрытием FluroTec®								
Полисорбат 80	Исследование цвета и внешнего вида	Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	pH	% общего белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ¹⁾			Изменение уровня форм с измененным зарядом согласно СЕХ-UPLC ^{aa}		
					НМ W, %	Нативная форма, %	LM W, %	Кислая форма, %	Базовая форма, %	Основная форма, %
Без PS-80	Пройдено	0,01	6,1	96	3,4	-4,9	1,5	31,7	-32,3	0,6
0,02% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	96	3,5	-5,0	1,5	31,1	-31,6	0,5
0,04% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	101	3,5	-5,0	1,5	32,4	-32,9	0,5
0,06% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	99	3,4	-5,1	1,6	31,6	-32,3	0,8
0,08% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	96	3,4	-5,0	1,7	30,1	-31,2	1,0
0,1% (масс./об.)	Пройдено	0,01	6,1	98	3,6	-5,2	1,6	30,4	-31,0	0,6

^a Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало 97,9% пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ и ≥68,7% пика базовой формы согласно СЕХ-СВЭЖХ для всех шести составов.

Пример 3. Влияние модификаторов вязкости на стабильность антитела к IL-33.

mAb1 может содержаться в предварительно наполненном шприце (PFS) и доставляться при помощи устройства доставки, такого как автоинъектор. Вязкость коррелирует с простотой введения инъекции из предварительно наполненного шприца (PFS). Поддержание достаточно низкой вязкости является предпочтительным при разработке устройства доставки, такого как автоинъектор.

Изучали влияние pH на вязкость 150 мг/мл mAb1 в 10 mM L-гистидиновом буфере. Как показано на фиг. 1, вязкость mAb1 очень сильно зависит от pH в диапазоне pH от 4,8 до 6,7. Чем ниже pH, тем ниже вязкость mAb1. Также изучали влияние вспомогательных веществ на вязкость жидкого состава mAb1 при использовании следующих возможных модификаторов вязкости, ацетата натрия, гидрохлорида L-аргинина, L-глутамата натрия и хлорида магния в концентрациях вплоть до 200 mM. Базовый состав содержал 150 мг/мл mAb1, 27 mM ацетат и 5% сахарозы, при pH 5,3. Результаты показаны на фиг. 2. Все указанные вспомогательные вещества в концентрациях 25-150 mM снижали вязкость 150 мг/мл mAb1 на 2-5 cП при pH 5,3.

Также было изучено влияние модификаторов вязкости на стабильность 150 мг/мл mAb1 после инкубации составов при 37°C в течение 34 дней. Образование НМВ частиц являлось основным путем распада, результаты проиллюстрированы на фиг. 3. По сравнению с контрольным составом, которые не содержали модификаторы вязкости, добавление хлорида магния или ацетата натрия способствовало образованию НМВ частиц после инкубации при 37°C. С другой стороны, гидрохлорид L-аргинина и L-глутамат натрия не оказывали отрицательное влияние на стабильность mAb1. Напротив, 75 mM гидрохлорид L-аргинина улучшал стабильность mAb1 с точки зрения образования НМВ частиц.

С учетом эффекта снижения вязкости и влияния на термическую стабильность гидрохлорид L-

аргинина был выбран в качестве модификатора вязкости для составов mAb1.

Пример 4. Влияние параметров состава на вязкость и стабильность.

Для установления эффекта каждого компонента состава, а также pH и совокупности параметров на стабильность и вязкость mAb1 была предложена специальная схема эксперимента. Параметры состава в данном исследовании включали концентрацию белка (135-165 мг/мл), концентрацию сахарозы (5-9%), концентрацию гидрохлорида L-аргинина (0-75 мМ) и pH. Концентрация поверхностно-активного вещества во всех составах в данном исследовании была постоянной и составляла 0,1%.

Вязкость составов оставалась неизменной до и после 28-дневной инкубации при 40°C/75% отн.вл.

Анализировали зависимость вязкости от основных параметров состава при помощи подстановочной модели в JMP 12 с использованием спецификации "Стандартный метод наименьших квадратов" и основного оцениваемого параметра "Значимость эффекта". Основными факторами, влияющими на вязкость состава, являются концентрация mAb1, pH и концентрация гидрохлорида L-аргинина, что проиллюстрировано на фиг. 4А.

Также изучали стабильность составов после 28-дневной инкубации при 40°C/75% отн.вл. После инкубации при 40°C/75% отн.вл. в течение 28 дней для 14 составов не наблюдались значимые различия цвета и внешнего вида, мутности, изменения pH, уровня выделения белка или изменения уровня форм с измененным зарядом. Основным фактором, определяющим стабильность, являлось образование НМВ частиц.

Анализировали зависимость уровня образования НМВ частиц от основных параметров состава при помощи подстановочной модели в JMP 12 с использованием спецификации "Стандартный метод наименьших квадратов" и основного оцениваемого параметра "Значимость эффекта". Основными факторами, влияющими на образование НМВ частиц, являлись pH, концентрация гидрохлорида L-аргинина и концентрации сахарозы, что проиллюстрировано на фиг. 4В.

Выбор композиции состава был сделан с учетом минимизации вязкости состава и уровня образования НМВ частиц с использованием функции "Желательность" в JMP12. После проведения многопараметровых анализов была подобрана композиция, содержащая 5% сахарозы и 70 мМ гидрохлорида L-аргинина, с pH 5,3, в которой концентрация антитела (mAb1) составляла 150 мг/мл. В указанном составе была минимизирована вязкость, а также образование НМВ частиц. В то же время, он был в меньшей степени восприимчив к изменениям вязкости и стабильности при изменении состава вспомогательных веществ.

Пример 5. Влияние концентрации поверхностно-активного вещества на стабильность антитела к IL-33.

Полисорбат 80 был идентифицирован в качестве поверхностно-активного вещества, обеспечивающего стабилизирующий эффект, в исследованиях, описанных выше в примере 2. Базовый состав для данного исследования содержал 150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетатный буфер, 5% (мас./об.) сахарозы и 70 мМ гидрохлорид L-аргинина. Для начальной оценки использовали следующие концентрации полисорбата 80: 0,01%, 0,02%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,08% и 0,1%. Результаты сведены в табл. 6. После 48 ч перемешивания на орбитальном шейкере при 250 об./мин наблюдали увеличение относительного числа НМВ частиц в образцах, содержащих более низкое количество полисорбата 80. Добавление $\geq 0,055\%$ полисорбата 80 предотвращало образование указанных частиц агрегатов после 48-часового перемешивания на орбитальном шейкере.

Таблица 6

Влияние концентрации полисорбата 80 на стабильность 150 мг/мл mAb1
после 48 ч перемешивания на орбитальном шейкере

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM ацетатный буфер, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина				
Наполняемый объем	2,5 мл				
Контейнер/средство укупорки	5 мл пробирка из боросиликатного стекла 1 типа с пробкой из бутилового каучука 4432/50 с покрытием FluroTec [®]				
Исследование цвета и внешнего вида	% общего белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	Полисорбат 80, %, измеренный при помощи CAD (детектор заряженных аэрозолей)	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ¹⁾		
			HM W, %	Нативная форма, %	LM W, %
Пройдено	100	0,021	23,5	-23,5	0,0
Пройдено	100	0,033	4,1	-4,1	0,0
Пройдено	99	0,055	0,1	-0,1	0,0
Пройдено	100	0,063	0,0	0,0	0,0
Пройдено	99	0,070	0,0	0,0	0,0
Пройдено	99	0,087	0,0	0,0	0,0
Пройдено	99	0,102	0,0	0,0	0,0

^a Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало 98,6% пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ.

Приемлемый диапазон содержания полисорбата 80 в 150 мг/мл составе mAb1 был дополнительно изучен в исследовании стабильности при перемешивании, а также термической стабильности. В данном исследовании диапазона концентраций использовали такой же базовый состав, при этом концентрации полисорбата 80 составляли 0,02%, 0,05%, 0,08% и 0,12%. Перемешивали составы в течение 48 ч на орбитальном шейкере при 250 об./мин и подвергали термическому состариванию при 40°C/75% отн.вл. в течение одного месяца. Результаты, полученные после перемешивания на орбитальном шейкере, подтвердили, что полисорбат 80 в концентрации $\geq 0,05\%$ предотвращал образование указанных частиц агрегатов после 48 ч перемешивания на орбитальном шейкере (см. табл. 7). Полисорбат в исследуемых концентрациях не влиял на термическую стабильность mAb1 (см. табл. 7). Полученные результаты показали, что полисорбат 80 в концентрации 0,05-0,12% обеспечивал достаточную стабилизацию для предотвращения образования агрегатов при перемешивании, не влияя нежелательным образом на стабильность состава. С учетом указанных результатов была выбрана целевая концентрация 0,08% полисорбата 80 в 150 мг/мл/мл составе mAb1.

Таблица 7

Влияние концентрации полисорбата 80 на стабильность 150 мг/мл mAb1 после 48 ч перемешивания на орбитальном шейкере

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетатный буфер, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина						
Наполняемый объем	2,5 мл						
Контейнер/средство укупорки	5 мл пробирка из боросиликатного стекла 1 типа с пробкой из бутилового каучука 4432/50 с покрытием FluroTec®						
Полисорбат 80	Исследования цвета и внешнего вида	Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	pH	% общего белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	Изменение чистоты согласно ГП-СВЭЖХ ¹⁾		
					HMW, %	Нативная форма, %	LMW, %
Стресс-условия: 48 часов в орбитальном шейкере при 250 об./мин							
0,02% (масс./об.)	Пройдено	0,01	5,4	100	6,4	-6,4	0,0
0,05% (масс./об.)	Пройдено	0,00	5,4	100	0,1	-0,1	0,0
0,08% (масс./об.)	Пройдено	0,00	5,4	100	0,0	-0,1	0,1
0,12% (масс./об.)	Пройдено	0,00	5,4	99	0,0	0,0	0,1
Стресс-условия: 40°C/75% отн.вл. в течение одного месяца							
0,02% (масс./об.)	Пройдено	0,01	5,4	99	2,9	-3,5	0,6
0,05% (масс./об.)	Пройдено	0,00	5,4	98	3,0	-3,7	0,7
0,08% (масс./об.)	Пройдено	0,01	5,4	98	2,9	-3,6	0,7
0,12% (масс./об.)	Пройдено	0,01	5,4	99	3,0	-3,6	0,7

^a Указано как изменение чистоты относительно исходного вещества. Исходное вещество (без инкубации) содержало 97,7% пика нативной формы согласно ГП-СВЭЖХ.

