

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046767**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.19

(21) Номер заявки
202292327

(22) Дата подачи заявки
2021.02.12

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(54) **СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К TSLP ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **62/976,007; 63/148,105**

(32) **2020.02.13; 2021.02.10**

(33) **US**

(43) **2022.10.21**

(86) **PCT/US2021/017880**

(87) **WO 2021/163504 2021.08.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Луэрес Алексис, Слоун Кристофер,
Талли Клиа (US)**

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

(56) **WO-A1-2014031718
EP-A1-3391904**

PARNES JANE R. ET AL: "157) in Healthy and Atopic Dermatitis Adult Subjects", CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, [Online] vol. 106, no. 2, 23 March 2019 (2019-03-23), pages 441-449, XP055804368, US ISSN: 0009-9236, DOI: 10.1002/cpt.1401 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/cpt.1401>[retrieved on 2021-05-18] (figure 1, page 445, column 2, paragraph 3 to page 447 US-A1-2018296669

(57) В изобретении предусмотрены водные композиции, содержащие (a) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (c) по меньшей мере одну основную аминокислоту или ее соль. Также предусмотрены водные композиции, предусматривающие водные композиции, содержащие (a) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (c) по меньшей мере одну соль кальция или соль магния. Также предусмотрены родственные готовые изделия, предварительно заполненные шприцы и флаконы, содержащие композиции по настоящему изобретению. В данном документе предусмотрены пути применения композиций для лечения воспалительного заболевания, например, атопического дерматита. Также в данном документе предусмотрены способы получения стабильного жидкого антитела, характеризующегося вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 100 сП.

B1**046767****046767****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/976007, поданной 13 февраля 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/148105, поданной 10 февраля 2021 года, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к моноклональным антителам к TSLP человека, включая высококонцентрированные водные составы на основе тезепелумаба и его биологических аналогов.

Включение посредством ссылки материала, поданного в электронном виде

Машиночитаемый перечень нуклеотидных/аминокислотных последовательностей, включенный посредством ссылки во всей своей полноте, подается одновременно с данной заявкой и обозначен следующим образом: файл в формате ASCII (текстовый) размером 9911 байт под названием "54250_Seqlisting.txt"; созданный 11 февраля 2021 года.

Уровень техники

Краткое описание родственной технологии.

В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании фазы 2 тезепелумаб (также известный как AMG 157 и MED9929) вводили людям в дозах от 70 до 280 мг. Субъекты, которые получали тезепелумаб, демонстрировали частоты клинически значимых обострений астмы, которые были ниже, чем у тех, которые получали плацебо.

Увеличение концентраций белка в составах на основе лекарственных средств может вызывать проблемы. Например, составы, содержащие высокие концентрации белка, могут приводить к агрегации, приводящей к образованию высокомолекулярных разновидностей (HMWS). HMWS могут вызывать особенные затруднения в некоторых составах на основе белка. Агрегация также может потенциально влиять на подкожную биодоступность и фармакокинетику терапевтического белка, а также может вызывать утрату биологической активности и повышение иммуногенности белка. Составы на основе белка с высокой концентрацией могут привести к повышенной вязкости, что может оказывать неблагоприятное влияние на наполнение и введение продукта, представляющего собой лекарственное средство.

Следовательно, в данной области техники существует потребность в составах на основе тезепелумаба с высокой концентрацией и пониженной вязкостью, высокой стабильностью и низкими уровнями агрегации.

