

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046554**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.03.26

(21) Номер заявки

202293154

(22) Дата подачи заявки

2021.05.10

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)*C07K 16/24* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)*A61P 13/12* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)(54) **СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К IL-33**

(31) 20200100239

(32) 2020.05.11

(33) GR

(43) 2023.02.22

(86) PCT/EP2021/062310

(87) WO 2021/228760 2021.11.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:

**Экизоглу София, Ахмед Махаммад Саид Мастафа (GB), Эсфандиари Реза, Парупуди Арун (US)**

(74) Представитель:

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

(56) WO-A1-2016156440

WO-A1-2020054871

NAOTO INOUE ET AL.: "Specific Decrease in Solution Viscosity of Antibodies by Arginine for Therapeutic Formulations", *MOLECULAR PHARMACEUTICS*, vol. 11, no. 6, 2 June 2014 (2014-06-02), pages 1889-1896, XP055134481, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp5000218, the whole document

FUKUDA MASAKAZU ET AL.: "Quantitative Correlation between Viscosity of

Concentrated MAb Solutions and Particle Size Parameters Obtained from Small-Angle X-ray Scattering", *PHARMACEUTICAL RESEARCH*, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 32, no. 12, 16 June 2015 (2015-06-16), pages 3803-3812, XP035579859, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1007/S11095-015-1739-6 [retrieved on 2015-06-16], the whole document

PRISCILLA KHEDDO ET AL.: "Characterizing monoclonal antibody formulations in arginine glutamate solutions using 1 H NMR spectroscopy", *MABS*, vol. 8, no. 7, 2 September 2016 (2016-09-02), pages 1245-1258, XP055643123, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2016.1214786, the whole document

ARORA JAYANT ET AL.: "Charge-mediated Fab-Fc interactions in an IgG1 antibody induce reversible self-association, cluster formation, and elevated viscosity", *MABS*, vol. 8, no. 8, 16 November 2016 (2016-11-16), pages 1561-1574, XP055822964, US ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2016.1222342, the whole document

AMEYA U. BORWANKAR ET AL.: "Viscosity Reduction of a Concentrated Monoclonal Antibody with Arginine.HCl and Arginine.Glutamate", *INDUSTRIAL & ENGINEERING CHEMISTRY RESEARCH*, vol. 55, no. 43, 2 November 2016 (2016-11-02), pages 11225-11234, XP055485891, ISSN: 0888-5885, DOI: 10.1021/acs.iecr.6b02042, the whole document

(57) Изобретение направлено на композиции, содержащие антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, поверхностно-активное вещество, аргинин и буфер. Также раскрыты способы получения композиций и способы лечения заболевания у субъекта.

**B1****046554****046554 B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с заявкой на патент Греции с номером 20200100239, поданной 11 мая 2020 года. Содержание данной заявки включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### **Область техники**

Настоящее изобретение относится к антителам к IL-33, включая высококонцентрированные водные составы на основе 33640087-7В и его биоаналогов.

#### **Предпосылки изобретения**

33640087-7В представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе человеческого иммуноглобулина (Ig) подкласса G1, которое связывается с интерлейкином человека (IL)-33, предотвращает связывание IL-33 с его рецептором ST2 и подавляет его преобразование в связанную дисульфидными связями форму (DSB) IL 33. 33640087-7В имеет терапевтический потенциал при многочисленных заболеваниях и в настоящее время осуществляется его разработка для лечения характеризующихся от умеренной до тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких (COPD), астмы и атопического дерматита (AD); а также диабетической болезни почек (DKD).

В будущем предполагается введение 33\_640087-7В путем подкожной инъекции. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

#### **Краткое описание изобретения**

Завершена фаза 1 клинического исследования 33640087-7В (исследование D9180C00001). Исследование D9180C00001 являлось рандомизированным плацебо-контролируемым проводимым в слепом режиме (для исследователей и участников предусматривался слепой режим; для спонсора слепой режим не предусматривался) клиническим исследованием, предусматривающим впервые осуществляемое включение в исследование людей, которое проводили с включением 88 участников (часть I: однократная возрастающая доза (SAD) для 56 здоровых добровольцев с легкой формой атопии в анамнезе; часть II: многократная возрастающая доза (MAD) для 24 участников с легкой формой хронической обструктивной болезни легких; часть III: однократная доза для 8 здоровых добровольцев из Японии) для оценки безопасности, переносимости, PK и иммуногенности 33\_640087-7В. 33\_640087-7В было признано в целом безопасным и хорошо переносимым, и при этом не возникало каких-либо проблем с безопасностью после введения вплоть до 300 мг 33640087-7В внутривенно (IV) в частях I и III исследования. В части 2 исследования пациенты с COPD получали 3 дозы 33640087-7В подкожно с 14-дневным интервалом.

Для фазы 1 клинического исследования 33640087-7В поставлялось во флаконе в виде стерильного лиофилизированного порошка от белого до грязно-белого цвета. Каждый флакон содержал активный ингредиент, представляющий собой 33\_640087-7В, в номинальном количестве, составляющем 50 мг, предназначенный для IV или SC введения. При восстановлении с использованием 1,2 мл стерильной воды для инъекций раствор содержал 33\_640087-7В в концентрации 50 мг/мл, находящееся в 20 mM L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина, 80 mM гидрохлорида L-аргинина, 120 mM сахарозы, 0,02% (вес/об.) полисорбата 80, pH 6,0.

Прогнозируемая эффективная доза 33\_640087-7В может достигать 300 мг (или более) при определенных состояниях. Составы с низкой концентрацией, таким образом, могут стать преградой для подкожного введения, особенно для применения при хронических состояниях. Было бы нереалистично ожидать, что в случае пациентов, страдающих хроническими нарушениями, будет регулярно осуществляться введение 6 мл или большего количества лекарственного средства подкожно для получения терапевтической дозы.

Таким образом, существует потребность в увеличении концентрации 33\_640087-7В в лекарственных составах, в частности для подкожного введения.

Однако увеличение концентрации белка в лекарственных составах может вызвать проблемы со стабильностью, например, агрегацию белка, приводящую к образованию высокомолекулярных фракций (HMWS). HMWS, в частности те, которые сохраняют большую часть нативной конфигурации антитела, могут иметь особенно важное значение в случае некоторых белковых составов. Растворимые фракции более высокого порядка могут образовываться в результате обратимой самоассоциации (RSA), индуцированной высокой концентрацией белка. Агрегация также может потенциально влиять на подкожную биодоступность и фармакокинетику терапевтического белка. Кроме того, образование растворимых фракций более высокого порядка при высоких концентрациях может увеличить вязкость раствора, затрудняя доставку лекарственного продукта, особенно из устройств с высоким противодавлением, таких как предварительно заполненные шприцы.

В данном документе предусмотрен улучшенный состав для антител к IL-33, характеризующийся низкой вязкостью и сниженными показателями характеристик обратимой самоассоциации, но при этом содержащий высокую концентрацию антитела.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 mM аргинина и буфер, где антитело к IL-33 содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий VHCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3; и переменный домен тяжелой цепи,

содержащий VLCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 7. В некоторых случаях композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина и буфер, где антитело к IL-33 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий VHCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий VLCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 7. В некоторых случаях композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

В некоторых случаях композиция представляет собой жидкость. В некоторых случаях композиция характеризуется сниженным уровнем вязкости по сравнению с композицией, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33, 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы и 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0. В некоторых случаях композиция характеризуется тем, что антитело к IL-33 характеризуется сниженным уровнем обратимой самоассоциации по сравнению с уровнем обратимой самоассоциации антитела к IL-33 в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы и 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию антитела к IL-33.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую 33\_640087-7B в концентрации от приблизительно 130 до приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой  $\text{pH } 5,5 \pm 0,5$ .

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 130 до приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой  $\text{pH } 5,5 \pm 0,5$ .

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает готовое изделие, содержащее композицию, раскрытую в данном документе, например, содержащее от 0,5 до приблизительно 5 мл (например, от 1 до приблизительно 3 мл) композиции.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает флакон, содержащий композицию, раскрытую в данном документе, например, содержащий от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мл (например, от 1 до приблизительно 3 мл) композиции.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения IL-33-опосредованного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, раскрытой в данном документе.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина, необязательно поверхностно-активное вещество и буфер. Способ включает стадии (i) объединения первого раствора, содержащего антитело в первой концентрации и буфер, с аргинином с получением раствора, содержащего антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 110 до приблизительно 200 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина и буфер; и необязательно (ii) добавления поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) поверхностно-активного вещества.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина, необязательно поверхностно-активное вещество и буфер. Способ включает стадии (i) объединения первого раствора, содержащего антитело в первой концентрации и буфер, с аргинином с получением раствора, содержащего антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 110 до приблизительно 200 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина и буфер; и необязательно (ii) добавления поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,02% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) поверхностно-активного вещества.

#### **Краткое описание графических материалов**

Варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны в качестве примера со ссылкой на следующие графические материалы, на которых

на фиг. 1 показана стабильность в соответствии с %-ным распределением для растворимых фракций более высокого порядка в композиции на основе 33640087-7B по настоящему изобретению при хранении при температуре от 2 до 8°C на протяжении периода продолжительностью 6 месяцев;

на фиг. 2 показана долгосрочная стабильность 33640087-7B в композиции по настоящему изобретению, измеренная как функция образования нерастворимых агрегатов с течением времени (месяцы - мес).

Уровни агрегации измеряли во время хранения в стеклянных флаконах и предварительно заполненных шприцах (PFS). Композиции хранили при температуре от 2 до 8°C;

на фиг. 3 показана стабильность 33640087-7В в композиции по настоящему изобретению, измеренная как функция образования нерастворимых агрегатов с течением времени (месяцы - мес). Уровни агрегации измеряли во время хранения в стеклянных флаконах и предварительно заполненном шприце (PFS). Композиции хранили при температуре 25°C;

на фиг. 4 показана стабильность 33640087-7В в композиции по настоящему изобретению, измеренная как функция образования нерастворимых агрегатов с течением времени (месяцы - мес). Уровни агрегации измеряли во время хранения в стеклянных флаконах и предварительно заполненном шприце (PFS). Композиции хранили при температуре 40°C;

на фиг. 5 показано влияние аргинина и температуры на вязкость состава;

на фиг. 6 показано влияние концентрации 33-640087\_7В, аргинина и температуры на вязкость состава. Вязкость (Ср) измеряли при каждой концентрации 33-640087\_7В при каждой концентрации аргинина при 5°C, 18°C, 25°C и 30°C.

### Подробное описание

#### Определения

Следует понимать, что конкретные варианты реализации, показанные и описанные в данном документе, являются примерами, и не предполагается, что они в иных обстоятельствах каким-либо образом ограничивают объем применения.

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

Используемые в данном описании формы единственного числа, в частности, охватывают также формы множественного числа для терминов, к которым они относятся, если содержание явно не указывает иное.

Термин "приблизительно" или "примерно" означает допустимую погрешность для конкретной величины, определенную специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, каким образом величина измеряется или определяется. В определенных вариантах осуществления термин "приблизительно" или "примерно" означают значение в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления изобретения термин "приблизительно" или "примерно" означает нахождение в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона. В каждом случае, когда термин "приблизительно" или "примерно" предшествует первому числовому значению в серии из двух или более числовых значений, подразумевается, что термин "приблизительно" или "примерно" относится к каждому из числовых значений в этой серии.