Пример 6. Стабильность лекарственного антитела к IL-33, включенного в жидкий состав.

На момент подачи заявки проводилось исследование долгосрочной стабильности при хранении для оценки стабильности составов mAb1 после 36 месяцев хранения при -80°C, -30°C и -20°C. Композиция, содержащая 150 мг/мл mAb1, была физически и химически стабильной при хранении при -80°C, -30°C и -20°C в течение 24 месяцев, как показано в табл. 9-10. Значимые изменения каких-либо отслеживаемых параметров физической или химической стабильности обнаружены не были. Кроме того, было показано, что композиция, содержащая 150 мг/мл mAb1, была стабильной при хранении при -80°C, -30°C и -20°C в течение по меньшей мере 9 месяцев (см. табл. 11-13). Наконец, было показано, что композиция, содержащая 15 мг/мл mAb1, была стабильной при хранении при -80°C, -30°C и -20°C в течение по меньшей мере 9 месяцев (см. таблицы 16-18). Все результаты, полученные на момент подачи заявки, показаны ниже в таблицах 8-20.

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -80°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 27 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,1% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	0,6 мл									
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышечкой с силиконовым покрытием									
	Продолжительность хранения при -80°C (месяцы)									
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
pH	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	102	103	102	104	105	105	103	101	
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	
	Нативная форма, %	98,0	98,1	98,0	98,0	97,9	98,1	98,0	98,1	
	LMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,4	
Анализ форм с измененными зарядами и согласно SEC-СВЭЖХ	Кислая форма, %	29,4	29,7	29,4	29,4	29,8	29,7	29,5	30,0	29,3
	Базовая форма, %	66,1	65,6	65,8	65,8	65,6	65,7	64,6	65,1	65,9
	Основная форма, %	4,5	4,7	4,8	4,8	4,7	4,6	5,9	4,9	4,8

Таблица 9

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -30°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 27 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,1% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	0,6 мл									
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием									
	Продолжительность хранения при -30°C (месяцы)									
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
pH	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	103	104	104	103	106	107	104	104	
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6
	Нативная форма, %	98,0	98,1	98,0	98,0	97,9	98,1	98,0	98,0	98,0
	LMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4
Анализ форм с измененными зарядами согласно SEC-СВЭЖХ	Кислая форма, %	29,4	29,6	29,5	29,4	29,7	29,8	29,5	29,6	29,5
	Базовая форма, %	66,1	65,8	65,8	65,8	65,6	65,6	64,7	65,6	65,7
	Основная форма, %	4,5	4,7	4,7	4,8	4,7	4,6	5,9	4,9	4,8

Таблица 10

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -20°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 27 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,1% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	0,6 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -20°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
pH	5,2	5,2	5,3	5,2	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	103	104	105	107	108	110	108	107
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6
	Нативная форма, %	98,0	98,1	98,0	98,0	97,9	98,1	98,0	98,0
	LMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,4
Анализ форм	Кислая	29,4	29,5	29,5	29,7	29,8	29,4	29,3	29,7
изменеными зарядами и согласно SEC-СВЭЖХ	форма, %								
	Базовая форма, %	66,1	65,8	65,7	65,6	65,5	65,9	64,7	65,6
	Основная форма, %	4,5	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	6,0	4,8

Таблица 11

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -80°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -80°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00		
рН	5,3	5,2	5,2	5,2	5,3	5,2	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	108	105	100	98	105	100		
Чистота согласно МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	НТ	96,1	96,0	НТ	97,2	НТ	
	LMW частицы, %	2,5	НТ	3,8	3,9	НТ	2,7	НТ	
	HMW частицы, %	0,1	НТ	0,1	0,1	НТ	0,1	НТ	

Чистота согласно МСЕ в восстанавл. условиях	Чистота, %	94,2	НТ	94,8	94,8	НТ	94,2	НТ		
	LMW частицы, %	2,2	НТ	1,7	2,1	НТ	2,4	НТ		
	NGHC, %	1,7	НТ	1,8	1,6	НТ	1,7	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
	Нативная форма, %	99,2	99,2	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3		
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,1	19,0	21,4	20,0	19,6	19,7	17,6		
	Базовая форма, %	66,8	66,6	66,0	67,8	67,8	67,1	70,1		
	Основная форма, %	14,1	14,4	12,6	12,2	12,6	13,2	12,3		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,3	НТ	31,2	32,2	НТ	30,4	НТ		
	Базовая форма, %	56,3	НТ	56,0	55,8	НТ	57,1	НТ		
	Основная форма, %	12,4	НТ	12,9	12,1	НТ	12,6	НТ		
Относительная активность, % (биоанализ)		116	НТ	НТ	НТ	НТ	101	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 12

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -30°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -30°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00		
рН	5,3	5,2	5,2	5,2	5,3	5,2	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	108	107	101	99	106	99		
Чистота согласно МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	НТ	96,0	95,9	НТ	97,2	НТ	
	LMW частицы, %	2,5	НТ	4,0	4,0	НТ	2,7	НТ	
	HMW частицы, %	0,1	НТ	0,1	0,1	НТ	0,1	НТ	
Чистота согласно МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,2	НТ	94,3	94,6	НТ	94,1	НТ	
	LMW частицы, %	2,2	НТ	2,1	1,9	НТ	2,6	НТ	

условиях	NGHC, %	1,7	НТ	1,7	1,7	НТ	1,7	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
	Нативная форма, %	99,2	99,1	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3		
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,1	19,2	21,2	20,9	19,4	19,7	17,6		
	Базовая форма, %	66,8	66,3	66,2	66,9	68,0	67,1	69,9		
	Основная форма, %	14,1	14,5	12,6	12,3	12,6	13,2	12,5		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,3	НТ	30,5	30,8	НТ	30,9	НТ		
	Базовая форма, %	56,3	НТ	57,1	57,0	НТ	57,0	НТ		
	Основная форма, %	12,4	НТ	12,4	12,3	НТ	12,1	НТ		
Относительная активность, % (биоанализ)		116	НТ	НТ	НТ	НТ	149	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 13

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -20°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -20°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00		
pH	5,3	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	108	108	100	99	106	100		
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	НТ	96,0	96,1	НТ	97,2	НТ	
	LMW частицы, %	2,5	НТ	3,9	3,8	НТ	2,7	НТ	
	HMW частицы, %	0,1	НТ	0,0	0,1	НТ	0,2	НТ	
МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,2	НТ	94,3	95,1	НТ	95,1	НТ	
	LMW частицы, %	2,2	НТ	2,3	1,9	НТ	2,0	НТ	
	NGHC, %	1,7	НТ	1,8	1,7	НТ	1,7	НТ	
Чистота согласно	HMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		

ГП-СВЭЖХ	Нативная форма, %	99,2	99,2	99,2	99,3	99,3	99,3	99,3		
	LMW, %	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,1	19,2	21,0	20,0	19,4	19,6	17,6		
	Базовая форма, %	66,8	66,4	66,3	67,8	68,0	67,5	69,9		
	Основная форма, %	14,1	14,4	12,7	12,2	12,6	13,0	12,5		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,3	НТ	31,7	31,8	НТ	30,8	НТ		
	Базовая форма, %	56,3	НТ	56,1	56,1	НТ	56,5	НТ		
	Основная форма, %	12,4	НТ	12,1	12,2	НТ	12,8	НТ		
Относительная активность, % (биоанализ)	116	НТ	НТ	НТ	НТ	125	НТ			

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 14

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb10, включенного в состав,
- влияние условий ускоренного состаривания

Состав		150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3						
Наполняемый объем		2,0 мл						
Контейнер/средство укупорки		5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием						
		Хранение при 5°C (месяцы)		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)		Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)		
Исследуемый параметр		T=0	1	2	1	2	1	2
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH		5,3	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	109	103	110	107	108	106
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	96,3	96,4	96,1	95,7	93,8	92,7
	LMW частицы, %	2,5	3,7	3,5	3,6	3,8	5,2	5,7
	HMW частицы, %	0,1	0,1	0,1	0,4	0,5	1,0	1,6
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	94,2	94,2	94,8	94,5	94,5	94,1	92,1
	LMW частицы, %	2,2	2,3	2,0	2,1	2,2	2,4	3,8
	NGHC, %	1,7	1,7	1,7	1,8	1,6	1,7	1,8
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,8	1,0	2,4	5,1
	Нативная форма, %	99,2	99,1	99,2	98,8	98,8	96,6	94,1
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,9	0,8
Анализ форм измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,1	19,0	19,6	18,9	21,9	28,7	50,0
	Базовая форма, %	66,8	66,6	67,9	66,3	64,9	55,7	36,5
	Основная форма, %	14,1	14,3	12,6	14,8	13,2	15,5	13,5
Анализ форм измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,3	31,7	31,6	32,2	33,0	37,7	46,2
	Базовая форма, %	56,3	55,5	56,3	54,6	53,5	46,3	35,6
	Основная форма, %	12,4	12,8	12,1	13,3	13,5	16,0	18,2

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присут-

ствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 15

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, - влияние стресс-условий

Состав		150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3				
Наполняемый объем		2,0 мл				
Контейнер/средство укупорки		5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием				
		Без стресс-условий	Орбитальный шейкер (часы)		Замораживание/размораживание (циклы)	
Исследуемый параметр		T=0	24	48	4	8
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
рН		5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	101	102	99	114
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	НТ	96,0	НТ	97,4
	LMW частицы, %	2,5	НТ	3,9	НТ	2,5
	HMW частицы, %	0,1	НТ	0,1	НТ	0,1
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	94,2	НТ	94,5	НТ	94,9
	LMW частицы, %	2,2	НТ	2,1	НТ	2,2
	NGHC, %	1,7	НТ	1,7	НТ	1,5
Чистота	HMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
согласно ГП-СВЭЖХ	Нативная форма, %	99,2	99,2	99,1	99,3	99,2
	LMW, %	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3
Анализ форм с измененным и зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,1	19,4	19,2	19,7	19,6
	Базовая форма, %	66,8	66,5	66,5	66,6	66,7
	Основная форма, %	14,1	14,1	14,3	13,7	13,8
Анализ форм с измененным и зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,3	НТ	31,2	НТ	31,8
	Базовая форма, %	56,3	НТ	56,3	НТ	56,0
	Основная форма, %	12,4	НТ	12,6	НТ	12,2