Сущность изобретения

В данном документе впервые представлены данные, демонстрирующие эффекты снижения вязкости некоторых вспомогательных веществ в отношении состава на основе антитела с высокой концентрацией. Данные подтверждают эффекты снижения вязкости основных аминокислот или их солей, а также солей кальция или солей магния. Данные также подтверждают стабильность таких составов на основе антитела с высокой концентрацией.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает композицию, например, водную композицию, содержащую (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну основную аминокислоту или ее соль. Также рассматривается водная композиция, содержащая (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну основную аминокислоту или ее соль, где композиция содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ основной аминокислоты или ее соли. В иллюстративных случаях основная аминокислота представляет собой аргинин. Необязательно соль представляет собой органическую соль аргинина. В различных аспектах соль аргинина представляет собой ацетат аргинина, аспартат аргинина, глутамат аргинина, гликолят аргинина, лактат аргинина, метансульфонат аргинина, пропионат аргинина или их комбинацию. В иллюстративных случаях основная аминокислота представляет собой гистидин. Необязательно соль представляет собой органическую соль гистидина. В иллюстративных аспектах соль гистидина представляет собой ацетат гистидина, аспартат гистидина, глутамат гистидина, гликолят гистидина, лактат гистидина, метансульфонат гистидина, пропионат гистидина или их комбинацию. В различных случаях основная аминокислота представляет собой лизин. Необязательно соль представляет собой органическую соль лизина. В различных аспектах соль лизина представляет собой ацетат лизина, аспартат лизина, глутамат лизина, гликолят лизина, лактат лизина, метансульфонат лизина, пропионат лизина или их комбинацию.

Настоящее изобретение также предусматривает композицию, например, водную композицию, содержащую (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну соль кальция или соль магния. Также рассматривается водная композиция, содержащая (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну соль кальция или соль магния, где композиция содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 150 мМ соли кальция или соли магния. В иллюстративных аспектах соль кальция или соль магния

предусматривает противоион, в котором отсутствует хлорид. Необязательно противоион представляет собой ацетат, аспартат, глутамат, гликолят, лактат, метансульфонат, пропионат или их комбинацию. В различных аспектах соль кальция представляет собой ацетат кальция, аспартат кальция, глутамат кальция, гликолят кальция, лактат кальция, метансульфонат кальция, пропионат кальция или их комбинацию. В иллюстративных случаях соль магния представляет собой ацетат магния, аспартат магния, глутамат магния, гликолят магния, лактат магния, метансульфонат магния, пропионат магния или их комбинацию. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ основной аминокислоты или ее соли или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ соли кальция или соли магния.

В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, дополнительно содержит N-ацетиларгинин (NAR), N-ацетиллизин, метионин, глицин, пролин, ацетат натрия, трис-ацетат, соль гистидина или соль кальция, необязательно в количестве от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит (i) соль аргинина и (ii) NAR и/или метионин. В различных аспектах соль аргинина представляет собой глутамат аргинина. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит (i) соль кальция и (ii) NAR и/или метионин. В иллюстративных аспектах соль кальция представляет собой глутамат кальция. В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит антитело к TSLP в концентрации от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, необязательно от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл, например, от приблизительно 170 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, необязательно от приблизительно 175 мг/мл до приблизительно 185 мг/мл, например, 180 мг/мл. В иллюстративных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, характеризуется значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,75, необязательно от приблизительно 4,8 до приблизительно 6,0. В иллюстративных аспектах вязкость композиции, раскрытой в настоящем изобретении, составляет менее чем 100 сП при 23°C, 1000·с⁻¹, необязательно менее чем 75 сП при 23°C, 1000·с⁻¹, например, менее чем 60 сП или менее чем 50 сП.

Композиция, раскрытая в настоящем изобретении, в иллюстративных случаях содержит поверхностно-активное вещество, которое является амфипатическим и/или неионогенным. В различных аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, например, полисорбат 20 или полисорбат 80 или их смесь. Необязательно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,005% вес./об. до приблизительно 0,015% вес./об. или меньше, необязательно приблизительно 0,010% вес./об.±0,0025% вес./об. поверхностно-активного вещества, например, приблизительно 0,005% вес./об., 0,010% вес./об. или 0,015% вес./об. поверхностно-активного вещества.