Практическое осуществление раскрытого в данном документе способа и отдельных его стадий может выполняться вручную и/или посредством или автоматизации, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя способы были описаны со ссылкой на конкретные примеры, специалист в данной области техники легко поймет, что могут быть использованы другие способы выполнения действий, связанных со способами. Например, порядок следования различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не описано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий могут быть объединены, исключены или дополнительно разделены на дополнительные стадии.

Предусматривается, что композиции и способы включают варианты осуществления, предусматривающие любую комбинацию одного или нескольких из дополнительных необязательных элементов, признаков и стадий, описанных ниже (включая те, которые показаны на фигурах), если не указано иное.

Если не определено иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Следующие литературные источники, которые предоставляют специалисту в данной области техники общие определения многих терминов, используемых в настоящем изобретении, включают без ограничения: Singleton et al., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* (2d Ed. 1994); *THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY* (Walker Ed., 1988); *THE GLOSSARY OF GENETICS*, 5th Ed., R. Rieger et al. (Eds.), Springer Verlag (1991); а также Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).

Термин "антитело" или "иммуноглобулин" относится к тетрамерному гликопротеину, который состоит из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, каждая из которых содержит переменную область и константную область. Антигенсвязывающие части можно получать с помощью методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Термин "антитело" включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, человеческие антитела и гуманизированные антитела.

Варианты антител включают фрагменты антител и антителоподобные белки с изменениями в структуре канонических тетрамерных антител. Как правило, варианты антител предусматривают V-

области с изменением константных областей, или, в качестве альтернативы, добавление V-областей к константным областям, необязательно неканоническим образом. Примеры включают мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела с дополнительными V-областями), фрагменты антител, которые могут связывать антиген (например, Fab', F(ab)<sub>2</sub>, Fv, одноцепочечные антитела, диатела), бипаратопные и рекомбинантные пептиды, содержащие вышеперечисленное, при условии, что они проявляют необходимую биологическую активность.

Фрагменты антител включают антигенсвязывающие части (т. е. "антигенсвязывающие фрагменты") антитела, помимо прочего, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, доменное антитело (dAb), фрагменты определяющей комплементарности области (CDR), CDR-привитые антитела, одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, химерные антитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, линейное антитело; хелатное рекомбинантное антитело, тритело или битело, интратело, нанотело, иммунофармацевтическое средство на основе модульного белка малого размера (SMTP), слитый белок на основе антигенсвязывающего домена и иммуноглобулина, однодоменные антитела (включая камелизованное антитело), VHH-содержащее антитело или их вариант или производное, а также полипептиды, которые содержат по меньшей мере часть иммуноглобулина, которой достаточно для придания полипептиду способности к специфичному связыванию антигена, как, например, одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR, при условии, что антитело сохраняет необходимую биологическую активность.

Термины "лечить", "осуществлять лечение" и "лечение" относятся к устранению, уменьшению, подавлению или снижению выраженности, либо временному, либо постоянному, либо частичному, либо полному, клинического симптома, проявления или прогрессирования события, заболевания или состояния, ассоциированного с нарушением, описанным в данном документе. Как признано в соответствующей области, лекарственные средства, используемые в качестве терапевтических средств, могут уменьшать тяжесть данного болезненного состояния, но не обязательно должны устранять все проявления заболевания, чтобы рассматриваться как применимые терапевтические средства.

Аналогично, средство лечения, вводимое с профилактической целью, не обязательно должно быть полностью эффективным для предупреждения начала развития состояния, чтобы представлять собой приемлемое профилактическое средство. Достаточным является простое снижение влияния заболевания (например, путем снижения количества или тяжести его симптомов, или путем повышения эффективности другого средства лечения, или путем обеспечения получения другого полезного эффекта) или уменьшение вероятности возникновения или ухудшения течения заболевания у субъекта. Один вариант осуществления изобретения направлен на способ определения эффективности лечения, включающий введение пациенту терапевтического средства в количестве и в течение времени, достаточных для того, чтобы вызвать устойчивое улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя, отражающего тяжесть конкретного нарушения.

Белок "IL-33", как используется в данном документе, относится к интерлейкину 33, в частности к белку, представляющему собой интерлейкин 33 млекопитающих, например белку человека, депонированному в UniProt под номером 095760. IL-33 существует в восстановленной и окисленной формах. Термины "IL-33" и "полипептид IL-33" используются взаимозаменяемо. В определенных вариантах осуществления IL-33 является полноразмерным. В другом варианте осуществления IL-33 представляет собой зрелый усеченный IL-33 (аминокислоты 112-270). Недавние исследования показывают, что полноразмерный IL-33 является активным (Cayrol and Girard, Proc Natl Acad Sci USA 106(22): 9021-6 (2009); Nakawaka et al., Biochem Biophys Res Commun. 387(1):218-22 (2009); Talabot-Ayer et al., J Biol Chem. 284(29): 19420-6 (2009)). Однако IL-33, подвергнутый процессингу или усеченный на N-конце, содержащий без ограничения аминокислоты 72-270, 79-270, 95-270, 99-270, 107-270, 109-270, 111-270, 112-270, может характеризоваться усиленной активностью (Lefrancais 2012, 2014).

Термины "окисленный IL-33" или "oxIL-33", как используется в данном документе, относятся к форме IL-33, которая связывается с RAGE и запускает передачу сигнала, опосредованную RAGE. Окисленный IL-33 представляет собой белок, различимый в виде отдельной полосы, например, при вестерн-блот-анализе в невозстанавливающих условиях, в частности, масса которого на 4 Да меньше, чем у соответствующей восстановленной формы. В частности, он относится к белку с одной или двумя дисульфидными связями между остатками цистеина, независимо выбранными из остатков цистеина 208, 227, 232 и 259. В одном варианте осуществления окисленный IL-33 не демонстрирует связывания с ST2.

Термины "восстановленный IL-33" или "redIL-33", как используется в данном документе, относятся к форме IL-33, которая связывается с ST2 и запускает передачу сигнала, опосредованную ST2. В частности, остатки цистеина 208, 227, 232 и 259 восстановленной формы не связаны дисульфидными связями. В одном варианте осуществления восстановленный IL-33 не демонстрирует связывания с RAGE.

Термин "IL-33-опосредованное нарушение", как используется в данном документе, относится к любому нарушению или состоянию, опосредованному или ассоциированному с сигнальной осью IL-33. В некоторых случаях IL-33-опосредованные нарушения ассоциированы с избыточными уровнем или активностью IL-33, при которых атипичные симптомы могут проявляться локально и/или системно в организме ввиду уровня или активности IL-33. Иллюстративные IL-33-опосредованные нарушения включают воспалительные состояния, иммунные нарушения, фиброзирующие нарушения, эозинофильные наруше-

ния, инфекции, боль, нарушения со стороны центральной нервной системы, солидные опухоли и офтальмологические нарушения. IL-33-опосредованные нарушения описаны, например, в Liew et al. *Nature Reviews Immunology* 10: 103-110, 2010, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. "IL33-опосредованное нарушение" также может быть в данном документе обозначено как "нарушение, обуславливаемое IL33".

В некоторых случаях IL-33-опосредованное воспалительное заболевание может представлять собой любое из астмы, сепсиса, септического шока, атопического дерматита, аллергического ринита, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), перекрестного синдрома астма-COPD (ACOS), хронического бронхита, эмфиземы, хронического риносинусита с носовыми полипами или без них, васкулита, GvHD, увеита, хронической идиопатической крапивницы, синусита или панкреатита.

В некоторых случаях IL-33-опосредованное нарушение может являться диабетической болезнью почек. Диабетическая болезнь почек, определенная в данном документе, относится к диагнозу сахарного диабета II типа и расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) 30-75 мл/мин. Как правило, DKD дополнительно определяется как постановка диагноза с соотношением UACR от 100 до 3000 мг альбумина на г креатинина.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое эффективно для снижения выраженности или ослабления симптомов или признаков заболевания, ассоциированного с заболеванием или нарушением. Композиции с низким уровнем обратимой самоассоциации

Было показано, что 33640087-7B является безопасным и хорошо переносимым людьми в дозах вплоть до 300 мг, вводимых парентерально. В зависимости от заболевания и локальных биологических характеристик интерлейкина-33 терапевтически эффективное количество 33\_640087-7B может составлять 300 мг или больше.

Многие состояния, при которых IL-33, как полагают, опосредует заболевание, являются хроническими и продолжительными. Это означает, что пациенту для эффективного контроля симптомов имеющегося у него заболевания может потребоваться хроническое введение средств терапии на основе антител к IL-33. Поэтому композиция, содержащая 33640087-7B, которая является пригодной для терапевтического применения, должна делать длительное лечение максимально комфортным для пациента.

Таким образом, требуются высококонцентрированные составы, пригодные для парентерального введения (например, подкожного или внутривенного введения). Однако в случае составов, характеризующихся высокими уровнями концентрации белка, могут иметь место трудности с точки зрения возможности разработки. Например, было показано, что 33640087-7B обратимо самоассоциируется при умеренно высоких концентрациях (например, при приблизительно 50 мг/мл). Обратимая самоассоциация (RSA) является важным параметром применительно к возможности разработки высококонцентрированных составов. RSA часто проявляется в случае растворимых обратимых фракций более высокого порядка (например, нековалентных димеров) и может создавать проблемы при изготовлении и введении лекарственных средств. Например, наличие RSA может приводить к увеличению вязкости. Высокая вязкость может создавать значительные проблемы при изготовлении, например, блокируя фильтры в ходе процедуры фильтрации. Это, в свою очередь, может приводить к снижению выхода, если в ходе процедуры очистки теряется значительное количество лекарственного вещества, когда от мономерной формы посредством очистки происходит отделение фракций более высокого порядка. Увеличенная вязкость также может негативно сказываться на введении лекарственного средства, обуславливая снижение функциональности устройства, используемого для введения антитела, особенно в тех случаях, когда лекарственное средство вводится парентерально, как например путем подкожного введения. В таких обстоятельствах способность конечного пользователя (например, пациента или медицинского работника) осуществлять введение вручную может быть нарушена ввиду высокой вязкости.

В данном документе предусмотрены стабильные жидкие композиции (т.е. "жидкие составы"), подходящие для парентерального введения, которые могут храниться в течение длительного или короткого периода времени, содержащие высокую концентрацию антитела к IL-33 (то есть более 100 мг/мл), необязательно поверхностно-активное вещество, высокую концентрацию аргинина или лизина и буфер. Как используется в данном документе, "высокая концентрация аргинина" означает концентрацию аргинина, составляющую более чем приблизительно 170 мМ, как, например, более чем приблизительно 190 мМ. "Высокая концентрация лизина" означает концентрацию лизина, составляющую более чем приблизительно 150 мМ. Неожиданно было показано, что композиция, раскрытая в данном документе, обеспечивает снижение уровня обратимой самоассоциации (RSA) 33640087-7B в высококонцентрированных жидких композициях относительно уровня RSA, наблюдавшегося ранее при более низких концентрациях 33640087-7B в случае состава для фазы I (см. пример 1).