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 16

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -80°C

Состав	15 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -80°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
рН	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3		
% белка, выделенного	100	106	100	99	100	101	97		

путем СВЭЖХ	SEC-										
МСЕ в невосста навл. условиях	Чистот а, основн ой пик, %	96,6	НТ	96,8	96,5	НТ	97,7	НТ			
	LMW частиц ы, %	3,4	НТ	3,1	3,4	НТ	2,2	НТ			
	HMW частиц ы, %	0,0	НТ	0,1	0,1	НТ	0,1	НТ			
МСЕ в восстана вл. условиях	Чистот а, %	94,5	НТ	94,9	94,9	НТ	95,0	НТ			
	LMW частиц ы, %	2,0	НТ	2,0	2,2	НТ	2,0	НТ			
	NGHC, %	1,7	НТ	1,7	1,6	НТ	1,6	НТ			
Чистота согласно ПП- СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4			
	Нативн ая форма, %	99,3	99,3	99,4	99,4	99,3	99,4	99,4			
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2			
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно СЕХ- СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,2	20,7	20,6	19,0	19,8	17,6			
	Базова я форма, %	66,8	66,6	66,8	67,2	68,7	67,1	70,1			
	Основ ная форма, %	13,9	14,1	12,5	12,2	12,3	13,1	12,3			
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно	Кислая форма, %	31,0	НТ	30,7	30,6	НТ	31,1	НТ			
	Базова я форма,	56,9	НТ	57,4	57,0	НТ	56,2	НТ			
iCIEF	%										
	Основ ная форма, %	12,1	НТ	12,0	12,4	НТ	12,7	НТ			
Относительная активность, (биоанализ)	%	82	НТ	НТ	НТ	НТ	НД	НТ			

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный;
iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования;
LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутст-

вии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 17

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -30°C

Состав	15 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -30°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
рН	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	106	100	100	99	102	97		
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	96,6	НТ	96,8	96,7	НТ	97,5	НТ	
	LMW	3,4	НТ	3,1	3,3	НТ	2,4	НТ	

	частиц ы, %									
	HMW частиц ы, %	0,0	НТ	0,1	0,1	НТ	0,1	НТ		
МСЕ в восстана вл. условиях	Чистота, %	94,5	НТ	95,3	95,1	НТ	94,5	НТ		
	LMW частиц ы, %	2,0	НТ	1,8	1,9	НТ	2,1	НТ		
	NGHC, %	1,7	НТ	1,6	1,6	НТ	1,7	НТ		
Чистота согласно ГП- СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4		
	Нативн ая форма, %	99,3	99,3	99,4	99,4	99,4	99,4	99,4		
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно СЕХ- СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,5	20,5	20,1	19,7	19,8	17,8		
	Базова я форма, %	66,8	66,3	67,0	67,9	67,8	67,1	70,0		
	Основ ная форма, %	13,9	14,2	12,5	12,0	12,5	13,1	12,3		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,0	НТ	30,3	30,5	НТ	31,2	НТ		
	Базова я форма, %	56,9	НТ	57,6	56,9	НТ	55,9	НТ		
	Основ ная форма, %	12,1	НТ	12,1	12,6	НТ	12,9	НТ		
Относительная активность, (биоанализ)	%	82	НТ	НТ	НТ	НТ	НД	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный;
iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования;
LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 18

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав, после хранения при -20°C

Состав	15 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	2,0 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием								
	Продолжительность хранения при -20°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
pH	5,3	5,3	5,3	5,3	5,4	5,3	5,4		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	107	100	100	99	102	98		
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	96,6	НТ	96,5	96,5	НТ	97,8	НТ	
	LMW частицы, %	3,4	НТ	3,3	3,5	НТ	2,2	НТ	
	HMW частицы, %	0,0	НТ	0,2	0,1	НТ	0,1	НТ	
МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,5	НТ	94,9	94,8	НТ	94,7	НТ	
	LMW	2,0	НТ	1,8	1,9	НТ	2,0	НТ	

условиях	частицы, %									
	NGHC, %	1,7	НТ	1,7	1,8	НТ	1,7	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4		
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,4	99,4	99,4	99,4	99,4		
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,3	20,3	19,7	19,2	19,6	17,6		
	Базовая форма, %	66,8	66,5	67,2	68,1	68,1	67,2	69,9		
	Основная форма, %	13,9	14,1	12,6	12,2	12,7	13,2	12,5		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,0	НТ	30,3	30,9	НТ	30,9	НТ		
	Базовая форма, %	56,9	НТ	56,9	57,1	НТ	56,2	НТ		
	Основная форма, %	12,1	НТ	12,8	12,0	НТ	13,0	НТ		
Относительная активность, % (биоанализ)		82	НТ	НТ	НТ	НТ	НД	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 19

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав,
- влияние условий ускоренного состаривания

Состав		15 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3						
Наполняемый объем		2,0 мл						
Контейнер/средство укупорки		5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием						
		Хранение при 5°C (месяцы)		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)		Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)		
Исследуемый параметр		T=0	1	2	1	2	1	2
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
рН		5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	107	102	109	104	110	103
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	96,6	96,8	96,8	96,6	96,6	95,4	94,6
	LMW частицы, %	3,4	3,1	3,1	3,3	3,2	4,4	5,0
	HMW частицы, %	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,4
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	94,5	94,4	94,6	95,3	94,7	93,4	93,5
	LMW частицы, %	2,0	2,0	1,9	2,0	2,1	2,6	2,7
	NGHC, %	1,7	1,8	1,7	1,7	1,6	1,8	1,7
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,9	2,0
	Нативная форма,	99,3	99,3	99,4	99,3	99,3	98,6	97,2

	%							
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,5	0,9
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,3	19,4	20,2	21,6	27,3	46,8
	Базовая форма, %	66,8	66,6	68,1	65,2	65,2	57,1	39,3
	Основная форма, %	13,9	14,2	12,5	14,7	13,2	15,6	14,0
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,0	29,6	31,0	30,5	32,2	37,2	46,6
	Базовая форма, %	56,9	58,2	56,6	56,3	53,7	48,2	39,1
	Основная форма, %	12,1	12,2	12,4	13,3	14,1	14,6	14,3

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микроципах в присутствии додецилсульфата натрия; HT=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 20

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного mAb1, включенного в состав,
- влияние стресс-условий

Состав	15 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3					
Наполняемый объем	2,0 мл					
Контейнер/средство укупорки	5 мл поликарбонатная пробирка с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с силиконовым покрытием					
	Без стресс-условий	Орбитальный шейкер (часы)		Замораживание/размораживание (циклы)		
Исследуемый параметр	T=0	24	48	4	8	

Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройден о	Пройден о
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH		5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	99	99	98	115
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	96,6	НТ	96,7	НТ	97,7
	LMW частицы, %	3,4	НТ	3,3	НТ	2,2
	HMW частицы, %	0,0	НТ	0,0	НТ	0,1
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	94,5	НТ	95,1	НТ	94,5
	LMW частицы, %	2,0	НТ	1,8	НТ	2,1
	NGHC, %	1,7	НТ	1,7	НТ	1,7
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,2	99,4	99,3
	LMW, %	0,4	0,4	0,5	0,2	0,3
Анализ форм с измененным и зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,2	19,4	20,0	20,1
	Базовая форма, %	66,8	66,9	66,5	66,8	66,6
	Основная форма, %	13,9	14,0	14,1	13,2	13,3
Анализ форм с измененным и зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,0	НТ	30,8	НТ	31,0
	Базовая форма, %	56,9	НТ	56,7	НТ	56,8
	Основная форма, %	12,1	НТ	12,5	НТ	12,3

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Пример 7. Стабильность лекарственного продукта, представляющего собой антитело к IL-33, включенное в жидкий состав.

На момент подачи заявки были доступны данные за девять месяцев исследования стабильности для 15 мг/мл и 150 мг/мл составов лекарственных продуктов mAb1 в стеклянных пробирках. Антитело в обеих концентрациях сохраняло физическую и химическую стабильность при хранении при 2-8°C в течение 9 месяцев (см. табл. 21 и 22). По результатам наблюдений в дополнительном исследовании стабильности 150 мг/мл лекарственный продукт mAb1 сохранял физическую и химическую стабильность при хранении при 2-8°C в течение 24 месяцев (см. табл. 23). Значимые изменения каких-либо отслеживаемых параметров физической или химической стабильности обнаружены не были.

Результаты анализа лекарственных продуктов в виде составов mAb1 с концентрацией 15 мг/мл и 150 мг/мл после инкубации в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях приведены в табл. 24 и 25, соответственно. Лекарственный продукт в виде состава mAb1 сохранял физическую и химическую стабильность при перемешивании (на орбитальном шейкере при 250 об./мин при температуре окружающей среды) в течение 48 ч. Значимые изменения каких-либо отслеживаемых параметров физической или химической стабильности обнаружены не были. Для обоих лекарственных продуктов в виде 15 мг/мл и 150 мг/мл составов после инкубации при 25°C в течение 1 месяца значимые изменения уровня HMW и LMW частиц не наблюдались, это указывает на то, что лекарственный продукт в виде состава

mAb1 можно хранить в течение коротких периодов времени при комнатной температуре. После инкубации в течение 2 месяцев при 40°C/75% отн.вл. было обнаружено образование значительного количества НМВ частиц и форм с измененным зарядом (увеличение относительного числа кислых частиц). Результаты указанных условий ускоренного состаривания продемонстрировали, что увеличение числа НМВ частиц и образование форм с измененным зарядом являлись основными путями распада составов лекарственного продукта.