В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 25-190 мМ аргинина в форме основания и 25-200 мМ глутаминовой кислоты. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 140 мМ аргинина в форме основания и 150 мМ глутаминовой кислоты. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая аргинин и глутамат, содержит пролин в количестве от 0 до 250 мМ. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты и 100 мМ L-пролина. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая аргинин и глутамат, а также необязательно пролин, содержит 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 140 мМ аргинина в форме основания, 150 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты, 100 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 10-125 мМ аргинина в форме основания и 25-225 мМ глутаминовой кислоты. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 95 мМ аргинина в форме основания и 170 мМ глутаминовой кислоты. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая аргинин и глутамат, содержит пролин в количестве от 0 до 220 мМ. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты и 85 мМ L-пролина. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая аргинин и глутамат, содержит 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 95 мМ аргинина в форме основания, 170 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты, 85 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 15-130 мМ кальция и 30-300 мМ глутамата. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 100 мМ кальция и 230 мМ глутамата. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая кальций и глутамат, содержит пролин в количестве от 0 до 250 мМ. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата и 70 мМ L-пролина. В различных вариантах

осуществления водная композиция содержит 15-195 мМ кальция и 25-320 мМ глутамата. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 110 мМ кальция и 240 мМ глутамата. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит пролин в количестве от 0 до 220 мМ. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата и 60 мМ L-пролина. В различных вариантах осуществления водная композиция, содержащая кальций и глутамат, содержит 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 100 мМ кальция, 230 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата, 70 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 110 мМ кальция, 240 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата, 60 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

В различных вариантах осуществления водная композиция, описанная в данном документе, характеризуется значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,75. В различных вариантах осуществления водная композиция характеризуется значением pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 6,0. В различных вариантах осуществления водная композиция характеризуется значением pH от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,7. В различных вариантах осуществления водная композиция характеризуется значением pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В различных вариантах осуществления водная композиция, описанная в данном документе, характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6 или 5,7.

В различных случаях композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг. Необязательно композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью, составляющей более чем приблизительно 350 мОсм/кг.

В иллюстративных случаях композиция пригодна для кратковременного хранения при 25°C, 30°C или 40°C или для длительного хранения при приблизительно -30°C или от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. Например, менее чем 0,5% терапевтического белка разрушается через 6 месяцев хранения при от 2°C до 8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В различных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В различных аспектах менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В иллюстративных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В иллюстративных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 2 лет до приблизительно 3 лет, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). Также, например, менее чем 5% антитела разрушается через от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно менее чем 2% антитела разрушается через 24 месяца или 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C. В различных аспектах менее чем 5% антитела разрушается через по меньшей мере 2 недели (необязательно через по меньшей мере 1 месяц, через по меньшей мере 2 месяца, через по меньшей мере 3 месяца, через по меньшей мере 4 месяца, через по меньшей мере 5 месяцев или через по меньшей мере 6 месяцев) хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. В различных случаях менее чем 5% антитела разрушается через от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C, после чего следуют по меньшей мере 2 недели, или по меньшей мере приблизительно 1 месяц, или по меньшей мере приблизительно 2 месяца хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. Необязательно менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре выше чем приблизительно 20°C в течение по меньшей мере или приблизительно 2 недель, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), необязательно в течение по меньшей мере или приблизительно 4 недель или приблизительно 8 недель. В различных аспектах температура составляет приблизительно 25°C или больше, или приблизительно 30°C или больше, или приблизительно 40°C или больше.

В данном документе дополнительно предусмотрено готовое изделие. В иллюстративных вариантах осуществления изделие содержит композицию по настоящему изобретению, необязательно содержащую от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 1 мл до приблизительно

3 мл) водной композиции.

Дополнительно в данном документе предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

Дополнительно предусмотрен флакон, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл) водной композиции.

Также предусмотрен автоинъектор, содержащий водную композицию, описанную в данном документе. В различных вариантах осуществления автоинъектор представляет собой Ypsomed YpsoMate®. В различных вариантах осуществления автоинъектор раскрыт в WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 или PCT/US20/53176.

В данном документе предусмотрено применение композиции, раскрытой в настоящем изобретении, для лечения воспалительного заболевания. В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, atopического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, заболевания, вызванного Ig (такого как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF), необязательно воспалительное заболевание представляет собой atopический дерматит. Необязательно воспалительное заболевание представляет собой COPD.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, раскрытой в настоящем изобретении. В различных аспектах воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, atopического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), назальных полипов, хронического спонтанного уртикарного, заболевания, вызванного Ig (такого как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF). Необязательно воспалительное заболевание представляет собой atopический дерматит. Необязательно воспалительное заболевание представляет собой COPD. В различных случаях композицию, раскрытую в настоящем изобретении, вводят субъекту посредством подкожного введения. В иллюстративных случаях субъекту вводят от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл) водной композиции.