В определенных случаях антитело к IL-33 присутствует в композиции в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл и необязательно менее чем приблизительно 200 мг/мл. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в композиции в концентрации приблизительно 105 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 115 мг/мл, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 125 мг/мл, приблизи-

тельно 130 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 190 мг/мл или приблизительно 195 мг/мл. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в композиции в концентрации от приблизительно 105 до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 110 до приблизительно 180 мг/мл, от приблизительно 110 до приблизительно 170 мг/мл, от приблизительно 110 до приблизительно 165 мг/мл, от приблизительно 110 до приблизительно 160 мг/мл, от приблизительно 120 до приблизительно 160 мг/мл, от приблизительно 130 до приблизительно 160 мг/мл или от приблизительно 140 до приблизительно 160 мг/мл. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в композиции в концентрации приблизительно 110 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 115 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 120 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 125 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 130 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 135 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 140 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 145 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 150 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 155 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 160 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 165 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 170 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 175 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 180 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 185 мг/мл  $\pm$  10%, приблизительно 190 мг/мл  $\pm$  10% или приблизительно 195 мг/мл  $\pm$  10%. В некоторых случаях антитело к IL-33 присутствует в композициях в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению содержат поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные средства, которые являются амфипатическими (имеют полярную головку и гидрофобный хвост). Поверхностно-активные вещества преимущественно накапливаются на границах раздела фаз, что приводит к снижению поверхностного натяжения на границе раздела фаз. Использование поверхностно-активного вещества также может способствовать уменьшению образования крупных белковых частиц. В некоторых случаях поверхностно-активное вещество, присутствующее в композициях по настоящему изобретению, представляет собой амфипатическое и/или неионогенное поверхностно-активное вещество. Иллюстративные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, полисорбат 20, полисорбат 80), простые алкилариловые полиэфиры, например оксиэтилированный алкилфенол (например, Triton™ X-100), и поллоксамеры (например, Pluronic®, например, Pluronic® F68), а также комбинации любого из вышеперечисленного, как в пределах одного класса поверхностно-активных веществ, так и между классами поверхностно-активных веществ. В частности рассматриваются полисорбат 20 и полисорбат 80 (и необязательно их смеси). В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,050% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) или меньше. Например, композиция может содержать от приблизительно 0,005% (вес./об.) до приблизительно 0,05% (вес./об.) поверхностно-активного вещества, например, приблизительно 0,005% (вес./об.), приблизительно 0,015% (вес./об.), приблизительно 0,02% (вес./об.), приблизительно 0,025% (вес./об.), приблизительно 0,03% (вес./об.), приблизительно 0,035% (вес./об.), приблизительно 0,04% (вес./об.), приблизительно 0,045% (вес./об.) или приблизительно 0,05% (вес./об.). В некоторых случаях концентрация поверхностно-активного вещества в композиции составляет 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.). В некоторых случаях концентрация поверхностно-активного вещества в композиции составляет 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,01% (вес./об.). В некоторых случаях концентрация поверхностно-активного вещества в композиции составляет от приблизительно 0,02% (вес./об.) до приблизительно 0,04% (вес./об.). В некоторых случаях поверхностно-активное вещество предусматривает полисорбат 80.

Композиция по настоящему изобретению также содержит по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина. В некоторых случаях композиция содержит по меньшей мере приблизительно 190 мМ аргинина. В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению содержат L-аргинин. В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению содержат гидрохлорид L-аргинина. В некоторых случаях композиция содержит более 190 мМ аргинина. В некоторых случаях композиция содержит менее чем приблизительно 500 мМ аргинина. Например, композиция содержит приблизительно 200 мМ, приблизительно 210 мМ, приблизительно 220 мМ, приблизительно 240 мМ, приблизительно 260 мМ, приблизительно 280 мМ, приблизительно 300 мМ, приблизительно 350 мМ, приблизительно 400 мМ или приблизительно 450 мМ аргинина. В некоторых случаях композиция содержит приблизительно 220 мМ аргинина. Было обнаружено, что высокая концентрация аргинина (т.е. концентрация более чем приблизительно 190 мМ) способствует неожиданному снижению уровня обратимой самоассоциации 33640087-7В в стабильной жидкой композиции по сравнению с уровнем обратимой самоассоциации, наблюдаемым в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при рН 6,0 и более низкую концентрацию 33\_640087-7В (приблизительно 50 мг/мл). В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению содержит приблизительно 220 мМ аргинина, когда композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В другом аспекте композиция по настоящему изобретению в качестве альтернативы содержит по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина. В некоторых случаях композиции по настоящему изобре-

тению содержат L-лизин. В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению содержат гидроклорид L-лизина. В некоторых случаях композиция содержит более 150 мМ лизина. В некоторых случаях композиция содержит менее чем приблизительно 500 мМ лизина. Например, композиция содержит приблизительно 160 мМ, приблизительно 170 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 220 мМ, приблизительно 240 мМ, приблизительно 260 мМ, приблизительно 280 мМ, приблизительно 300 мМ, приблизительно 350 мМ, приблизительно 400 мМ или приблизительно 450 мМ лизина. В некоторых случаях композиция содержит приблизительно 170 мМ лизина. Было обнаружено, что высокая концентрация лизина (т.е. концентрация более чем приблизительно 150 мМ) способствует неожиданному снижению уровня вязкости, обуславливаемого 33\_640087-7B, в стабильной жидкой композиции по сравнению с уровнем вязкости, наблюдаемым в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию 33\_640087-7B (приблизительно 50 мг/мл). В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению содержит приблизительно 170 мМ лизина, когда композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению характеризуется тем, что антитело к IL-33 характеризуется сниженным уровнем обратимой самоассоциации по сравнению с композицией, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию антитела к IL-33. В некоторых случаях уровень RSA снижен в 2 раза по сравнению с уровнем RSA антитела к IL-33 в жидкой композиции, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33 в 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0. В некоторых случаях более низкая концентрация антитела к IL-33 составляет 50 мг/мл. RSA положительно коррелирует с концентрацией белка. Поэтому следует ожидать, что увеличение концентрации терапевтического белка приведет к увеличению уровня RSA терапевтического белка. RSA может быть выражена как функция выраженного в % содержания мономерной формы в растворимых фракциях в жидкой композиции. Примеры неожиданно показывают, что новый состав при увеличении концентрации терапевтического белка в 3 раза может обеспечивать увеличение выраженного в весовых % содержания мономерной формы в 2 раза по сравнению с выраженным в весовых % содержанием мономерной формы, наблюдаемым в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в весовых % содержание мономерной формы, составляющее по меньшей мере приблизительно 30%, например, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49% или приблизительно 50%. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40 до приблизительно 45%. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%, после хранения в течение приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40%, после хранения в течение приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%, после хранения в течение приблизительно 6 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40%, после хранения в течение приблизительно 6 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. RSA и выраженное в % содержание мономерной формы могут быть рассчитаны с использованием выраженной в вольтах интенсивности статического светорассеяния, измеренной как функция концентрации (мг/мл). Данную величину можно затем преобразовать в кажущуюся молекулярную массу (кДа) для каждой концентрации с использованием уравнения Рэлея. Если не указано иное, данный способ был использован для измерения RSA в стабильных жидких композициях, раскрытых в данном документе.

Композиция по настоящему изобретению содержит буфер. Буфер может являться, например, органическим буфером. В некоторых случаях буфер в среднем находится при 25°C в диапазоне от pH 5 до pH 6,5 или от pH 5 до pH 6. В некоторых вариантах осуществления буфер может характеризоваться рКа в пределах одной единицы pH от pH 5,4 до pH 5,6 при 25°C. Иллюстративный буфер представлен гистидином/гидрохлоридом гистидина, который характеризуется рКа, предусматривающей pH, составляющий приблизительно 6,09, при 25°C. Другой такой буфер представлен уксусной кислотой/ацетатом, который

характеризуется рКа приблизительно 4,75 при 25°C. Другие рассматриваемые альтернативные буферы включают буферы на основе ионов, включая пропионатный (рКа 4,87 при 25°C), малатный (рКа 5,13 при 25°C), пиридиновый (рКа 5,23 при 25°C), пиперазиновый (рКа 5,33 при 25°C) и сукцинатный (рКа 5,40 при 25°C). В частности рассматриваются буферы на основе гистидина. В некоторых случаях буфер представлен гистидином.

В некоторых случаях буфер в композиции присутствует в концентрации от приблизительно 1 до приблизительно 50 мМ, от приблизительно 1 до 40 мМ или от приблизительно 1 до приблизительно 30 мМ. В некоторых случаях композиция содержит от приблизительно 5 до приблизительно 50 мМ, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мМ, от приблизительно 15 до приблизительно 30 мМ буфера или от приблизительно 15 до приблизительно 25 мМ буфера. В некоторых случаях буфер в композиции присутствует в концентрации приблизительно 11 мМ, приблизительно 12 мМ, приблизительно 13 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 16 мМ, приблизительно 17 мМ, приблизительно 18 мМ, приблизительно 19 мМ, приблизительно 20 мМ, приблизительно 21 мМ, приблизительно 22 мМ, приблизительно 23 мМ, приблизительно 24 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 26 мМ, приблизительно 27 мМ, приблизительно 28 мМ, приблизительно 29 мМ или приблизительно 30 мМ. В некоторых случаях буфер представлен в концентрации от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ, от приблизительно 17 до приблизительно 24 мМ, от приблизительно 18 до приблизительно 24 мМ или от приблизительно 19 до приблизительно 21 мМ. В некоторых случаях композиция содержит приблизительно 20 мМ ± 10% буфера.

В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению может содержать дополнительные компоненты. Композиция в различных аспектах содержит любой фармацевтически приемлемый ингредиент, включая, например, подкисляющие средства, добавки, адсорбенты, аэрозольные пропелленты, средства для вытеснения воздуха, подщелачивающие средства, средства против слеживания, антикоагулянты, противомикробные консерванты, антиоксиданты, антисептики, основания, связующие, буферные средства, хелатирующие средства, покрывающие средства, красящие средства, влагопоглотители, детергенты, разбавители, дезинфицирующие средства, разрыхлители, диспергирующие средства, средства, улучшающие растворение, красители, смягчающие средства, эмульгаторы, стабилизаторы эмульсии, наполнители, пленкообразующие средства, усилители вкусоароматических свойств, ароматизаторы, вещества, препятствующие слеживанию и комкованию, желирующие средства, гранулирующие средства, увлажняющие средства, смазывающие вещества, мукоадгезивные средства, мазевые основы, мази, масло-содержащие среды-носители, органические основания, основы для пастилок, пигменты, пластификаторы, полирующие средства, консерванты, секвестранты, вещества, обеспечивающие проникающие в кожу, солюбилизирующие средства, растворители, стабилизаторы, суппозиторные основы, поверхностно-активные средства, поверхностно-активные вещества, суспендирующие средства, подслащивающие средства, терапевтические средства, загустители, средства, регулирующие тоничность, средства, обуславливающие токсичность, средства, повышающие вязкость, водопоглощающие средства, смешивающиеся с водой соразтворители, смягчители воды или смачивающие средства. См, например, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000), который включен посредством ссылки во всей своей полноте; Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), который включен посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению представляет собой жидкость. В определенных случаях жидкость характеризуется рН, который составляет менее чем приблизительно 6,0, необязательно приблизительно 5,5. В некоторых случаях рН составляет от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,0 или от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,8, например, приблизительно 5,3, приблизительно 5,4, приблизительно 5,5, приблизительно 5,6, приблизительно 5,7 или приблизительно 5,8, приблизительно 5,4. В некоторых случаях рН составляет приблизительно 5,5.