Кроме того, на момент подачи заявки были доступны данные за шесть месяцев исследования стабильности 150 мг/мл состава лекарственного продукта в предварительно наполненном шприце (PFS). Исследовали стабильность в пяти PFS. Данные стабильности приведены в табл. 26-34. Доступны данные за три месяца исследования стабильности 75 мг/мл состава лекарственного продукта в стеклянных пробирках (см. табл. 36).

Таблица 21

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в стеклянных пробирках после хранения при 2-8°C

Состав	15 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3
Наполняемый объем	2,5 мл
Контейнер/средство укупорки	5 мл пробирки из боросиликатного стекла 1 типа с 20 мм пробками West S2-451 4432/50 GRY B2-40 с покрытием FluroTec®

Исследуемый параметр	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
рН	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3	
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	103	100	99	100	103	98		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	2	4	11	12	НТ	13	НТ	
	≥ 25 мкм	0	0	0	0	НТ	0	НТ	
Анализ дисперсных частиц путем МFI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	285	2093	1215	787	НТ	1062	НТ	
	≥ 10 мкм	23	25	7	13	НТ	7	НТ	
	≥ 25 мкм	7	2	0	3	НТ	2	НТ	
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	96,3	96,4	96,5	96,4	НТ	97,2	НТ	
	LMW частицы, %	3,6	3,6	3,5	3,6	НТ	2,6	НТ	
	HMW частицы, %	0,1	0,0	0,1	0,0	НТ	0,2	НТ	
МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,5	94,2	94,9	94,1	НТ	94,8	НТ	
	LMW частиц	2,1	2,2	2,1	2,2	НТ	1,9	НТ	

	ы, %									
	NGHC, %	1,7	1,7	1,7	1,9	НТ	1,8	НТ		
Чистота согласно ГП- СВЭЖХ	HMW, %	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4		
	Нативн ая форма, %	99,3	99,3	99,4	99,4	99,3	99,4	99,4		
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно СЕХ- СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,6	19,2	20,0	19,9	19,5	20,0	18,0		
	Базовая форма, %	66,5	66,7	67,4	67,7	67,8	66,6	69,4		
	Основн ая форма, %	13,9	14,1	12,6	12,4	12,7	13,4	12,6		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	30,2	30,2	30,1	30,4	НТ	31,0	НТ		
	Базовая форма, %	57,3	57,0	57,3	57,0	НТ	55,8	НТ		
	Основн ая форма, %	12,5	12,9	12,6	12,5	НТ	13,1	НТ		
Выделенный полисорбат 80, %, определенный при помощи САД (детектор заряженных аэрозолей)		0,075	0,077	0,077	0,082	НТ	0,088	НТ		
Относительная активность, (биоанализ)	%	108	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в стеклянных пробирках после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3								
Наполняемый объем	2,5 мл								
Контейнер/средство укупорки	5 мл пробирки из боросиликатного стекла 1 типа с 20 мм пробками West S2-451 4432/50 GRY B2-40 с покрытием FluroTec®								
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00		
рН	5,3	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	103	101	99	98	100	100		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	17	16	11	28	НТ	14	НТ	
	≥ 25 мкм	1	0	0	1	НТ	2	НТ	
Анализ дисперсных частиц путем МFI (частицы/	От 2 до 10 мкм	231	348	652	1216	НТ	1157	НТ	
	≥ 10 мкм	31	11	28	20	НТ	16	НТ	
	≥ 25	8	2	3	2	НТ	0	НТ	

мл)	мкм									
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	95,6	95,6	95,6	96,0	НТ	96,8	НТ		
	LM W частицы, %	4,3	4,4	4,1	3,7	НТ	2,8	НТ		
	HM W частицы, %	0,2	0,1	0,3	0,3	НТ	0,4	НТ		
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	94,2	93,9	94,4	94,4	НТ	94,8	НТ		
	LM W частицы, %	2,4	2,4	2,1	2,0	НТ	1,9	НТ		
	NGH C, %	1,8	1,9	1,7	1,8	НТ	1,8	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HM W, %	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8		
	Нативная форма, %	99,2	99,1	99,2	99,1	99,0	99,0	98,9		
	LM W, %	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-	Кислая форма, %	19,3	19,3	20,2	20,0	19,0	19,7	17,7		
	Базовая	66,6	66,7	67,0	67,4	68,2	66,7	69,5		

СВЭЖХ	форма, %									
	Основная форма, %	14,1	14,0	12,8	12,6	12,9	13,5	12,9		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,4	30,9	30,8	30,8	НД	30,7	НТ		
	Базовая форма, %	56,4	56,4	56,4	56,5	НД	56,1	НТ		
	Основная форма, %	12,2	12,8	12,8	12,7	НД	13,2	НТ		
Выделенный полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD (детектор заряженных аэрозолей)	0,084	0,087	0,084	0,092	НТ	0,090	НТ			
Относительная активность, % (биоанализ)	108	НТ	НТ	72	НТ	115	НТ			

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; НМW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в стеклянных пробирках после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,10% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	0,5 мл									
Контейнер/средство укупорки	2 мл пробирки из боросиликатного стекла 1 типа с 20 мм пробками West S2-451 4432/50 GRY B2-40 с покрытием FluroTec®									
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)									
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
pH	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ	100	102	103	103	101	106	107	102	100	
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	1,5	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,1
	Нативная форма, %	98,0	98,0	97,9	97,8	97,7	97,8	97,6	97,6	97,4
	LMW, %	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5
Анализ форм с измененными зарядами и согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	29,4	28,4	28,2	28,2	28,3	28,8	29,1	29,0	30,1
	Базовая форма, %	66,1	67,0	67,2	67,0	66,9	66,1	64,1	65,7	64,2
	Основная форма, %	4,5	4,5	4,6	4,7	4,9	5,1	6,8	5,3	5,7

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; HT=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроницающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 15 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в стеклянных пробирках после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав		15 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем		2,5 мл								
Контейнер/средство укупорки		5 мл пробирки из боросиликатного стекла 1 типа с 13 мм пробками West S2-451 4432/50 GRY B2-40 с покрытием FluroTec®								
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)				Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)	
Исследуемый параметр		0	1	3	6	0,5	1	2	24	48
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH		5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	103	100	99	98	103	100	98	98
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	2	10	8	29	НТ	13	13	НТ	7
	≥ 25 мкм	0	0	0	0	НТ	0	1	НТ	0
Анализ дисперсных частиц путем МФІ (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	285	387	906	1174	НТ	2222	3474	НТ	378
	≥ 10 мкм	23	13	10	11	НТ	18	43	НТ	10
	≥ 25 мкм	7	5	0	3	НТ	2	3	НТ	0
МСЕ в	Чист	96,3	96,1	95,8	95,5	НТ	95,2	94,5	НТ	96,4

невосст анавл. условия х	ота, основ ной пик, %									
	LMW части цы, %	3,6	3,8	4,1	4,4	НТ	4,6	5,5	НТ	3,5
	НМ W части цы, %	0,1	0,1	0,1	0,1	НТ	0,2	0,1	НТ	0,1
МСЕ в восстан авл. условия х	Чист ота, %	96,3	96,1	95,8	95,5	НТ	95,2	94,5	НТ	96,4
	LMW части цы, %	3,6	3,8	4,1	4,4	НТ	4,6	5,5	НТ	3,5
	NGH C, %	0,1	0,1	0,1	0,1	НТ	0,2	0,1	НТ	0,1
Чистота согласн о ГП- СВЭЖХ	НМ W, %	0,4	0,3	0,4	0,5	0,5	0,7	1,3	0,3	0,3
	Нати вная форм а, %	99,3	99,3	99,3	99,2	99,2	98,9	97,8	99,3	99,4
	LMW , %	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,9	0,4	0,4
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о СЕХ- СВЭЖХ	Кисл ая форм а, %	19,6	19,6	22,9	27,5	22,1	27,6	46,9	19,5	19,3
	Базов ая форм а, %	66,5	66,0	63,7	59,2	62,9	57,2	39,5	66,5	66,6
	Осно вная форм а, %	13,9	14,4	13,4	13,3	15,0	15,2	13,6	14,0	14,0
Анализ форм с	Кисл ая	30,2	30,2	32,7	36,8	НТ	38,0	45,9	НТ	30,2

изменены зарядам и согласно iCIEF	форма, %									
	Базовая форма, %	57,3	55,8	53,5	49,2	НТ	47,8	40,4	НТ	57,4
	Основная форма, %	12,5	14,0	13,9	14,0	НТ	14,2	13,8	НТ	12,5
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,075	0,078	0,077	0,082	НТ	0,078	0,075	НТ	0,076

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 25

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в стеклянных пробирках после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3									
Наполняемый объем	2,5 мл									
Контейнер/средство укупорки	5 мл пробирки из боросиликатного стекла 1 типа с 13 мм пробками West S2-451 4432/50 GRY B2-40 с покрытием FluroTec®									
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)			Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)		
Исследуемый параметр	0	1	3	6	0,5	1	2	24	48	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	
рН	5,3	5,2	5,2	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,3	

% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	104	101	100	97	102	98	101	101
Анализ невидимых частиц путем НIAS (число/мл)	≥ 10 мкм	17	16	16	56	НТ	30	46	НТ	13
	≥ 25 мкм	1	0	0	2	НТ	1	1	НТ	0
Анализ дисперсных частиц путем МФI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	231	903	2053	2700	НТ	2919	1781	НТ	514
	≥ 10 мкм	31	25	13	61	НТ	48	38	НТ	16
	≥ 25 мкм	8	3	1	8	НТ	2	2	НТ	2
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	95,6	95,5	94,2	94,1	НТ	94,1	92,1	НТ	95,6
	LMW частицы, %	4,3	4,1	5,4	5,3	НТ	5,3	6,5	НТ	4,3
	HMW частицы, %	0,2	0,4	0,5	0,6	НТ	0,7	1,4	НТ	0,1
МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,2	94,5	94,0	93,4	НТ	93,6	92,2	НТ	94,7
	LMW частицы, %	2,4	2,0	2,4	3,0	НТ	2,7	3,5	НТ	1,9
	NGH C, %	1,8	1,7	1,8	1,7	НТ	1,8	1,7	НТ	1,7
Чистота	НМ	0,5	0,8	1,0	1,3	1,4	2,2	3,9	0,5	0,5