Дополнительно предусмотрен способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 100 сП, и содержащей (А) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (В) поверхностно-активное вещество и (С) основную аминокислоту или ее соль, соль кальция, соль магния или их комбинацию. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает (i) объединение антитела с водным раствором, содержащим от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ основной аминокислоты или ее соли, соли кальция, соли магния или их комбинации, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,01% вес./об.±0,005% вес./об.

Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием, приведенном в сочетании с графическими материалами. Несмотря на то, что композиции, изделия и способы допускают варианты осуществления в различных формах, приведенное ниже описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что настоящее раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. Предусмотрено, что в случае композиций, изделий и способов, описанных в данном документе, необязательные признаки, в том числе без ограничения компоненты, их диапазоны в композициях, заместители, условия и стадии, следует выбирать из различных аспектов, вариантов осуществления и примеров, представленных в данном документе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график вязкости (сП) двух различных составов, содержащих терапевтический белок, представленный в виде зависимости от концентрации белка (мг/мл).

На фиг. 2 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве 100 мМ или 150 мМ). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 3 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе

тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве 60 мМ). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 190 мг/мл.

На фиг. 4 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное (указанные) вспомогательное (вспомогательные) вещество (вещества) (в указанном количестве). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл. Столбец сразу слева от 0,5% PVP относится к составу, содержащему 100 мМ ацетата натрия и 75 мМ ацетата аргинина. Указанные % представляют собой % вес./об.

На фиг. 5 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное (указанные) вспомогательное (вспомогательные) вещество (вещества) (в указанном количестве (мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 6 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (60 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 190 мг/мл.

На фиг. 7 представлен график вязкости (сП) двух различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (60 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 190 мг/мл.

На фиг. 8 представлена таблица с концентрацией белка, вязкостью и значениями рН нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное (указанные) вспомогательное (вспомогательные) вещество (вещества) (в указанном количестве (мМ)).

На фиг. 9А представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (150 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 9В представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (90 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 195 мг/мл.

На фиг. 10 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 11 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (150 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 12 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное вспомогательное вещество (в указанном количестве (50-150 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 13А представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих 150 мМ ацетата аргинина (при указанном значении рН (4,75-5,7)). Также представлены значения вязкости контроля, не содержащего вспомогательное вещество, и состава, содержащего 150 мМ пролина. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 13В представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих 60 мМ ацетата гистидина (при указанном значении рН (5,5-6,5)). Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фиг. 14 представлен график вязкости (сП) нескольких различных составов на основе тезепелумаба, содержащих указанное (указанные) вспомогательное (вспомогательные) вещество (вещества) (в указанном количестве (33-150 мМ)). Также представлена вязкость контроля, не содержащего вспомогательное вещество. Каждый состав содержал тезепелумаб в концентрации приблизительно 210 мг/мл.

На фигурах 15А-15D показан анализ посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) различных составов на основе антитела к TSLP в стрессовых условиях: фиг. 15А, -30°C; фиг. 15В, 5°C, фиг. 15С, 25°C, фиг. 15D, 40°C.

На фиг. 16 показан анализ посредством катионообменной хроматографии (СЕХ) (главный пик, %)

различных составов на основе антитела к TSLP в стрессовых условиях.

На фиг. 17 показан анализ посредством RCE-SDS высвобождения тяжелой цепи и легкой цепи и стабильности в различных условиях хранения в течение 6 месяцев.

На фиг. 18 показана вязкость различных составов на основе антитела к TSLP в стрессовых условиях.

Подробное описание

Определения.

Вышеприведенное описание приведено только для ясности понимания, и оно не должно подразумевать каких-либо нежелательных ограничений, так как модификации в пределах объема настоящего изобретения могут быть очевидны для рядовых специалистов в данной области техники.