В некоторых случаях композиция характеризуется сниженным уровнем вязкости по сравнению с составом, содержащим более низкую концентрацию антитела к IL-33, 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы и 0,02% (вес/об.) полисорбата 80 при рН 6,0. В некоторых случаях композиция характеризуется вязкостью менее чем приблизительно 25 сантипуаз (сП) при 23°C, когда концентрация антитела к IL-33 составляет менее 165 мг/мл, необязательно приблизительно 9 сП, когда концентрация антитела к IL-33 составляет приблизительно 150 мг/мл, или приблизительно 5 сП, когда концентрация антитела к IL-33 составляет приблизительно 130 мг/мл. В определенных аспектах композиция характеризуется вязкостью от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, например, от приблизительно 5 сП до приблизительно 15 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 10 сП, от приблизительно 10 сП до приблизительно 20 сП, от приблизительно 15 сП до приблизительно 20 сП или приблизительно 5 сП, приблизительно 6 сП, приблизительно 7 сП, приблизительно 8 сП, приблизительно 9 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 11 сП, приблизительно 12 сП, приблизительно 13 сП, приблизительно 14 сП, приблизительно 15 сП, приблизительно 16 сП, приблизительно 17 сП, приблизительно 18 сП, приблизительно 19 сП, приблизительно 20 сП, когда концентрация антитела к IL-33 составляет менее чем приблизительно 150 мг/мл (например, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150

мг/мл). В иллюстративных аспектах композиция характеризуется вязкостью, которая составляет приблизительно  $10 \text{ сП} \pm 5 \text{ сП}$ , когда концентрация антитела составляет от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл. В некоторых случаях композиция характеризуется вязкостью менее чем приблизительно 10 сантипуаз (сП) при  $23^\circ\text{C}$ , когда концентрация антитела к IL-33 составляет приблизительно 150 мг/мл. В некоторых случаях вязкость составляет от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, необязательно менее чем приблизительно 10 сП, как например приблизительно 9 сП. Если не указано иное, все значения вязкости, раскрытые в данном документе, относятся к вязкости, измеренной с использованием ротационного вискозиметра при  $23^\circ\text{C}$  и скорости сдвига приблизительно 1000 л/с.

В иллюстративных аспектах композиция предназначена для подкожного введения субъекту, и, соответственно, композиция является изотоничной по отношению к предполагаемому месту введения. Например, осмоляльность композиции в некоторых случаях находится в диапазоне от приблизительно 340 до приблизительно 520 мОсм/кг, или от приблизительно 344 до приблизительно 516 мОсм/кг, или от приблизительно 400 до приблизительно 500 мОсм/кг. В иллюстративных случаях жидкая фармацевтическая композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 300 мОсм/кг до приблизительно 600 мОсм/кг, или от приблизительно 340 мОсм/кг до приблизительно 520 мОсм/кг, или от приблизительно 360 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг. В некоторых случаях осмоляльность составляет приблизительно 452 мОсм/кг.

Преимущество композиции по настоящему изобретению заключается в том, что она является подходящей для долгосрочного или краткосрочного хранения. В некоторых случаях композиция является подходящей для долго- или краткосрочного хранения при температурах, обеспечивающих замораживание или охлаждение, или при более высоких температурах. Соответственно, композиции по настоящему изобретению могут храниться при температурах ниже  $0^\circ\text{C}$  (например, от приблизительно  $-80^\circ\text{C}$  до приблизительно  $-10^\circ\text{C}$ , от приблизительно  $-60^\circ\text{C}$  до приблизительно  $-20^\circ\text{C}$  или приблизительно  $-30^\circ\text{C}$ ) или при температурах от приблизительно  $1^\circ\text{C}$  до приблизительно  $10^\circ\text{C}$  (например, от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$ ). Необязательно хранение при таких температурах (ниже  $10^\circ\text{C}$ ) может являться длительным хранением в течение, например, по меньшей мере 6 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. Композиции по настоящему изобретению можно хранить при комнатной температуре (например, от приблизительно  $20^\circ\text{C}$  до приблизительно  $30^\circ\text{C}$ , от приблизительно  $23^\circ\text{C}$  до приблизительно  $27^\circ\text{C}$ , приблизительно  $25^\circ\text{C}$  или приблизительно  $30^\circ\text{C}$ ). В некоторых случаях композиции по настоящему изобретению можно хранить при температурах выше комнатной температуры (например, выше  $30^\circ\text{C}$  (например, от приблизительно  $35^\circ\text{C}$  до приблизительно  $45^\circ\text{C}$ , приблизительно  $40^\circ\text{C}$ ).

В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению характеризуется высокой стабильностью и может выдерживать длительное хранение при температурах, обеспечивающих замораживание или охлаждение. Композиция по настоящему изобретению характеризуется высокой стабильностью в жидком или твердом виде. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается агрегации по прошествии от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев хранения при температуре от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$  (например, приблизительно  $2^\circ\text{C}$ , приблизительно  $4^\circ\text{C}$ , приблизительно  $8^\circ\text{C}$ , приблизительно  $-20^\circ\text{C}$ ). Как используется в данном документе, "агрегаты" относятся к нерастворимым агрегатам антитела к IL-33. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается агрегации по прошествии 6 месяцев или 12 месяцев хранения при температуре от приблизительно от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$  (например, приблизительно  $2^\circ\text{C}$ , приблизительно  $4^\circ\text{C}$ , приблизительно  $8^\circ\text{C}$ , приблизительно  $10^\circ\text{C}$ ), как определено посредством SEC. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается деградации по прошествии 18 месяцев хранения при температуре от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$ , (например, приблизительно  $2^\circ\text{C}$ , приблизительно  $4^\circ\text{C}$ , приблизительно  $8^\circ\text{C}$ ), как определено посредством SEC. В некоторых случаях более 95% количества антитела к IL-33 остается интактным по прошествии 18 месяцев хранения при температуре от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$  (например, приблизительно  $2^\circ\text{C}$ , приблизительно  $4^\circ\text{C}$ , приблизительно  $8^\circ\text{C}$ ) в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела в композиции по настоящему изобретению агрегирует по прошествии приблизительно 18 месяцев хранения при температуре от приблизительно от приблизительно  $2^\circ\text{C}$  до приблизительно  $8^\circ\text{C}$ , (например, приблизительно  $2^\circ\text{C}$ , приблизительно  $4^\circ\text{C}$ , приблизительно  $8^\circ\text{C}$ ), как определено посредством SEC.

В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению характеризуется высокой стабильностью и может выдерживать длительное хранение при температурах, соответствующих комнатной температуре. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее

чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается агрегации по прошествии от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев хранения при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C (например, приблизительно 23°C, приблизительно 24°C, приблизительно 25°C, приблизительно 26°C, приблизительно 27°C). В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается агрегации по прошествии приблизительно 6 месяцев хранения при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C, как определено посредством SEC. В некоторых случаях более 95% количества антитела к IL-33 остается интактным по прошествии приблизительно 6 месяцев хранения при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 в композиции по настоящему изобретению подвергается деградации по прошествии приблизительно 6 месяцев хранения при температуре от 23°C до 27°C, как определено посредством SEC.

В различных случаях композиция по настоящему изобретению характеризуется высокой стабильностью, а также характеризуется высокой стабильностью и может выдерживать кратковременное хранение в условиях хранения при воздействии стрессовых факторов. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 подвергается агрегации по прошествии от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев хранения при температуре от приблизительно от приблизительно 38°C до приблизительно 42°C (например, приблизительно 38°C, приблизительно 39°C, приблизительно 40°C, приблизительно 41°C, приблизительно 42°C). В некоторых случаях более 95% количества антитела к IL-33 остается интактным по прошествии приблизительно 3 месяцев хранения при температуре от приблизительно от приблизительно 38°C до приблизительно 42°C (например, приблизительно 38°C, приблизительно 39°C, приблизительно 40°C, приблизительно 41°C, приблизительно 42°C) в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых случаях менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) количества антитела к IL-33 в композиции по настоящему изобретению подвергается агрегации по прошествии приблизительно 3 месяцев хранения при температуре от приблизительно от приблизительно 38°C до приблизительно 42°C (например, приблизительно 38°C, приблизительно 39°C, приблизительно 40°C, приблизительно 41°C, приблизительно 42°C), как определено посредством SEC.

В определенных случаях композиция предоставляется для хранения или применения, например, во флаконе для однократного применения, шприце для однократного применения или стеклянном, футерованном стеклом или покрытом стеклом первичном контейнере. В иллюстративных случаях композиция предоставляется в пакете для системы, предусматривающей однократное применение, или в поликарбонатной бутылки для хранения в замороженном виде. В альтернативных случаях композиция содержится в стеклянных флаконах или шприцах для хранения, например длительного хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C или хранения при более высоких температурах (например, приблизительно 25°C, приблизительно 30°C, приблизительно 40°C).

В определенных случаях композиция предоставляется для применения в системе доставки, которая является готовой для применения и/или предназначена для самостоятельного введения. В определенных случаях композиция предоставляется в предварительно заполненном шприце или автоинъекторе, шприц-ручке, двухкамерном шприце-ручке и т.п. Такие продукты известны в данной области техники и являются коммерчески доступными. См., например, Shire, Steven, *Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product*, Chapter 8: Development of delivery device technology to deal with the challenges of highly viscous mAb formulations at high concentration, Woodhead Publishing, Cambridge, UK, pages 153-162 (2015).

Композиция по настоящему изобретению может являться подходящей для введения любым приемлемым путем, в том числе парентеральным и, в частности, подкожным. Например, подкожное введение может осуществляться в верхнюю часть руки, верхнюю часть бедра или брюшную полость. Другие пути включают, например, внутривенный, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, интраназальный и внутриселезеночный. Предпочтительным является подкожный путь введения. В некоторых случаях предпочтительным является внутривенный путь введения. Например, стабильная жидкая композиция может быть разбавлена в жидкости для IV введения перед доставкой посредством внутривенного пути введения.

Композиция, раскрытая в данном документе, содержит антитело к IL-33. Интерлейкин-33 (IL-33), также называемый IL-1F11, является представителем семейства IL-1 цитокинов, которые стимулируют образование клеток, цитокинов и иммуноглобулинов, характерных для иммунного ответа второго типа. IL-33 представляет собой белок из 270 аминокислот, состоящий из двух доменов: гомеодомена и цитокинового (IL-1-подобного) домена. Гомеодомен содержит сигнал ядерной локализации (NLS). IL-33 опо-

средует передачу сигнала через ST2, рецептор, экспрессируемый на клетках Th2, мастоцитах и широком спектре других типов клеток.

Внеклеточная форма IL-33 стимулирует клетки-мишени путем связывания с ST2 и впоследствии активирует сигнальные пути NFκB и MAP-киназы, что приводит к ряду функциональных ответов, включая выработку цитокинов и хемокинов. Считается, что растворимая форма ST2 (sST2) является рецептором-ловушкой, предупреждающим передачу сигнала с участием IL-33.