согласно ГП-СВЭЖХ	W, %									
	Нативная форма, %	99,2	98,9	98,7	98,4	98,0	96,9	95,4	99,2	99,1
	LMW, %	0,4	0,4	0,3	0,3	0,6	0,9	0,8	0,4	0,4
Анализ форм с измененными зарядами и согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,3	19,9	21,2	28,9	23,4	28,8	48,5	19,1	19,2
	Базовая форма, %	66,6	14,6	13,3	57,7	61,4	56,1	38,0	66,7	66,7
	Основная форма, %	14,1	19,9	21,2	13,4	15,1	15,2	13,5	14,2	14,1
Анализ форм с измененными зарядами и согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,4	30,9	33,5	38,0	НТ	38,7	46,2	НТ	30,4
	Базовая форма, %	56,4	55,4	51,8	46,6	НТ	45,1	38,4	НТ	57,1
	Основная форма, %	12,2	13,7	14,7	15,4	НТ	16,1	15,4	НТ	12,5
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,084	0,086	0,083	0,090	НТ	0,084	0,081	НТ	0,084

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в 1 мл шприцах gOmpi после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	1,05 мл								
Контейнер/средство укупорки	1 мл стеклянный шприц Nuova Ompi EZ-Fill с длинным корпусом, с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30								
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
pH	5,4	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	5,3		
% белка, выделенного путем ГП-СВЭЖХ	100	101	100	99	102	102	102		
Анализ невидимых частиц путем НIAS (число/мл)	≥ 10 мкм	283	357	582	1128	НТ	1225	НТ	
	≥ 25 мкм	1	0	1	3	НТ	6	НТ	
Анализ дисперсных частиц путем МФI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	12982	10541	7137	7018	НТ	5375	НТ	
	≥ 10 мкм	29	228	57	69	НТ	67	НТ	
	≥ 25 мкм	0	3	5	0	НТ	2	НТ	
МСЕ в невосстановленных условиях	Чистота, основной пик, %	97,0	96,8	96,7	96,7	НТ	97,4	НТ	
	LMW	2,9	2,9	3,2	3,2	НТ	2,2	НТ	

	частиц ы, %									
	HMW частиц ы, %	0,1	0,3	0,1	0,1	НТ	0,4	НТ		
МСЕ в восстана вл. условиях	Чистота, а, %	94,8	94,9	94,4	94,9	НТ	94,4	НТ		
	LMW частиц ы, %	2,3	1,8	2,2	2,1	НТ	2,2	НТ		
	NGHC, %	1,2	1,5	1,8	1,2	НТ	1,6	НТ		
Чистота согласно ГП- СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8		
	Нативн ая форма, %	99,3	99,3	99,2	99,1	99,0	99,0	98,9		
	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно СЕХ- СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,3	19,4	20,0	20,0	19,8	18,3	19,0		
	Базовая форма, %	67,9	68,4	68,8	68,6	68,5	70,9	69,8		
	Основн ая форма, %	11,8	12,2	11,3	11,4	11,7	10,8	11,1		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,2	31,0	31,3	30,2	НТ	31,9	НТ		
	Базовая форма, %	57,3	57,2	56,7	58,6	НТ	56,1	НТ		
	Основн ая форма, %	11,6	11,9	12,0	11,2	НТ	12,0	НТ		
Полисорбат 80, %, определенн при помощи САД		0,079	0,080	0,081	0,091	НТ	0,091	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 27

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 1 мл шприцах Omri послехранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	1,05 мл									
Контейнер/средство укупорки	1 мл стеклянный шприц Nuova Omri EZ-Fill с длинным корпусом, с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30									
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)			Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)		
Исследуемый параметр	0	1	3	6	0,5	1	2	24	48	
Исследование цвета и внешнего вида	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	Прой депо	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	
pH	5,4	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ	100	100	101	99	99	100	101	101	99	
Анализ невидимых частиц путем НIAS (число/мл)	≥ 10 мкм	283	613	814	975	НТ	1467	1584	НТ	911
	≥ 25 мкм	1	1	1	5	НТ	23	5	НТ	2
Анализ дисперсных частиц	От 2 до 10 мкм	12982	13554	12156	9523	НТ	15308	10205	НТ	15559
	≥ 10 мкм	29	253	74	69	НТ	376	79	НТ	357

путем МFI (частицы/мл)	мкм									
	≥ 25 мкм	0	1	0	8	НТ	7	7	НТ	0
МСЕ в невосст анавл. условия х	Чисто та, основ пой пик, %	97,0	96,5	96,1	95,1	НТ	94,5	92,3	НТ	96,7
	LMW части цы, %	2,9	3,2	3,5	4,1	НТ	4,5	6,6	НТ	3,0
	HMW части цы, %	0,1	0,4	0,4	0,8	НТ	1,0	1,1	НТ	0,3
МСЕ в восстан авл. условия х	Чисто та, %	94,8	94,2	94,7	94,4	НТ	93,7	91,0	НТ	95,0
	LMW части цы, %	2,3	2,7	2,3	2,6	НТ	3,3	5,1	НТ	1,9
	NGH С, %	1,2	1,4	1,1	1,6	НТ	1,4	2,3	НТ	1,2
Чистота согласн о ГП- СВЭЖХ	HMW , %	0,5	0,8	1,0	1,3	1,2	1,9	3,6	0,5	0,5
	Натив ная форма , %	99,3	99,0	98,8	98,4	98,2	97,4	95,8	99,2	99,2
	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,3	0,3
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о СЕХ- СВЭЖХ	Кисла я форма , %	20,3	20,3	23,9	28,6	26,1	32,0	54,5	20,2	19,9
	Базов ая форма , %	67,9	67,0	63,9	59,1	60,5	54,0	33,6	67,7	67,9
	Основ ная форма , %	11,8	12,7	12,2	12,3	13,4	13,9	11,9	12,1	12,2
Анализ форм с	Кисла я	31,2	31,4	33,1	41,2	НТ	39,8	57,6	НТ	30,3

изменены зарядам и согласно iCIEF	форма , %									
	Базовая форма , %	57,3	56,1	53,6	45,9	НТ	43,7	26,6	НТ	58,4
	Основная форма , %	11,6	12,5	13,4	13,0	НТ	16,5	15,7	НТ	11,4
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,079	0,081	0,081	0,089	НТ	0,080	0,080	НТ	0,080

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 28

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в 1 мл шприцах BD Neopak после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	1,05 мл									
Контейнер/средство укупорки	1 мл стеклянный шприц BD Neopak SCF с длинным корпусом, с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы BD260									
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)									
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено			
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
pH	5,4	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	5,3			

% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ		100	100	100	99	101	102	102		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	34	271	108	41	НТ	184	НТ		
	≥ 25 мкм	0	2	2	0	НТ	2	НТ		
Анализ дисперсных частиц путем МFI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	790	2673	3306	1096	НТ	2602	НТ		
	≥ 10 мкм	2	49	5	3	НТ	15	НТ		
	≥ 25 мкм	0	3	0	0	НТ	2	НТ		
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	96,9	97,0	96,7	96,5	НТ	97,4	НТ		
	LMW частицы, %	3,0	3,0	3,2	3,3	НТ	2,3	НТ		
	HMW частицы, %	0,2	0,1	0,2	0,2	НТ	0,4	НТ		
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	95,4	95,2	95,2	95,0	НТ	94,2	НТ		
	LMW частицы, %	1,7	1,9	1,7	1,9	НТ	2,2	НТ		
	NGHC, %	1,2	1,1	1,5	1,6	НТ	1,9	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8		
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,2	99,1	99,0	99,0	98,9		

	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,1	19,6	19,9	19,9	19,7	18,1	19,3		
	Базовая форма, %	68,1	68,1	68,6	68,6	68,5	71,1	69,6		
	Основная форма, %	11,8	12,3	11,5	11,5	11,8	10,9	11,1		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	30,8	30,8	30,7	30,6	НТ	32,2	НТ		
	Базовая форма, %	57,5	57,9	58,2	57,7	НТ	55,6	НТ		
	Основная форма, %	11,7	11,4	11,2	11,6	НТ	12,2	НТ		
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,082	0,081	0,082	0,091	НТ	0,091	НТ		
Относительная активность, % (биоанализ)		107	НТ	НТ	134	НТ	НД	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроницающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 29

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 1 мл шприцах BD Neopak после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3
Наполняемый объем	1,05 мл
Контейнер/сред	1 мл стеклянный шприц BD Neopak SCF с длинным корпусом, с

ство укупорки		тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы BD260								
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)				Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)	
Исследуемый параметр		0	1	3	6	0,5	1	2	24	48
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,00	0,00
рН		5,4	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,3	5,3
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ		100	100	100	98	99	100	100	100	99
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	34	132	140	179	НТ	359	458	НТ	404
	≥ 25 мкм	0	2	1	3	НТ	4	2	НТ	0
Анализ дисперсных частиц путем МФІ (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	790	3455	2674	2872	НТ	5749	6190	НТ	4523
	≥ 10 мкм	2	53	13	23	НТ	69	33	НТ	116
	≥ 25 мкм	0	5	2	3	НТ	0	0	НТ	0
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	96,9	96,4	96,0	95,3	НТ	94,6	92,5	НТ	97,0
	LMW частицы, %	3,0	3,3	3,6	4,3	НТ	4,4	6,2	НТ	3,0
	HM	0,2	0,3	0,4	0,5	НТ	1,0	1,3	НТ	0,1

	W части цы, %									
МСЕ в восстан авл. условия х	Чист ота, %	95,4	95,2	94,3	93,9	НТ	93,4	91,7	НТ	95,2
	LMW части цы, %	1,7	2,0	2,5	2,8	НТ	3,1	4,4	НТ	1,8
	NGH С, %	1,2	1,2	1,6	1,4	НТ	1,7	2,0	НТ	1,1
Чистота согласн о ГП- СВЭЖХ	НМ W, %	0,5	0,8	1,0	1,3	1,2	1,9	3,7	0,5	0,5
	Нати вная форм а, %	99,3	99,0	98,8	98,4	98,2	97,4	95,7	99,3	99,3
	LMW , %	0,3	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,3	0,3
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о СЕХ- СВЭЖХ	Кисл ая форм а, %	20,1	20,3	24,3	28,8	25,7	32,0	55,1	19,9	19,9
	Базов ая форм а, %	68,1	67,0	63,5	58,9	60,7	54,1	33,3	68,0	67,7
	Осно вная форм а, %	11,8	12,6	12,2	12,3	13,6	13,9	11,6	12,1	12,4
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о iCIEF	Кисл ая форм а, %	30,8	31,7	32,9	37,3	НТ	40,1	56,7	НТ	30,6
	Базов ая форм а, %	57,5	55,4	53,3	48,7	НТ	43,1	25,8	НТ	57,5
	Осно вная форм а, %	11,7	12,9	13,8	14,1	НТ	16,8	17,5	НТ	11,9
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,082	0,080	0,082	0,089	НТ	0,080	0,081	НТ	0,081