На протяжении всего настоящего описания и нижеследующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", будут подразумевать включение заявленного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но без исключения любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий.

На протяжении всего настоящего описания, где композиции описаны как содержащие компоненты или материалы, предполагается, что композиции также могут фактически состоять или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, если способы описаны как включающие конкретные стадии, предполагается, что способы также могут фактически состоять или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Настоящее изобретение, раскрытое в данном документе иллюстративным образом, может быть осуществлено на практике соответствующим образом при отсутствии любого элемента или стадии, которые конкретно не раскрыты в данном документе.

Осуществление на практике способа, раскрытого в данном документе, и его индивидуальных стадий может проводиться вручную и/или с применением автоматической обработки, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, рядовой специалист в данной области техники легко поймет, что можно использовать другие пути выполнения действий, ассоциированных с указанными способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий могут быть объединены, удалены или дополнительно подразделены на дополнительные стадии.

Предполагается, что композиции и способы включают варианты осуществления, включающие любую комбинацию одного или нескольких дополнительных необязательных элементов, признаков и стадий, дополнительно описанных ниже (в том числе показанных на фигурах), если не указано иное.

В странах и на территориях, где запрещено патентование способов, осуществляемых на практике в отношении организма человека, значение "введения" композиции субъекту-человеку должно ограничиваться назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет самостоятельно вводить посредством любой методики (например, перорально, посредством ингаляции, местного нанесения, инъекции, вставки и т.п.). Предусматривается самая широкая приемлемая интерпретация, которая согласуется с законами или правилами, определяющими патентоспособность объекта изобретения. В странах и на территориях, где не запрещено патентование способов, осуществляемых на практике в отношении организма человека, "введение" композиций предусматривает как способы, осуществляемые на практике в отношении организма человека, так и вышеупомянутые действия.

Следует понимать, что каждое максимальное числовое ограничение, приводимое на протяжении всего настоящего описания, в качестве альтернативных аспектов включают диапазоны, образованные каждым соответствующим более низким числовым ограничением, как если бы такие диапазоны были указаны явным образом. Каждое минимальное числовое ограничение, приводимое на протяжении всего настоящего описания, в качестве альтернативных аспектов будет включать диапазоны, образованные каждым более высоким числовым ограничением, как если бы такие диапазоны были указаны явным образом. Каждый числовой диапазон, приводимый на протяжении всего настоящего описания, будет включать каждый более узкий числовой диапазон, который находится в пределах такого более широкого числового диапазона, как если бы все такие более узкие числовые диапазоны были указаны явным образом в данном документе. Следует понимать, что размеры и значения, раскрытые в данном документе, охватывают раскрытие и приведенного значения, и соответствующего точного числового значения, например, следует понимать, что значение, описанное как "приблизительно 10 мМ", включает в качестве альтернативного раскрытия "10 мМ".

Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в данном документе, настоящим полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим раскрытием и включенными патентами, публикациями и ссылками настоящее раскрытие должно иметь преимущественную силу.

Если не указано иное, то следующие термины, используемые в настоящем изобретении, включая описание и формулу изобретения, имеют определенные, представленные ниже.

Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного и множественного числа включают ссылки как во множественном, так и в единственном числе, если

контекст явно не диктует иное.

Если не указано иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Следующие ссылки предоставляют специалисту общее определение многих терминов, используемых в настоящем изобретении, включая 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) и Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).

Термины "приблизительно" или "примерно" означают приемлемую ошибку для конкретного значения, определенную специалистом средней квалификации в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измеряется или определяется. В определенных вариантах осуществления термины "приблизительно" или "примерно" означают в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термины "приблизительно" или "примерно" означают 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. Всякий раз, когда термины "приблизительно" или "примерно" предшествуют первому числовому значению в ряду из двух или более числовых значений, подразумевается, что термины "приблизительно" или "примерно" применяются к каждому из числовых значений в данном ряду.