Было обнаружено, что IL-33 конститутивно экспрессируется в гладкой мускулатуре и в эпителии бронхов у человека. Экспрессия может индуцироваться под действием IL-1β и TNF-α в фибробластах легких и дермы (Schmitz et al. (2005)). Уровни растворимой формы белка ST2 и мРНК/белка IL-33 повышены в сыворотке крови и тканях от пациентов с астмой (Oboki et al., *Allergology International* 59: 143-160 (2010)).

In vivo IL-33 индуцирует экспрессию IL-4, IL-5 и IL-13 и приводит к тяжелым патологическим изменениям в органах, выстланных слизистой оболочкой. Введение IL-33 мышам оказывает сильные воспалительные эффекты, включая выраженную эозинофилию крови, повышенные уровни IL-5 и IgE в сыворотке крови и гиперплазию бокаловидных клеток на поверхностях слизистых оболочек (Schmitz et al. (2005)). Внутрибрюшинное или интраназальное введение IL-33 мышам приводило к индукции эозинофильного воспаления в слизистых оболочках легких и кишечника посредством IL-13- и STAT6-зависимых сигнальных путей (Oboki et al. (2010)). Соответственно, IL-33 может играть роль в развитии аллергических заболеваний, таких как астма, и воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как нарушение, представленное хронической обструктивной болезнью легких (COPD).

Поэтому предполагается, что композиция, содержащая антитело к IL-33, может являться применимой в лечении IL-33-опосредованных заболеваний, таких как астма или COPD.

В некоторых случаях антитело, присутствующее в композиции по настоящему изобретению, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий VHCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 7.

В некоторых случаях антитело, присутствующее в композиции по настоящему изобретению, содержит: (a) вариабельный домен тяжелой цепи, который представлен последовательностью аминокислот, которая на по меньшей мере 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 4, или последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 11, (b) вариабельный домен легкой цепи, который представлен последовательностью аминокислот, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 8, или последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 12, или (c) вариабельный домен тяжелой цепи, указанный в (a), и вариабельный домен легкой цепи, указанный в (b).

В некоторых случаях антитело представляет собой человеческое антитело, гуманизованное антитело, химерное антитело, моноклональное антитело, рекомбинантное антитело, антигенсвязывающий фрагмент антитела, одноцепочечное антитело, мономерное антитело, диатело, триатело, тетраатело, Fab-фрагмент, антитело подкласса IgG1, антитело подкласса IgG2, антитело подкласса IgG3 и антитело подкласса IgG4. В некоторых случаях антитело к IL-33 представляет собой антитело подкласса IgG1.

В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL-33, которое конкурирует с 33640087-7B за связывание с IL-33 в анализе конкурентного связывания методом HTRF in vitro. Считается, что антитело конкурентно подавляет связывание эталонного антитела с данным эпитопом, если оно специфично связывается с этим эпитопом в такой степени, что оно в некоторой степени блокирует связывание эталонного антитела с эпитопом. Конкурентное подавление может быть определено с помощью любого способа, известного из уровня техники, например, твердофазных анализов, таких как конкурентные ELISA-анализы, усиленные диссоциацией лантанидные флуоресцентные иммунологические анализы (DEL-FIA®, Perkin Elmer) и анализы с использованием связывания радиоактивного лиганда. Например, спе-

специалист в данной области техники может определить, конкурирует ли данное антитело за связывание с IL-33, используя анализ конкурентного связывания *in vitro*, такой как анализ методом HTRF, описанный в WO 2016/156440, абзацы 881-886, который включен в данный документ посредством ссылки. Например, специалист в данной области техники может пометить первое антитело к IL-33 донорным флуорофором и смешать несколько концентраций с образцами с фиксированной концентрацией акцепторного флуорофора, меченого redIL-33. Затем можно измерить резонансный перенос энергии флуоресценции между донорным и акцепторным флуорофором в каждом образце, чтобы установить характеристики связывания. Для выявления конкурентного связывания антитела к IL-33 специалист в данной области техники может сначала смешать различные концентрации тестируемых антител с фиксированной концентрацией меченого антитела из таблицы 6. Уменьшение сигнала FRET при инкубации смеси с меченым IL-33 по сравнению с таковым в случае положительного контроля, содержащего только меченые антитела, указывает на конкурентное связывание с IL-33. Может считаться, что связывающая молекула или ее фрагмент конкурентно подавляют связывание эталонного антитела с рассматриваемым эпитопом по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 60% или по меньшей мере на 50%.

В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL-33 33640087-7B (как описано в WO2016/156440, который включен в данный документ посредством ссылки). В WO 2016/156440 раскрыто, что 33640087-7B связывается с redIL-33 с особенно высокой аффинностью и ослабляет как опосредованную ST-2, так и RAGE-зависимую передачу сигнала с участием IL-33.

Другие иллюстративные антитела к IL-33 включают ANB020, известное как этокимаб (как описано в WO 2015/106080), 9675P (как описано в US 2014/0271658), A25-3H04 (как описано в US 2017/0283494), Ab43 (как описано в WO 2018/081075), IL33-158 (как описано в US 2018/0037644), 10C12.38.H6. 87Y.581 IgG4 (как описано в WO 2016/077381) или их связывающие фрагменты. Другие иллюстративные антитела к IL-33 или их антигенсвязывающие фрагменты включают любые другие антитела к IL-33, описанные в WO 2016/156440, WO 2015/106080, US 2014/0271658, US 2017/0283494, WO 2018/081075, US 2018/0037644 или WO 2016/077381, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

#### Способы получения

Далее в данном документе предусмотрены способы получения композиции по настоящему изобретению. Соответственно, дополнительно предусмотрены способы получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина, как например по меньшей мере приблизительно 190 мМ аргинина, необязательно поверхностно-активное вещество и буфер. В некоторых случаях способ включает: (i) объединение в растворе антитела, аргинина и буфера с получением раствора, содержащего от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела к IL-33, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина, как, например, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина, как, например, по меньшей мере приблизительно 190 мМ аргинина, и буфер, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.).

Дополнительно предусмотрены методы получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина, необязательно поверхностно-активное вещество, а также буфер, которые предусмотрены дополнительно. В некоторых случаях способ включает: (i) объединение в растворе антитела, аргинина и буфера с получением раствора, содержащего антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина, как например по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина, и буфер, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.).

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,01% (вес./об.). В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,02% (вес./об.) до приблизительно 0,04% (вес./об.).

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации 0,02% (вес./об.)  $\pm$  0,01% (вес./об.). В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,01% (вес./об.) до приблизительно 0,02% (вес./об.).

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит более 170 мМ аргинина. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит более 190 мМ аргинина. В некоторых случаях

композиция содержит менее чем приблизительно 500 мМ аргинина. Например, композиция содержит приблизительно 200 мМ, приблизительно 210 мМ, приблизительно 220 мМ, приблизительно 240 мМ, приблизительно 260 мМ, приблизительно 280 мМ, приблизительно 300 мМ, приблизительно 350 мМ, приблизительно 400 мМ или приблизительно 450 мМ аргинина. В некоторых случаях композиция содержит приблизительно 220 мМ аргинина.

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 150 мМ лизина. В некоторых случаях композиция содержит менее чем приблизительно 500 мМ лизина. Например, композиция содержит приблизительно 160 мМ, приблизительно 170 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 220 мМ, приблизительно 240 мМ, приблизительно 260 мМ, приблизительно 280 мМ, приблизительно 300 мМ, приблизительно 350 мМ, приблизительно 400 мМ или приблизительно 450 мМ лизина. В некоторых случаях композиция содержит приблизительно 170 мМ лизина.

В некоторых случаях уровень вязкости стабильной жидкой композиции с высокой концентрацией аргинина является сниженным по сравнению с жидкой композицией, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33, 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0, где более низкая концентрация является таковой по сравнению с концентрацией антитела к IL-33 в стабильной жидкой композиции.

В некоторых случаях вязкость стабильной жидкой композиции составляет менее чем приблизительно 10 сП. В некоторых случаях вязкость стабильной жидкой композиции составляет приблизительно 9 сП. В некоторых случаях вязкость измеряют при 23°C.

В некоторых случаях обратимая самоассоциация (RSA) антитела к IL-33 в стабильной жидкой композиции является сниженной по сравнению с RSA антитела к IL-33 в жидкой композиции, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33 в 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0, где более низкая концентрация является таковой по сравнению с концентрацией антитела к IL-33 в стабильной жидкой композиции.

В некоторых случаях уровень RSA снижен в 2 раза по сравнению с уровнем RSA антитела к IL-33 в жидкой композиции, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33 в 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0.

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее по меньшей мере приблизительно 30%, например приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49% или приблизительно 50%. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40 до приблизительно 45%. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%, после хранения в течение приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%, после хранения в течение приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40%, после хранения в течение приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%, после хранения в течение приблизительно 6 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция предусматривает выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 40%, после хранения в течение приблизительно 6 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.

В некоторых случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20. В некоторых случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

В некоторых случаях буфер получен на основе гистидина. В некоторых случаях стабильная жидкая композиция характеризуется конечной концентрацией буфера, составляющей от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 17 до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 18 до приблизительно 24 мМ.

В некоторых случаях стабильная жидкая композиция характеризуется pH, предусматривающим pH, составляющий приблизительно 5,5.

В некоторых случаях антитело к IL-33 представляет собой любое из тех, которые описаны в данном

документе. В некоторых случаях антитело к IL-33 представляет собой 33\_640087-7B.

#### **Готовые изделия, шприцы и флаконы**

Настоящее изобретение предусматривает готовое изделие, содержащее любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащее от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл (например, 33640087-7B). В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл (например, 33\_640087-7B), приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ гистидина, при этом pH составляет менее чем приблизительно 6, необязательно pH составляет приблизительно 5,5. Необязательно pH представляет собой значение от pH, составляющего приблизительно 5,0, до pH, составляющего приблизительно 6,0.

Настоящее изобретение также предусматривает предварительно заполненный шприц (PFS), содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В некоторых случаях композиция предусматривает композицию, содержащую антитело к IL33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл (например, 33\_640087-7B). В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл (например, 33\_640087-7B), приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ гистидина, при этом pH составляет менее чем приблизительно 6, необязательно pH составляет приблизительно 5,5.

Также предусмотрен флакон, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В некоторых случаях композиция предусматривает композицию, содержащую антитело к IL33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл (например, 33640087-7B). В некоторых случаях композиция содержит антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл (например, 33\_640087-7B), приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.) полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ гистидина, при этом pH составляет менее чем приблизительно 6, необязательно pH составляет приблизительно 5,5.

#### **Наборы**

Настоящее изобретение также предусматривает набор, содержащий композицию, описанную в данном документе, вместе с листком-вкладышем, этикеткой упаковки, инструкциями или другой маркировкой, в которых предоставляется руководство для осуществления или раскрытие любого из способов, раскрытых в данном документе. В определенных случаях настоящее изобретение предусматривает наборы для получения единицы дозирования для введения однократной дозы. В определенных случаях настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы для жидкостей).