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; НМW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в 2,25 мл шприцах gOmpi после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	2,14 мл								
Контейнер/средство укупорки	2,25 мл стеклянный шприц Nuova Ompi EZ-Fill с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30								
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)								
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00		
pH	5,4	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ	100	100	100	98	100	103	102		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	3104	790	2428	3381	НТ	2406	НТ	
	≥ 25 мкм	2	1	11	35	НТ	15	НТ	
Анализ дисперсии	От 2 до 10 мкм	18565	22777	16440	24709	НТ	12492	НТ	

ых частиц путем MFI (частицы /мл)	≥ 10 мкм	146	325	107	156	НТ	107	НТ		
	≥ 25 мкм	0	1	0	3	НТ	3	НТ		
MCE в невосста навл. условиях	Чистота, основной пик, %	97,1	97,0	97,3	97,3	НТ	97,6	НТ		
	LMW частицы, %	2,9	2,9	2,6	2,6	НТ	2,1	НТ		
	HMW частицы, %	0,1	0,1	0,1	0,1	НТ	0,3	НТ		
MCE в восстана вл. условиях	Чистота, %	94,5	95,3	95,4	94,7	НТ	94,6	НТ		
	LMW частицы, %	2,1	2,1	1,5	1,9	НТ	1,9	НТ		
	NGHC, %	1,5	1,0	1,2	1,6	НТ	1,8	НТ		
Чистота согласно ГП- СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8		
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,2	99,1	99,0	99,0	99,0		
	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно СЕХ- СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,2	19,4	19,8	19,7	19,3	18,5	19,1		
	Базовая форма, %	68,0	68,4	68,8	68,9	69,0	70,7	69,8		
	Основная форма, %	11,9	12,2	11,4	11,4	11,7	10,9	11,1		
Анализ форм с измененн ыми зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,1	НТ	30,6	30,8	НТ	31,2	НТ		
	Базовая форма, %	57,3	НТ	58,3	57,4	НТ	56,8	НТ		
	Основная форма, %	11,6	НТ	11,1	11,8	НТ	12,0	НТ		
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,080	0,081	0,082	0,091	НТ	0,091	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 31

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 2,25 мл шприцах gOmpi после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3								
Наполняемый объем	2,14 мл								
Контейнер/средство укупорки	2,25 мл стеклянный шприц Nuova Ompi EZ-Fill с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы FM30								
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)			Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)	
Исследуемый параметр	0	1	3	6	0,5	1	2	24	48
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00
pH	5,4	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,3	5,2
% белка,	100	100	100	99	99	100	100	99	99

выделенного путем ОФ- СВЭЖХ										
Анализ невиди мых частиц путем НПАС (число/ мл)	≥ 10 мкм	3104	1045	1956	2270	НТ	2339	1362	НТ	3139
	≥ 25 мкм	2	1	2	11	НТ	0	1	НТ	11
Анализ дисперс ных частиц путем МФИ (частиц ы/мл)	От 2 до 10 мкм	18565	21342	12788	13835	НТ	13671	9727	НТ	28368
	≥ 10 мкм	146	394	120	79	НТ	1112	80	НТ	674
	≥ 25 мкм	0	0	7	3	НТ	8	2	НТ	0
МСЕ в невосст анавл. условия х	Чисто та, основ ной пик, %	97,1	96,6	96,6	95,6	НТ	94,7	92,8	НТ	97,2
	LMW части цы, %	2,9	3,2	3,1	3,8	НТ	4,4	6,0	НТ	2,7
	HMW части цы, %	0,1	0,2	0,4	0,6	НТ	0,9	1,2	НТ	0,1
МСЕ в восстан авл. условия х	Чисто та, %	94,5	95,1	94,8	94,8	НТ	93,4	91,8	НТ	94,8
	LMW части цы, %	2,1	1,9	1,8	2,3	НТ	3,3	4,9	НТ	2,1
	NGH С, %	1,5	1,1	1,8	1,3	НТ	1,6	1,4	НТ	1,4
Чистота согласн о ГП- СВЭЖХ	HMW , %	0,5	0,8	1,0	1,3	1,2	1,9	3,7	0,5	0,5
	Натив ная форма , %	99,3	99,0	98,8	98,4	98,2	97,4	95,7	99,3	99,3
	LMW, , %	0,3	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,3	0,3

	%									
Анализ форм с измененными зарядами и согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,2	20,8	23,9	28,7	25,8	32,1	54,7	20,2	19,8
	Базовая форма, %	68,0	66,4	64,0	59,0	60,6	54,3	33,6	67,8	67,9
	Основная форма, %	11,9	12,8	12,1	12,3	13,6	13,6	11,7	12,0	12,4
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,1	31,1	37,0	37,6	НТ	40,3	57,4	НТ	30,5
	Базовая форма, %	57,3	56,0	50,9	48,1	НТ	44,5	26,8	НТ	57,5
	Основная форма, %	11,6	12,9	12,1	14,2	НТ	15,3	15,8	НТ	12,0
Полисорбат 80, %, определенный при помощи САД		0,080	0,081	0,082	0,090	НТ	0,080	0,081	НТ	0,080

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроницающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 32

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 2,25 мл шприцах BD Neopak после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3
Наполняемый объем	2,14 мл

Контейнер/средство укупорки		2,25 мл стеклянный шприц BD Неорак SCF с длинным корпусом, с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы BD260								
		Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)								
Исследуемый параметр		0	1	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида		Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено		
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00		
рН		5,4	5,3	5,3	5,2	5,2	5,2	5,3		
% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ		100	101	100	99	100	102	103		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	296	363	513	560	НТ	573	НТ		
	≥ 25 мкм	0	1	1	6	НТ	5	НТ		
Анализ дисперсных частиц путем МFI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	3562	14700	6832	12464	НТ	6453	НТ		
	≥ 10 мкм	25	176	18	20	НТ	41	НТ		
	≥ 25 мкм	2	1	2	2	НТ	5	НТ		
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота * основный пик, %	97,8	97,0	97,5	97,2	НТ	97,3	НТ		
	LMW частицы, %	2,2	2,9	2,3	2,5	НТ	2,3	НТ		
	HMW частицы, %	0,1	0,1	0,2	0,3	НТ	0,4	НТ		
МСЕ в восстановлении	Чистота, %	94,9	95,0	94,1	94,4	НТ	94,8	НТ		

в. условиях	LMW частицы, %	1,7	2,0	2,2	2,0	НТ	2,0	НТ		
	NGHC, %	1,6	1,4	2,0	1,7	НТ	1,6	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8		
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,2	99,1	99,1	99,0	98,9		
	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,2	19,9	19,9	19,8	19,2	18,2	19,3		
	Базовая форма, %	67,9	67,9	68,8	68,8	69,1	70,9	69,9		
	Основная форма, %	12,0	12,2	11,3	11,4	11,7	10,9	10,9		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iCIEF	Кислая форма, %	31,2	30,7	30,4	30,6	НТ	32,5	НТ		
	Базовая форма, %	57,1	57,7	58,3	58,1	НТ	55,1	НТ		
	Основная форма, %	11,7	11,6	11,3	11,3	НТ	12,4	НТ		
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD	0,80	0,081	0,082	0,091	НТ	0,091	НТ			
Относительная активность, % (биоанализ)	99	НТ	НТ	128	НТ	НД	НТ			

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 2,25 мл шприцах BD Neorак после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, рН 5,3									
Наполняемый объем	2,14 мл									
Контейнер/средство укупорки	2,25 мл стеклянный шприц BD Neorак SCF с длинным корпусом, с тонкостенной иглой калибра 27G и защитным колпачком для иглы BD260									
		Хранение при 25°C/60% отн.вл. (месяцы)			Хранение при 40°C/75% отн.вл. (месяцы)			Орбитальный шейкер (ч)		
Исследуемый параметр	0	1	3	6	0,5	1	2	24	48	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,00	0,00	
рН	5,4	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,3	5,3	
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ	100	100	100	100	99	100	101	100	99	
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	296	479	698	357	НТ	468	609	НТ	642
	≥ 25 мкм	0	0	1	2	НТ	1	1	НТ	1
Анализ дисперсных частиц путем МФІ (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	3562	11550	7486	6464	НТ	12808	9128	НТ	13532
	≥ 10 мкм	25	154	38	36	НТ	179	48	НТ	243
	≥ 25 мкм	2	1	2	5	НТ	5	0	НТ	3

МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	97,8	96,9	96,5	95,9	НТ	95,4	93,2	НТ	97,2
	LMW частицы, %	2,2	3,0	3,2	3,6	НТ	4,1	5,5	НТ	2,7
	НМ W частицы, %	0,1	0,2	0,3	0,5	НТ	0,5	1,3	НТ	0,1
МСЕ в восстановительных условиях	Чистота, %	94,9	94,7	94,2	93,9	НТ	93,7	92,0	НТ	94,9
	LMW частицы, %	1,7	2,0	2,2	2,5	НТ	2,8	4,3	НТ	1,8
	NGH C, %	1,6	1,5	1,8	2,0	НТ	1,8	2,1	НТ	1,7
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	НМ W, %	0,5	0,8	1,0	1,3	1,2	1,9	3,6	0,5	0,5
	Нативная форма, %	99,3	99,0	98,8	98,4	98,2	97,5	95,8	99,3	99,3
	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,3	0,2
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	20,2	19,8	23,9	28,6	26,0	31,8	54,9	19,9	19,9
	Базовая форма, %	67,9	67,7	64,0	59,1	60,3	54,5	33,9	68,2	67,8
	Основная форма, %	12,0	12,5	12,2	12,3	13,7	13,8	11,3	12,0	12,2
Анализ	Кисл	31,2	31,7	33,6	38,0	НТ	40,1	56,4	НТ	30,7