### Способы лечения

Настоящее изобретение также предусматривает применение 33\_640087-7В или другого антитела к IL-33, раскрытого в данном документе, или его антигенсвязывающей части в изготовлении лекарственного препарата для лечения субъекта с IL-33-опосредованным заболеванием.

В данном документе предусмотрены способы лечения IL-33-опосредованного заболевания у субъекта. В некоторых случаях настоящее изобретение предусматривает раскрытые в данном документе композиции для применения в лечении IL-33-опосредованного заболевания у субъекта. Предусмотренное в данном документе изобретение также предусматривает применение антитела к IL-33 в изготовлении лекарственного препарата для лечения субъекта с IL-33-опосредованным заболеванием, где лекарственный препарат содержит любую композицию, раскрытую в данном документе.

В некоторых случаях способы, композиции для применения или варианты применения, предусмотренные в данном документе, предназначены для лечения IL-33-опосредованного нарушения, выбранного из астмы, atopического дерматита и нарушения, представленного хронической обструктивной болезнью легких.

В некоторых случаях способы, композиции для применения или варианты применения, предусмотренные в данном документе, предназначены для лечения диабетической болезни почек.

В некоторых случаях субъектом является человек.

### Варианты осуществления

1. Композиция, содержащая антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере 170 мМ аргинина или по меньшей мере 150 мМ лизина и буфер, где антитело к IL-33 содержит:

i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий VHCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3; и

ii) переменный домен легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 7.

2. Композиция согласно варианту осуществления 1, где антитело к IL-33 содержит:

i) переменный домен тяжелой цепи, который представлен:

i) последовательностью аминокислот, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 4; или

ii) последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11;

ii) переменный домен легкой цепи, который представлен:

i) последовательностью аминокислот, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 8; или

ii) последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12; или

iii) переменный домен тяжелой цепи, указанный в (a), и переменный домен легкой цепи, указанный в (b).

3. Композиция согласно варианту осуществления 1 или 2, где антитело к IL-33 представляет собой антитело подкласса IgG1.

4. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, или переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

5. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

6. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 конкурирует с 33\_640087-7В за связывание с IL-33 в анализе конкурентного связывания методом HTRF *in vitro*.

7. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации менее чем приблизительно 200 мг/мл.

8. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации менее чем приблизительно 180 мг/мл.

9. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации менее чем приблизительно 160 мг/мл.

10. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33

присутствует в концентрации от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

11. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл.

12. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации 150 мг/мл  $\pm$  10%.

13. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

14. Композиция согласно любому варианту осуществления 13, где поверхностно-активное вещество является амфипатическим и анионным.

15. Композиция согласно варианту осуществления 14, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

16. Композиция согласно варианту осуществления 15, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20, или полисорбат 80, или их смесь.

17. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 13-16, где поверхностно-активное вещество находится в концентрации от приблизительно 0,005% (вес./об.) до приблизительно 0,05% (вес./об.).

18. Композиция согласно варианту осуществления 17, содержащая 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,010% (вес./об.) поверхностно-активного вещества.

19. Композиция согласно варианту осуществления 17, содержащая приблизительно содержащая приблизительно 0,015% (вес./об.), 0,03% (вес./об.) или 0,045% (вес./об.) поверхностно-активного вещества.

20. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 16-19, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

21. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая по меньшей мере приблизительно 190 мМ аргинина.

22. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая от приблизительно 190 мМ до приблизительно 250 мМ аргинина.

23. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая приблизительно 220 мМ аргинина.

24. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где аргинин представлен гидрохлоридом L-аргинина.

25. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-20, содержащая от приблизительно 150 мМ до приблизительно 250 мМ лизина.

26. Композиция согласно варианту осуществления 25, содержащая приблизительно 170 мМ лизина.

27. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-20, 25 или 26, где лизин представлен L-лизином.

28. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где буфер представлен сукцинатом, гистидином или ацетатом.

29. Композиция согласно варианту осуществления 28, где буфер представлен гистидином.

30. Композиция согласно варианту осуществления 29, где буфер представлен L-гистидином/гидрохлоридом L-гистидина.

31. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где буфер находится в концентрации от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ.

32. Композиция согласно варианту осуществления 31, где буфер находится в концентрации от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 17 мМ до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 18 мМ до приблизительно 24 мМ.

33. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 31 или 32, где буфер находится в концентрации от приблизительно 19 мМ до приблизительно 21 мМ.

34. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая 20 мМ  $\pm$  10% буфера.

35. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, которая представляет собой жидкость.

36. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где pH представляет собой pH, составляющий менее чем приблизительно 6,0.

37. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где pH представляет собой значение от pH, составляющего приблизительно 5,0, до pH, составляющего приблизительно 6,0.

38. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где pH представляет собой pH, составляющий приблизительно 5,2, pH, составляющий приблизительно 5,5, или pH, составляющий приблизительно 5,8.

39. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где pH представляет собой pH, составляющий приблизительно 5,5.

40. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-39, характеризующаяся сниженным уровнем вязкости по сравнению с композицией, содержащей аргинин в концентрации, составляющей 80 мМ или меньше.

41. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-39, характеризующаяся сниженным уровнем вязкости по сравнению с композицией, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33, 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (w/v) полисорбата 80 при pH 6,0.

42. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-41, характеризующаяся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП при 23°C, при этом концентрация антитела к IL-33 составляет приблизительно 150 мг/мл  $\pm$  10%.

43. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-41, где вязкость составляет от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, необязательно менее чем приблизительно 10 сП, как например приблизительно 9 сП.

44. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-43, характеризующаяся тем, что антитело к IL-33 характеризуется сниженным уровнем обратимой самоассоциации по сравнению с уровнем обратимой самоассоциации антитела к IL-33 в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию антитела к IL-33, например 50 мг/мл.

45. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 35-44, предусматривающая выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от приблизительно 35 до приблизительно 50%.

46. Композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где менее чем приблизительно 5%, необязательно менее чем приблизительно 2% количества антитела подвергается агрегации по прошествии от приблизительно 12 месяцев до приблизительно 18 месяцев хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, как измерено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

47. Композиция, содержащая 33\_640087-7B в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH 5,5  $\pm$  0,5.

48. Композиция согласно варианту осуществления 47, содержащая 33\_640087-7B в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

49. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 47 или 48, содержащая от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ гистидинового буфера, необязательно приблизительно 20 мМ гистидинового буфера.

50. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 47-49, где аргинин представлен гидрохлоридом L-аргинина.

51. Композиция, содержащая антитело к IL-33 в концентрации от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от приблизительно 16 до приблизительно 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH 5,5  $\pm$  0,5.

52. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 47-51, которая представляет собой жидкость.

53. Готовое изделие, содержащее композицию согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, необязательно содержащее от 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от 1 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

54. Флакон, содержащий композицию согласно любому из вариантов осуществления 1-52, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от 1 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

55. Способ лечения IL-33-опосредованного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно любому из вариантов осуществления 1-52.

56. Способ согласно варианту осуществления 55, где IL-33-опосредованное нарушение представляет собой астму, атопический дерматит или нарушение, представленное хронической обструктивной болезнью легких.

57. Способ согласно варианту осуществления 55, где IL-33-опосредованное нарушение представляет собой диабетическую болезнь почек.

58. Способ получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем приблизительно 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации более чем приблизительно 100 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина или приблизительно 150 мМ лизина, поверхностно-активное вещество и буфер, включающий стадии:

i) объединения в растворе антитела, аргинина и буфера с получением раствора, содержащего анти-

тело к IL-33 в концентрации от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 170 мМ аргинина или приблизительно 150 мМ лизина и буфер; и

ii) добавления поверхностно-активного вещества в раствор с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.).

59. Способ согласно варианту осуществления 58, где стабильная жидкая композиция содержит более 190 мМ аргинина.

60. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58 или 59, где стабильная жидкая композиция содержит приблизительно 220 мМ аргинина.

61. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 58 по 60, где аргинин представлен гидрохлоридом L-аргинина.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-61, где уровень обратимой самоассоциации (RSA) антитела к IL-33 в стабильной жидкой композиции снижен по сравнению с уровнем RSA антитела к IL-33 в жидкой композиции, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33 в 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-62, где уровень вязкости жидкой композиции является сниженным по сравнению с жидкой композицией, содержащей более низкую концентрацию антитела к IL-33, 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-63, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

65. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-64, где буфер получен на основе гистидина.

66. Способ согласно варианту осуществления 65, где способ обеспечивает получение стабильного жидкого состава, характеризующегося конечной концентрацией буфера, составляющей от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 17 мМ до приблизительно 24 мМ, необязательно от приблизительно 18 мМ до приблизительно 24 мМ.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-66, при этом способ обеспечивает получение стабильного жидкого состава, характеризующегося pH от pH, составляющего приблизительно 5, до pH, составляющего приблизительно 6, необязательно pH, составляющим приблизительно 5,5.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-67, где антитело к IL-33 определено в любом из вариантов осуществления 1-5.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 58-68, где выраженный в сП показатель измеряют при 23°C.

### Примеры

Получение состава с улучшенными характеристиками 33640087-7B представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе человеческого иммуноглобулина (Ig) подкласса G1, которое связывается с интерлейкином человека (IL)-33, предотвращает связывание IL-33 с его рецептором ST2 и подавляет его преобразование в связанную дисульфидными связями форму (DSB) IL 33.

Завершена фаза 1 клинического исследования 33\_640087-7B (исследование D9180C00001). 33\_640087-7B было признано в целом безопасным и хорошо переносимым, и при этом не возникало каких-либо проблем с безопасностью после введения вплоть до 300 мг 33\_640087-7B внутривенно (IV). 33\_640087-7B поставлялось во флаконах в виде лиофилизированного порошка. Каждый флакон содержал 33\_640087-7B в номинальном количестве, составляющем 50 мг. При восстановлении с использованием 1,2 мл стерильной воды для инъекций раствор содержал 33\_640087-7B в концентрации 50 мг/мл, находящееся в 20 мМ L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина, 80 мМ гидрохлорида L-аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./объем [вес./об.]) полисорбата 80, pH 6,0 ("состав для фазы I").

Этот пример описывает неожиданный результат усилий по изменению состава на основе 33\_640087-7B для достижения более высокой единичной дозы на мл композиции для последующих клинических исследований.

Характеристики обратимой самоассоциации 33\_640087-7B в составе для фазы I измеряли путем получения значений выраженного в вес.% содержания мономерной формы и количества растворимых обратимых фракций более высокого порядка с использованием статического светорассеяния. Выраженная в вольтах интенсивность статического светорассеяния измеряется как функция концентрации (мг/мл), и при это ее преобразуют в кажущуюся молекулярную массу (кДа) с использованием уравнения Рэлея. Значения весовых долей мономерной формы и растворимых обратимых фракций более высокого порядка были получены на основе измеренной кажущейся молекулярной массы с использованием эффективной модели твердых частиц (Fernandez and Minton (2009) Biophys J 96:1992-8).

В табл. 1 продемонстрированы характеристики обратимой самоассоциации для водной композиции для фазы I.