форм с измененными зарядами и согласно iCIEF	ая форма, %									
	Базовая форма, %	57,1	55,3	52,7	47,9	НТ	43,1	26,4	НТ	57,9
	Основная форма, %	11,7	13,0	13,7	14,1	НТ	16,9	17,2	НТ	11,5
Полисорбат 80, %, определенный при помощи CAD		0,80	0,081	0,082	0,090	НТ	0,080	0,081	НТ	0,081

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 34

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 1 мл шприцах SiOPlasma после хранения при 2-8°C

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 мМ ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 мМ гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	1,05 мл									
Контейнер/средство укупорки	1 мл шприц SiOPlasma с тонкостенной иглой 27 калибра									
	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)									
Исследуемый параметр	0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено			
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00			
pH	5,4	5,3	5,3	5,3	5,2	5,2	5,2			

% белка, выделенного путем SEC-СВЭЖХ		100	100	102	99	101	103	102		
Анализ невидимых частиц путем НІАС (число/мл)	≥ 10 мкм	16	14	25	18	НТ	24	НТ		
	≥ 25 мкм	0	1	1	2	НТ	2	НТ		
Анализ дисперсных частиц путем МFI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	241	333	295	334	НТ	338	НТ		
	≥ 10 мкм	7	23	23	23	НТ	23	НТ		
	≥ 25 мкм	2	5	0	2	НТ	5	НТ		
МСЕ в невосстановл. условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	97,6	97,4	97,3	НТ	97,7	НТ		
	LMW частицы, %	2,5	2,3	2,5	2,6	НТ	2,0	НТ		
	HMW частицы, %	0,1	0,1	0,1	0,1	НТ	0,3	НТ		
МСЕ в восстановл. условиях	Чистота, %	95,7	95,1	94,7	94,5	НТ	94,1	НТ		
	LMW частицы, %	1,5	1,9	2,1	2,1	НТ	2,3	НТ		
	NGHC, %	1,0	1,3	1,4	1,7	НТ	1,8	НТ		
Чистота согласно ГП-СВЭЖХ	HMW, %	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8		
	Нативная форма, %	99,3	99,3	99,2	99,1	99,1	99,0	98,9		

	LMW, %	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3		
Анализ форм с измененными зарядами согласно СЕХ-СВЭЖХ	Кислая форма, %	19,9	19,7	19,7	19,8	19,3	18,2	19,3		
	Базовая форма, %	68,1	68,1	68,8	68,7	69,0	70,9	69,6		
	Основная форма, %	11,9	12,2	11,5	11,5	11,7	10,9	11,1		
Анализ форм с измененными зарядами согласно iСIEF	Кислая форма, %	31,2	30,7	30,4	30,6	НТ	31,5	НТ		
	Базовая форма, %	57,1	57,7	58,3	58,1	НТ	56,7	НТ		
	Основная форма, %	11,7	11,6	11,3	11,3	НТ	11,9	НТ		
Полисорбат 80, %, определенный при помощи САД		0,081	0,081	0,081	0,091	НТ	0,092	НТ		

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; HMW=высокомолекулярный; iСIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; MCE-SDS=капиллярный электрофорез на микроципах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Таблица 35

Исследование стабильности 150 мг/мл лекарственного продукта mAb1 в 1 мл шприцах SiOPlasma после хранения в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях, и при перемешивании

Состав	150 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3			
Наполняемый объем	1,05 мл			
Контейнер/средство укупорки	1 мл шприц SiOPlasma с тонкостенной иглой 27 калибра			
		Хранение при 25°C/60% отн.вл.	Хранение при 40°C/75% отн.вл.	Орбитальный шейкер (ч)

Исследуемый параметр	0	(месяцы)			(месяцы)			24	48	
		1	3	6	0,5	1	2			
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	
pH	5,4	5,2	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,3	5,3	
% белка, выделенного путем ОФ-СВЭЖХ	100	100	101	99	101	101	101	100	99	
Анализ невидимых частиц путем НIAS (число/мл)	≥ 10 мкм	16	8	11	19	НТ	14	32	НТ	21
	≥ 25 мкм	0	0	0	1	НТ	0	1	НТ	0
Анализ дисперсных частиц путем МФI (частицы/мл)	От 2 до 10 мкм	241	437	774	11	НТ	509	495	НТ	518
	≥ 10 мкм	7	31	457	23	НТ	62	26	НТ	8
	≥ 25 мкм	2	3	774	11	НТ	7	2	НТ	0
МСЕ в невосстановительных условиях	Чистота, основной пик, %	97,4	97,0	96,6	95,6	НТ	94,7	93,1	НТ	97,2
	LMW частицы, %	2,5	2,7	3,0	3,7	НТ	4,2	5,4	НТ	2,7
	НМW частицы, %	0,1	0,3	0,5	0,7	НТ	1,1	1,5	НТ	0,1

МСЕ в восстан авл. условия х	Чист ота, %	95,7	94,5	94,9	94,1	НТ	93,6	92,7	НТ	95,6
	LMW части цы, %	1,5	2,0	2,0	2,2	НТ	3,0	4,2	НТ	1,7
	NGH С, %	1,0	1,7	1,5	1,7	НТ	1,6	1,5	НТ	1,0
Чистота согласн о ГП- СВЭЖХ	НМ W, %	0,5	0,8	1,0	1,3	1,2	1,9	3,8	0,5	0,5
	Нати вная форм а, %	99,3	99,0	98,8	98,4	98,2	97,4	95,6	99,2	99,3
	LMW , %	0,3	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,3	0,3
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о СЕХ- СВЭЖХ	Кисл ая форм а, %	19,9	21,0	24,1	63,6	26,0	32,0	54,7	20,0	19,8
	Базов ая форм а, %	68,1	66,2	28,7	59,1	60,7	54,0	33,5	67,9	67,8
	Осно вная форм а, %	11,9	12,7	24,1	63,6	13,3	14,0	11,8	12,0	12,4
Анализ форм с изменен ными зарядам и согласн о iCIEF	Кисл ая форм а, %	31,2	31,7	33,6	38,0	НТ	40,1	56,4	НТ	30,7
	Базов ая форм а, %	57,1	55,3	52,7	47,9	НТ	43,1	26,4	НТ	57,9
	Осно вная форм а, %	11,7	13,0	13,7	14,1	НТ	16,9	17,2	НТ	11,5
Полисорбат 80, %, определенный при помощи		0,081	0,081	0,082	0,091	НТ	0,081	0,082	НТ	0,081
CAD										

СЕХ=катионообмен; DS=лекарственное вещество; FDG=группа по разработке состава; NMW=высокомолекулярный; iCIEF=визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW=низкомолекулярный; МСЕ-SDS=капиллярный электрофорез на микрочипах в присутствии додецилсульфата натрия; MFI=визуализация микропотока; НТ=не требуется; ОП=оптическая плотность; отн.вл. = относительная влажность; ОФ=обращенная фаза; ГП=гельпроницающая хроматография; СВЭЖХ=сверхэффективная жидкостная хроматография

Исследование стабильности 75 мг/мл лекарственного продукта mAb1
в стеклянных пробирках после хранения при 2-8°C

Состав	75 мг/мл mAb1, 10 mM ацетат, 5% (масс./об.) сахарозы, 70 mM гидрохлорид L-аргинина, 0,08% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,3									
Наполняемый объем	2,5 мл									
Контейнер/средство укупорки	Пробирки из боросиликатного стекла ISO 6R 1 типа с 20 мм пробками West WPS-1343 4023/50 B2-40 с покрытием FluroTec®									
Исследуемый параметр	Продолжительность хранения при 2-8°C (месяцы)									
	0	1	2	3	6	9	12	18	24	36
Исследование цвета и внешнего вида	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено	Пройдено			
Мутность (увеличение ОП при 405 нм)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01			
pH	5,3	5,3	5,3	5,3	5,2	5,3	5,3			
Анализ невидимых частиц путем НIAS (число/мл)	≥ 10 мкм	4	7	6	7	3	НТ	3		
	≥ 25 мкм	0	1	1	2	1	НТ	0		
Анализ невидимых частиц путем МFI (число/мл)	От 2 до 10 мкм	238	373	398	578	677	НТ	776		
	≥ 10 мкм	7	13	10	7	21	НТ	21		
	≥ 25 мкм	2	0	2	2	3	НТ	3		

мл)	мкм										
% белка, выделенного путем СВЭЖХ	ГП-	100	102	102	100	101	100	100			
МСЕ в невосста танавл. услови ях	Чис тота , осно вной пик, %	97,5	97,3	97,2	97,2	97,3	НТ	97,4			
	LM W част ицы, %	2,5	2,7	2,6	2,6	2,6	НТ	2,3			
	HM W част ицы, %	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	НТ	0,3			
МСЕ в восста навл. услови ях	Чис тота , %	94,4	93,7	94,3	94,6	94,3	НТ	94,1			
	LM W част ицы, %	1,8	2,0	2,0	1,9	2,1	НТ	2,4			
	NG НС, %	2,0	1,9	1,9	1,9	1,9	НТ	1,9			
Чистот а соглас но ГП- СВЭЖ Х	HM W част ицы, %	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6			
	Чис тота , осно вной пик, %	99,3	99,3	99,3	99,3	99,2	99,1	99,2			

	LMW част ицы, %	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3			
Анализ форм с измене нными заряда ми соглас но СЕХ- СВЭЖ Х	Обл асть 1, %	20,9	20,8	21,2	20,9	20,7	19,6	19,6			
	Обл асть 2, %	69,6	69,6	69,2	69,5	69,1	71,5	70,8			
	Обл асть 3, %	9,5	9,6	9,7	9,7	10,2	8,9	9,6			
Анализ форм с измене нными заряда ми соглас но iСIEF	Обл асть 1, %	35,6	35,4	34,6	34,9	33,7	НТ	33,2			
	Обл асть 2, %	55,3	55,5	56,3	56,4	56,4	НТ	56,6			
	Обл асть 3, %	9,2	9,2	9,1	8,8	9,9	НТ	10,3			
Относительна я активность, % (биоанализ)		58	НТ	НТ	НТ	63	НТ	НД			

СЕХ, катионообмен; DS, лекарственное вещество; FDG, группа по разработке состава; HMW, высокомолекулярный; iСIEF, визуализация путем капиллярного изоэлектрического фокусирования; LMW, низкомолекулярный; MFI, визуализация микропотока; мономер, интактное анти тело; НД, нет данных; НТ, не требуется; ОП, оптическая плотность; ОФ, обращенная фаза; ГП, гельпроникающая хроматография; СВЭЖХ, сверхэффективная жидкостная хроматография

Результаты исследований долгосрочной стабильности при хранении, стабильности в условиях ускоренного состаривания и стресс-условиях указывают на то, что составы mAb1 были стабильными во время получения (получение состава, наполнение/окончательная обработка и нанесение этикетки) и могли выдерживать кратковременное хранение при комнатной температуре без нарушения физической или химической стабильности.

Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе. Напротив, разные модификации изобретения, помимо тех, что описаны в настоящем документе, станут очевидны специалистам в данной области техники после изучения приведенного выше описания. Предполагается, что указанные модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(i) анти тело человека, которое специфически связывается с интерлейкином-33 человека (hIL-33) в концентрации от 1 до 200 мг/мл, причем анти тело содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;

(ii) от 5 до 15 мМ ацетата;

(iii) от 60 до 80 мМ гидрохлорида аргинина;

(iv) от 3 до 7% мас./об. сахарозы; и

(v) от 0,06 до 0,1% мас./об. полисорбата 80,

причем состав имеет рН от 5 до 5,6.

2. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.1, в котором анти тело присутствует в концентрации от 15 до 150 мг/мл.

3. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.1, содержащий: (i) от 15±1,5 мг/мл до

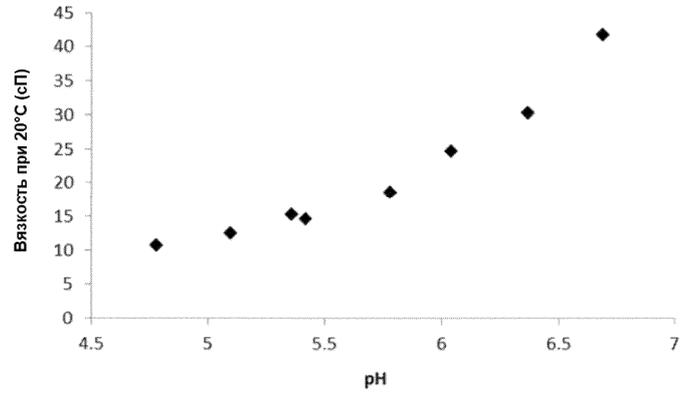
150±15 мг/мл антитела; (ii) 10±2 mM ацетата; (iii) 70±14 mM гидрохлорида аргинина; (iv) 5±1% мас./об. сахарозы; (v) 0,08±0,016% мас./об. полисорбата 80, причем состав имеет рН от 5,1 до 5,5.

4. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.3, содержащий 15±1,5 мг/мл антитела.
5. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.3, содержащий 75±5 мг/мл антитела.
6. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.3, содержащий 150±15 мг/мл антитела.
7. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-6, в котором антитело имеет константную область тяжелой цепи IgG человека.
8. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.7, в котором константная область тяжелой цепи относится к изотипу IgG1 или изотипу IgG4.
9. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п.7, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.
10. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-9, в котором:
 - (a) по меньшей мере 90% нативной формы антитела восстанавливается после двух месяцев хранения при 5°C, по меньшей мере 95% нативной формы антитела восстанавливается после двух месяцев хранения при 5°C или по меньшей мере 99% нативной формы антитела восстанавливается после двух месяцев хранения при 5°C, при определении с помощью SE-UPLC;
 - (b) по меньшей мере 95% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при -20°C, по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при -20°C или по меньшей мере 99% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при -20°C, при определении с помощью SE-UPLC;
 - (c) по меньшей мере 95% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при 2-8°C, по меньшей мере 97,5% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при 2-8°C или по меньшей мере 99% нативной формы антитела восстанавливается после девяти месяцев хранения при 2-8°C, при определении с помощью SE-UPLC;
 - (d) состав содержит не более 2 % высокомолекулярных соединений (ВМ) после двух месяцев хранения при 5°C, не более 1% ВМ после двух месяцев хранения при 5°C или не более 0,6% ВМ после двух месяцев хранения при 5°C, при определении с помощью SE-UPLC;
 - (e) состав содержит не более 2 % высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при -20°C, не более 1 % высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при -20°C или не более 0,5% высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при -20°C, при определении с помощью SE-UPLC; и/или
 - (f) состав содержит не более 2% высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при 2-8°C, не более 1% высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при 2-8°C или не более 0,7% высокомолекулярных соединений после девяти месяцев хранения при 2-8°C, при определении с помощью SE-UPLC.
11. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-10, где состав имеет вязкость менее 15 сП.
12. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11, содержащийся в:
 - (a) стеклянном флаконе;
 - (b) шприце;
 - (c) шприце, содержащем плунжер с фторуглеродным покрытием;
 - (d) шприце с низким содержанием вольфрама;
 - (e) предварительно заполненном шприце;
 - (f) предварительно заполненном шприце с несъемной иглой; или
 - (g) устройстве большого объема или устройстве для инъекции боллуса.
13. Ручка или автоинъектор, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11.
14. Устройство доставки по п.13, представляющее собой одноразовое устройство доставки в виде шприц-ручки или устройство доставки в виде шприц-ручки для многократного применения.
15. Контейнер для хранения фармацевтического состава, причем контейнер содержит стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11.
16. Набор для хранения фармацевтического состава и предоставления инструкций по применению, где набор включает (i) контейнер, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11, и (ii) этикетку с информацией по применению фармацевтического состава.
17. Набор по п.16, в котором на этикетке указано подкожное введение фармацевтического состава или на этикетке указано внутривенное введение фармацевтического состава.
18. Стандартная лекарственная форма, содержащая стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11, в которой антитело к IL-33 присутствует в количестве от 1 до 500 мг.
19. Стандартная лекарственная форма по п.18, в которой антитело к IL-33 присутствует в количестве 150 мг или в количестве 300 мг.

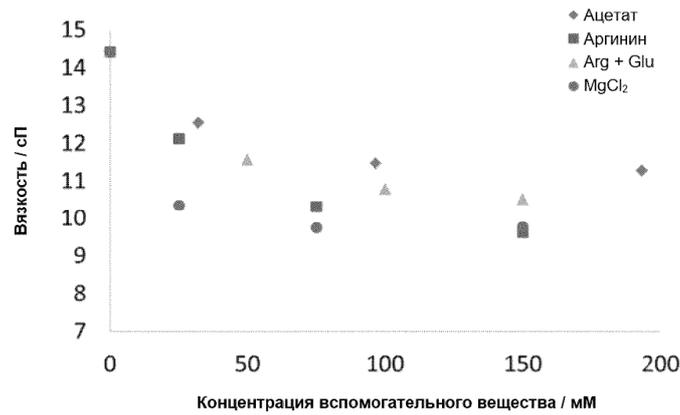
20. Стандартная лекарственная форма по п.18 или 19, в которой состав содержится в шприце или предварительно заполненном шприце.

21. Устройство для доставки с защитной системой, содержащее стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11.

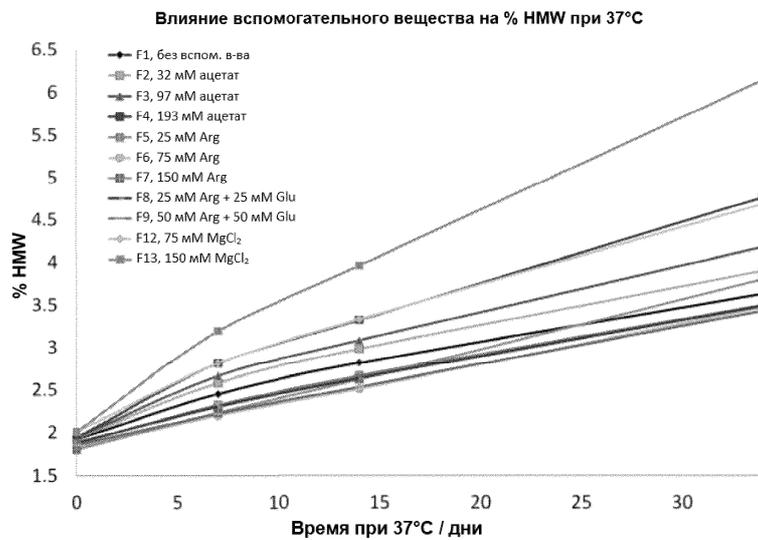
22. Устройство для доставки с защитной системой по п.21, включающее защитный чехол, выполненный с возможностью ручного выдвигания, или включающее защитный чехол, выполненный с возможностью автоматического выдвигания после инъекции стабильного жидкого фармацевтического состава.



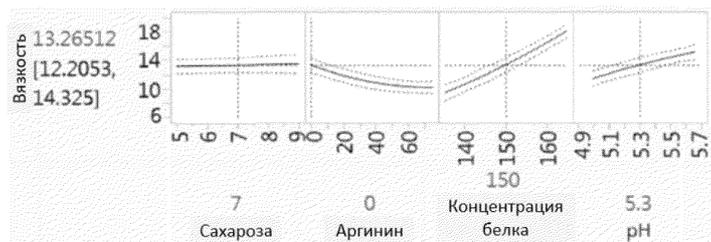
Фиг. 1



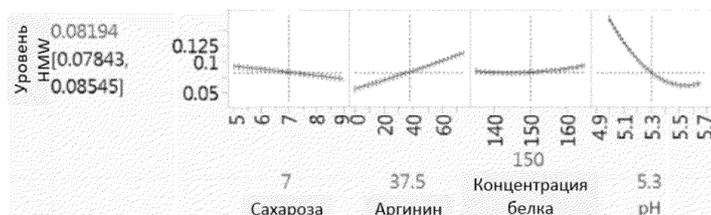
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В