Композиция	20 мМ His/His-HCl, 80 мМ Arg-HCl, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес/об.) PS80, pH 6,0
Концентрация 33_640087-7B	50 мг/мл
Выраженное в % содержание растворимых фракций более высокого порядка.	22,4% мономерной формы, 77,6% RSA, (19,2% димерной формы, 32,8% тетрамерной формы, 14,3% октамерной формы и 11,3% додекамерной формы)

Затем концентрацию 33\_640087-7B увеличивали в 3 раза до 150 мг/мл и измеряли вязкость при 23°C. Вязкость определяли как составляющую приблизительно 24 сП.

Далее осуществляли попытки изменить состав на основе 33640087-7B. Неожиданно обнаружили, что изменение количества вспомогательных веществ в композиции привело к получению состава с улучшенными характеристиками RSA по сравнению с составом для фазы I.

В табл. 2 продемонстрированы характеристики обратимой самоассоциации для водной композиции для фазы I и композиции следующего поколения.

Композиция	20 мМ His/His-HCl, 80 мМ Arg-HCl, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес/об.) PS80, pH 6,0	20 мМ His/His-HCl, 220 мМ Arg-HCl, 0,03% (вес/об.) PS80, pH 5,5
Концентрация 33_640087-7B	50 мг/мл	150 мг/мл
Выраженное в % содержание растворимых фракций более высокого порядка.	22,4% мономерной формы, 77,6% RSA, (19,2% димерной формы, 32,8% тетрамерной формы, 14,3% октамерной формы и 11,3% додекамерной формы)	44% мономерной формы, 56% RSA, (36% тримерной формы, 20% гексамерной формы)

Снижение уровня RSA приводило к значительному улучшению уровня вязкости, измеренной при 23°C (приблизительно 9 сП), по сравнению с уровнем вязкости композиции для фазы I, содержащей эквивалентную концентрацию антител (приблизительно 24 сП). Примечательно, что это улучшение наблюдалось при трехкратном увеличении концентрации белка.

Также было обнаружено, что характеристики RSA оставались стабильными в долгосрочной перспективе, %-ное распределение для растворимых фракций более высокого порядка не претерпело значительных изменений при хранении при температуре от 2 до 8°C на протяжении периода продолжительностью 6 месяцев. Стабильность в отношении RSA наблюдалась в композиции следующего поколения при нескольких концентрациях антитела (фиг. 3).

В табл. 3 показано выраженное в вес.% распределение для мономерной формы, а также тримерной формы и гексамерной формы (т.е. растворимых фракций более высокого порядка) с течением времени.

Описание образца	Выраженное в весовых % содержание мономерной формы	Выраженное в весовых % содержание тримерной формы	Выраженное в весовых % содержание гексамерной формы
T = 0	44	36	20
3 месяца при 2-8°C	40	43	17
6 месяцев при 2-8°C	41	40	19

Долгосрочную стабильность состава следующего поколения тестировали при нескольких температурах в нескольких временных точках. Данные относительно стабильности получали для композиций, хранившихся либо в стеклянных флаконах, либо в предварительно заполненных шприцах.

В табл. 4 показаны характеристики долгосрочной стабильности как функции образования нерастворимых агрегатов, выраженные в процентах от исходной концентрации антитела (приблизительно 150 мг/мл).

Время (месяцы – мес.)	Флакон (от 2 до 8°C)	PFS (от 2 до 8°C)	Флакон (25°C)	PFS (25°C)	Флакон (40°C)	PFS (40°C)
0	1,3	1,3	1,4	1,3	1,8	1,3
0,5	1,3	1,3	1,4	1,4	1,9	1,8
1	1,3	1,3	1,7	1,6	2,6	2,4
2,8	1,5	1,5	2,0	1,8	4,1	
6,4	1,5	1,5	2,2	2,0		
12,4	1,3	1,3				
18,1	1,5	1,5				

Эти данные графически проиллюстрированы на фиг. 2, 3 и 4.

Далее проводили одномерный анализ вязкости (Ср) для нескольких концентраций 33-6400877В и аргинина (количество остальных компонентов состава являлось фиксированным).

Результаты показаны на фиг. 5. При нескольких высоких концентрациях аргинина (150 мМ, 190 мМ, 220 мМ и 250 мМ) уровень Ср при 25°C являлся значительно более низким, чем уровень Ср, рассчитанный для состава для фазы 1 при 23°C (уровень Ср составлял 24). Ср при 5°C улучшалась с увеличением значений концентрации аргинина.

Ср также тестировали при нескольких концентрациях белка (135 мг/мл, 150 мг/мл и 165 мг/мл). Результаты показаны на фиг. 6. Ср измеряли при нескольких температурах (5°C, 18°C, 25°C и 30°C). Анализ показывает, что даже при высоких значениях концентрации белка Ср уменьшается при увеличении значений концентрации аргинина, в частности при температурах более 18°C. В целом, когда используется по меньшей мере 190 мМ аргинина, вязкость при температуре приблизительно 25°C находится на уровне требуемого значения Ср, составляющего 10, когда состав содержит 33-640087\_7В в концентрации 165 мг/мл, или ниже его.

Устойчивость состава на основе 33-6400877В также анализировали при различных температурах, значениях pH, значениях концентрации аргинина и значениях концентрации вспомогательных веществ. Составы хранили при температурах, составляющих 40°C, 25°C, либо 2-8°C, в течение 1, 6 или 11 месяцев соответственно. Образцы отбирали в нескольких временных точках при каждом условии и определяли образование агрегатов с использованием стандартных аналитических методов. Рассчитывали процентные значения образования агрегатов за месяц. Значения угла наклона для полученных графиков показаны в табл. 5. Результаты показывают, что скорость агрегации стабильна в диапазоне pH, концентрации поверхностно-активного вещества или аргинина в протестированных условиях. Небольшое увеличение скорости агрегации наблюдалось при pH 5,0 в ходе испытаний стабильности в условиях ускоренного старения в течение одного месяца (40°C).

Таблица 5

		pH 5,0, 220 мМ Arg-HCL	pH 6,0, 220 мМ Arg-HCL	pH 5,5, 190 мМ Arg-HCL	pH 5,5, 270 мМ Arg-HCL	pH 5,5, 0,02% PS80	pH 5,5, 0,03% PS80	pH 5,5, 0,05% PS80
40°C	Наклон (%/мес.)	1,7	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,4
25°C	Наклон (%/мес.)	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
2-8°C	Наклон (%/мес.)	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04	0,05

Тестировали несколько дополнительных составов. Особый интерес представляет состав, содержащий 20 мМ гистидина/гистидина-HCl, 170 мМ лизина-HCl, 0,02% PS80, pH 5,5 и 33-640087\_7В в концентрации приблизительно 160 мг/мл, который также продемонстрировал значительные улучшения в отношении уровня Ср при 23°C (уровень Ср, составляющий 8,7). Анализ уровня Ср при 23°C для составов, содержащих 33-640087\_7В в концентрации 150 мг/мл и либо 150 мМ, либо 190 мМ лизина (и 20 мМ гистидина/гистидина-HCl, 0,02% PS80, pH 5,5), также продемонстрировал значительные улучшения в отношении вязкости, т.е. уровень Ср, составляющий менее 10, по сравнению с уровнем Ср состава для фазы 1.

### Вывод

Был разработан состав следующего поколения, который обеспечивает неожиданное снижение уровня RSA при высоких концентрациях антител. Состав следующего поколения может делать возможным введение антитела к IL-33 в более высокой единичной дозе на объем, обеспечивая введение более высокой терапевтической дозы. Это может уменьшить дискомфорт, испытываемый пациентом, например, при подкожной доставке, за счет уменьшения объема лекарственного продукта, подлежащего доставке в место инъекции, что приводит к повышению комплаентности пациента. Это также может предоставить возможность исследования более динамичного диапазона доз в клинических условиях, увеличивая вероятность обнаружения наиболее терапевтически эффективной дозы.

Кроме того, состав характеризуется приемлемым профилем долгосрочной стабильности и сниженным уровнем вязкости. Снижение уровня вязкости может оказать положительное влияние на введение лекарственного средства за счет повышения функциональности устройства, используемого для введения антитела. Аналогично, способность медицинского работника или пациента вручную путем инъекции вводить лекарственное средство в организм пациента может быть улучшена за счет низкого уровня вязкости.

### Последовательности

#### SEQ ID NO 1: CDR1 VH 33\_640087-7B

Ser Tyr Ala Met Ser

#### SEQ ID NO 2: CDR2 VH 33\_640087-7B

Gly Ile Ser Ala Ile Asp Gln Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

#### SEQ ID NO 3: CDR3 VH 33\_640087-7B

Gln Lys Phe Met Gln Leu Trp Gly Gly Gly Leu Arg Tyr Pro Phe Gly Tyr

#### SEQ ID NO 4: VH 33\_640087-7B

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

Ser Gly Ile Ser Ala Ile Asp Gln Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
Ala Arg Gln Lys Phe Met Gln Leu Trp Gly Gly Gly Leu Arg Tyr Pro  
Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

SEQ ID NO 5: CDR1 VL 33\_640087-7B

Ser Gly Glu Gly Met Gly Asp Lys Tyr Ala Ala

SEQ ID NO 6: CDR2 VL 33\_640087-7B

Arg Asp Thr Lys Arg Pro Ser

SEQ ID NO 7: CDR3 VL 33\_640087-7B

Gly Val Ile Gln Asp Asn Thr Gly Val

SEQ ID NO 8: VL 33\_640087-7B

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Gly Met Gly Asp Lys Tyr Ala  
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
Arg Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Ile Gln Asp Asn Thr Gly Val  
Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

SEQ ID NO 9: HC 33\_640087-7B

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
Ser Gly Ile Ser Ala Ile Asp Gln Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
Ala Arg Gln Lys Phe Met Gln Leu Trp Gly Gly Gly Leu Arg Tyr Pro  
Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

SEQ ID NO 10: LC 33\_640087-7B

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Gly Met Gly Asp Lys Tyr Ala  
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 Arg Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Ile Gln Asp Asn Thr Gly Val  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
 Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
 Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
 Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
 Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
 Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro  
 Thr Glu Cys Ser

SEQ ID NO 11: ДНК, кодирующая VH 33\_640087-7B

gaggtgcagc tgtggagtc tgggggagc ttggtacagc ctgggggctc cctgagactc  
 tcctgtcag cctctggatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct  
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcagc atttctcaa tagaccaag cacatactac  
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaaga cacgctgtat  
 ctgcaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc ccggcagaag  
 ttcattcagc tatggggggg gggcttgcgt tacccttcg gctactgggg ccaggggaca  
 atggtcaccg tctctca

SEQ ID NO 12: ДНК, кодирующая VL 33\_640087-7B

tcctatgtgc tgactcagcc acctcagtg tccgtgtccc caggacagac gccagcatc  
 acctgctctg gagaaggaat gggggataaa tatgctgctt ggtatcagca gaagccaggc  
 cagtcacctg tgctgtcat ctatcgagat acaaagcggc cctcagggat ccctgagcga  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc acgttgacca tcagcgggac ccaggctatg  
 gatgaggctg actattactg tgggtgac caggacaaca ctgggggtatt ccggcgaggg  
 accaagctca ccgtctca

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-33 в концентрации от 100 до 200 мг/мл, от 170 до 250 мМ аргинина или от 150 до 220 мМ лизина, от 16 до 24 мМ гистидинового буфера, где рН представляет собой рН  $5,5 \pm 0,5$ , и поверхностно-активное вещество, где антитело к IL-33 содер-

жит:

i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий VHCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3; и

ii) переменный домен легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 7.

2. Композиция по п.1, где антитело к IL-33 содержит:

(i) переменный домен тяжелой цепи, который представлен:

i) последовательностью аминокислот, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 4; или

ii) последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 11;

(ii) переменный домен легкой цепи, который представлен:

i) последовательностью аминокислот, которая по меньшей мере на 95%, 90%, 85% или 80% идентична SEQ ID NO: 8; или

ii) последовательностью аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12; или

(iii) переменный домен тяжелой цепи, указанный в (a), и переменный домен легкой цепи, указанный в (b).

3. Композиция по п.1 или 2, где антитело к IL-33 представляет собой антитело подкласса IgG1.

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-33 содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, или переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-33 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-33 конкурирует с 33\_640087-7B за связывание с IL-33 в анализе конкурентного связывания методом HTRF *in vitro*.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации менее чем 180 мг/мл, необязательно от 130 до 170 мг/мл.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-33 присутствует в концентрации 150 мг/мл  $\pm$  10%.

9. Композиция по п.8, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, при этом необязательно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20, полисорбат 80 или их смесь.

10. Композиция по любому из пп.8 или 9, где поверхностно-активное вещество находится в концентрации от 0,005% (вес./об.) до 0,05% (вес./об.).

11. Композиция по п.10, содержащая 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,010% (вес./об.) поверхностно-активного вещества.

12. Композиция по любому из пп.9-11, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от 190 до 250 мМ аргинина.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая приблизительно 220 мМ аргинина.

15. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где аргинин представлен гидрохлоридом L-аргинина.

16. Композиция по любому из пп.1-12, содержащая приблизительно 170 мМ лизина.

17. Композиция по п.1, где буфер представлен гистидином, при этом необязательно буфер представлен L-гистидином/гидрохлоридом L-гистидина.

18. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где буфер находится в концентрации от 17 до 24 мМ, необязательно от 18 до 24 мМ.

19. Композиция по любому из пп.17 или 18, где буфер находится в концентрации от 19 до 21 мМ, необязательно предусматривается 20 мМ  $\pm$  10% буфера.

20. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая представляет собой жидкость.

21. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где pH представляет собой pH, составляющий приблизительно 5,5.

22. Композиция по любому из пп.19-21, характеризующаяся сниженным уровнем вязкости по сравнению с уровнем вязкости, имеющим место для антитела к IL-33 в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию антитела к IL-33, например 50 мг/мл.

23. Композиция по любому из пп.19-22, где вязкость составляет от 5 до 20 сП, необязательно менее чем 10 сП, как например приблизительно 9 сП.

24. Композиция по любому из пп.19-23, характеризующаяся тем, что антитело к IL-33 характеризуется сниженным уровнем обратимой самоассоциации по сравнению с уровнем обратимой самоассоциации антитела к IL-33 в композиции, содержащей 20 мМ гистидина, 80 мМ аргинина, 120 мМ сахарозы, 0,02% (вес./об.) полисорбата 80 при pH 6,0 и более низкую концентрацию антитела к IL-33, например 50 мг/мл.

25. Композиция по любому из предыдущих пунктов, предусматривающая выраженное в вес.% содержание мономерной формы, составляющее от 35 до 50%.

26. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где менее чем 5%, необязательно менее чем 2%, количества антитела подвергается агрегации по прошествии от 12 до 18 месяцев хранения при температуре от 2 до 8°C, как измерено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

27. Фармацевтическая композиция, содержащая:

i) 33\_640087-7B в концентрации от 130 до 170 мг/мл, 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 220 мМ аргинина и от 16 до 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH  $5,5 \pm 0,5$ ;

ii) 33\_640087-7B в концентрации от 130 до 170 мг/мл, 0,02% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 170 мМ лизина и от 16 до 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH  $5,5 \pm 0,5$ ; или

iii) 33\_640087-7B в концентрации от 130 до 170 мг/мл, 0,02% (вес./об.)  $\pm$  0,015% полисорбата 80, приблизительно 190 мМ аргинина и от 16 до 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH  $5,5 \pm 0,5$ .

28. Композиция по п.27, содержащая 33\_640087-7B в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

29. Композиция по любому из пп.27 или 28, содержащая от 18 до 22 мМ гистидинового буфера, необязательно приблизительно 20 мМ гистидинового буфера.

30. Композиция по любому из пп.27-29, которая представляет собой жидкость.

31. Фармацевтическое готовое изделие, содержащее от 0,5 до 5 мл композиции по любому из предыдущих пунктов.

32. Фармацевтическое готовое изделие по п.31, содержащее от 1 до 3 мл композиции.

33. Фармацевтический флакон, содержащий от 0,5 до 5 мл композиции по любому из пп.1-30.

34. Фармацевтический флакон по п.33, содержащий от 1 до 3 мл композиции.

35. Способ лечения IL-33-опосредованного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп.1-30.

36. Способ по п.35, где IL-33-опосредованное нарушение представляет собой астму, atopический дерматит или нарушение, представленное хронической обструктивной болезнью легких, или диабетическую болезнь почек.

37. Способ получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью менее чем 10 сП и содержащей антитело к IL-33 в концентрации от 100 до 200 мг/мл, от 170 до 250 мМ аргинина или от 150 до 220 мМ лизина, от 16 до 24 мМ гистидинового буфера, где pH представляет собой pH  $5,5 \pm 0,5$ , и поверхностно-активное вещество, включающий стадии:

i) объединения в растворе антитела, аргинина и буфера с получением раствора, содержащего антитело к IL-33 в концентрации от 100 до 200 мг/мл, от 170 до 250 мМ аргинина или от 150 до 220 мМ лизина и от 16 до 24 мМ гистидинового буфера; и

ii) добавления поверхностно-активного вещества в раствор с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей 0,03% (вес./об.)  $\pm$  0,015% (вес./об.).

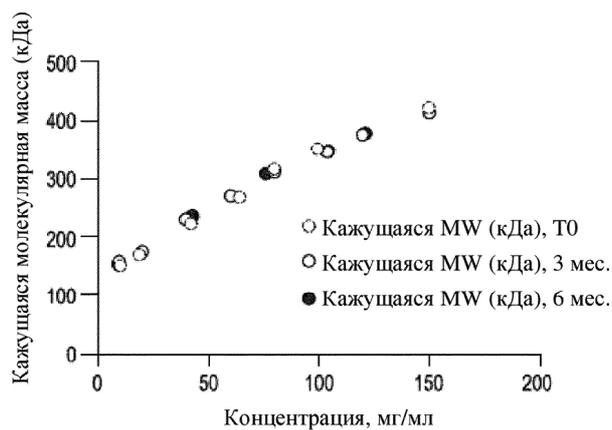
38. Способ по п.37, где стабильная жидкая композиция содержит приблизительно 220 мМ аргинина, при этом необязательно аргинин представлен гидрохлоридом L-аргинина.

39. Способ по п.37 или 38, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 и буфер получен на основе гистидина.

40. Способ по любому из пп.37-39, при этом способ обеспечивает получение стабильного жидкого состава, характеризующегося pH от pH, составляющего 5, до pH, составляющего 6, необязательно pH, составляющего приблизительно 5,5.

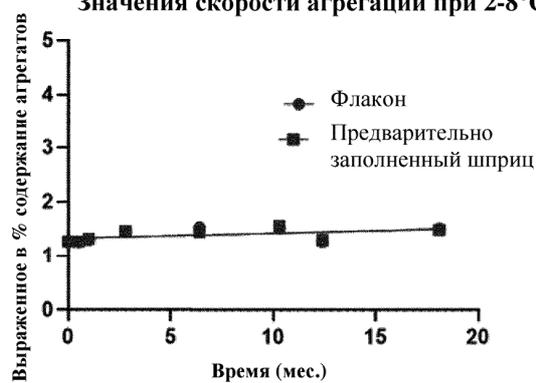
41. Способ по любому из пп.37-40, где антитело к IL-33 является таким, как определено в любом из пп.1-5.

42. Способ по любому из пп.37-41, где выраженный в сП показатель измеряют при 23°C.



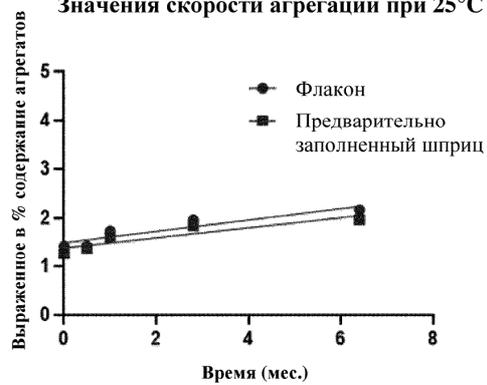
Фиг. 1

## Значения скорости агрегации при 2-8°C



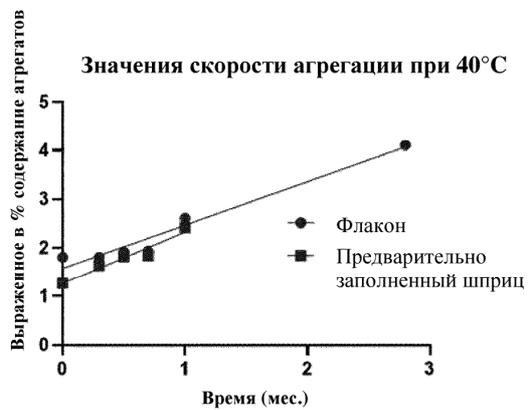
Фиг. 2

## Значения скорости агрегации при 25°C

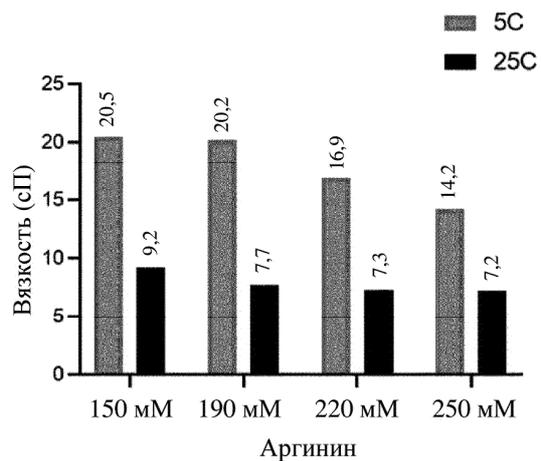


Фиг. 3

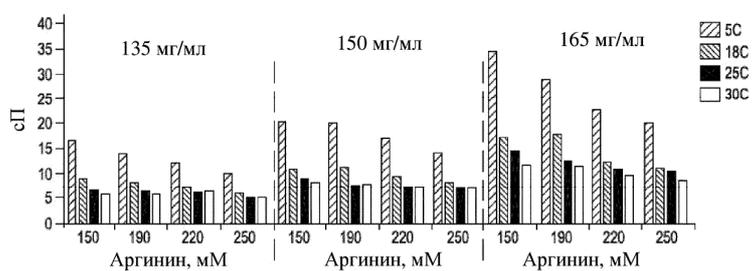
## Значения скорости агрегации при 40°C



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