Термины "специфически связывает", "антигенспецифический", "специфический по отношению к", "селективное связывающее средство", "специфическое связывающее средство", "антиген-мишень" или "иммунореактивный" в отношении антигена относятся к антителу или полипептиду, которые связывают антиген-мишень с большей аффинностью, чем другие антигены родственных белков. В данном документе предполагается, что средство специфически связывает целевые белки, например, поверхностный антиген (например, Т-клеточный рецептор, CD3), цитокин (например, TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN-g, TNF- α) и т.п.

Термины "антитело" или "иммуноглобулин" относятся к каноническому тетрамерному гликопротеину, который состоит из двух по сути полноразмерных тяжелых цепей и двух по сути полноразмерных легких цепей, каждая из которых содержит вариабельную область и по сути полноразмерную константную область. Антигенсвязывающие части могут быть получены с применением методик рекомбинантной ДНК либо посредством ферментативного или химического расщепления интактных антител. Термин "антитело" предусматривает моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, человеческие антитела и гуманизированные антитела.

Варианты антител предусматривают фрагменты антител и антителоподобные белки с изменениями структуры канонических тетрамерных антител. Типичные варианты антител содержат V-области с изменением константных областей или в качестве альтернативы предусматривают добавление V-областей к константным областям, необязательно неклассическим способом. Примеры включают полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела с дополнительными V-областями), фрагменты антител, которые способны связывать антиген (например, Fab', F'(ab)₂, Fv, одноцепочечные антитела, диатела), бипаратопные и рекомбинантные пептиды, содержащие вышеуказанное, при условии, что они характеризуются требуемой биологической активностью.

"Фрагменты антител" предусматривают антигенсвязывающие части антител, включая, среди прочего, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, доменное антитело (dAb), фрагменты определяющей комплементарности области (CDR), антитела с привитыми CDR, одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, химерные антитела, диатела, триатела, тетратела, миниантитело, линейное антитело; хелатирующее рекомбинантное антитело, триспецифическое антитело или биспецифическое антитело, интратело, нанотело, иммунофармацевтическое средство на основе небольшого модульного белка (SMIP), слитый белок на основе антигенсвязывающего домена иммуноглобулина, однодоменные антитела (включая верблюжье антитело), VHH-содержащее антитело или его вариант или производное и полипептиды, которые содержат по меньшей мере часть иммуноглобулина, которая является достаточной для обеспечения специфического связывания антигена с полипептидом, например, одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR, до тех пор, пока антитело сохраняет требуемую биологическую активность.

"Валентность" относится к количеству антигенсвязывающих участков в каждом антителе или фрагменте антитела, которые нацеливаются на эпитоп. Типичная полноразмерная молекула IgG или F(ab)₂ является "бивалентной" в том смысле, что она содержит два идентичных участка связывания мишени. Фрагмент "моновалентного" антитела, такой как F(ab) или scFc, с одним участком связывания антигена. Тривалентные или тетравалентные антигенсвязывающие белки также могут быть сконструированы таким образом, чтобы они были поливалентными.

"Моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции по сути гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

Термин "подавляет активность TSLP" предусматривает подавление любого одного или нескольких из следующего:

связывания TSLP с его рецептором;
пролиферации, активации или дифференцировки клеток, экспрессирующих TSLPR, в присутствии TSLP;

подавления выработки цитокинов Th2 в поляризационном анализе в присутствии TSLP;

активации или созревания дендритных клеток в присутствии TSLP;

высвобождения цитокинов тучными клетками в присутствии TSLP.

См., например, патент США 7982016 B2, столбец 6 и пример 8, и US 2012/0020988 A1, примеры 7-10.

Термины "образец" или "биологический образец" относятся к пробе, полученной от субъекта для применения в способах по настоящему изобретению, и предусматривают мочу, цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови, слюну, мокроту, биоптаты тканей, спинномозговую жидкость, мононуклеарные клетки периферической крови со стимуляцией *in vitro*, мононуклеарные клетки периферической крови без стимуляции *in vitro*, лимфоидные ткани кишечника со стимуляцией *in vitro*, лимфоидные ткани кишечника без стимуляции *in vitro*, лаваж кишечника, бронхоальвеолярный лаваж, назальный лаваж и индуцированную мокроту.

Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" относятся к устранению, снижению проявления, супрессии или улучшению, либо временно, либо постоянно, либо частично, либо полностью, клинического симптома, проявления или прогрессирования явления, заболевания или состояния, ассоциированных с воспалительным нарушением, описанным в данном документе. Как известно в соответствующей области, лекарственные средства, применяемые в качестве терапевтических средств, способны снижать тяжесть данного болезненного состояния, но не обязательно устранять все проявления заболевания, чтобы считаться пригодными терапевтическими средствами. Сходным образом, введенное в целях профилактики средство лечения не обязательно должно быть полностью эффективным в предупреждении возникновения состояния, чтобы представлять собой действенное профилактическое средство. Простое снижение воздействия заболевания (например, за счет уменьшения количества или тяжести его симптомов, или за счет повышения эффективности другого лечения, или за счет получения другого благоприятного эффекта) или снижение вероятности того, что заболевание возникнет или ухудшится у субъекта, является достаточным. Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ определения эффективности лечения, включающий введение пациенту терапевтического средства в количестве и в течение периода времени, достаточных для того, чтобы индуцировать устойчивое улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя, который отражает тяжесть конкретного нарушения.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое является эффективным для облегчения или ослабления симптомов или признаков заболевания, ассоциированных с заболеванием или нарушением.

Термин "цитокин", используемый в данном документе, относится к одному или нескольким небольшим (5-20 кДа) белкам, высвобождаемым клетками, которые оказывают специфический эффект на взаимодействия и связи между клетками или на поведение клеток, такой как пролиферация и дифференцировка иммунных клеток. Функции цитокинов в иммунной системе предусматривают стимулирование притока циркулирующих лейкоцитов и лимфоцитов в участок иммунологического столкновения; стимулирование развития и пролиферации В-клеток, Т-клеток, мононуклеарных клеток периферической крови (PVMC) и других иммунных клеток и обеспечение противомикробной активности. Примеры иммунных цитокинов включают без ограничения IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, интерферон (включая IFN альфа, бета и гамма), фактор некроза опухоли (включая TNF альфа, бета), трансформирующий фактор роста (включая TGF альфа, бета), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GMCSF) и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP).

"Цитокин, продуцируемый Т-хелперами (Th) 1" или "Th1-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th1, и предусматривает IFN-g, TNF- α , IL-12. "Th2-цитокин" или "Th2-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th2, включая IL-4, IL-5, IL-13 и IL-10. "Th17-цитокин" или "Th17-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th17, включая IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-21. Определенные популяции клеток Th17 экспрессируют IFN-g и/или IL-2 в дополнение к цитокинам Th17, перечисленным в данном документе. Полифункциональный цитокин CTL предусматривает IFN-g, TNF- α , IL-2 и IL-17.

Композиции на основе антитела к TSLP с низкой вязкостью.

Тезепелумаб продемонстрировал эффективность в дозах, находящихся в диапазоне от 70 мг до 280 мг, а антитело к TSLP в некоторых случаях будет составлять в дозах 110 мг/мл или 140 мг/мл.

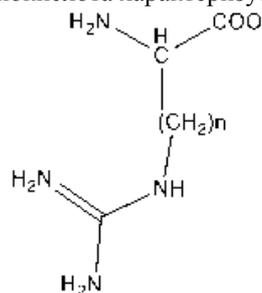
Составы с высокими концентрациями белка могут демонстрировать повышенную вязкость до такой степени, что функциональность устройства, используемого для введения антитела пациенту, может нарушаться. Сходным образом может быть поставлена под угрозу способность поставщика медицинских услуг вручную вводить лекарственное средство пациенту. Кроме того, высокая вязкость может быть недопустимой во время изготовления. Составы с высокими концентрациями белка также являются проблематичными с точки зрения стабильности белка. Например, агрегация, приводящая к образованию высокомолекулярных разновидностей (HMWS), может происходить в составах, содержащих высокие концентрации белка. Поэтому желательно обеспечить изотонический жидкий состав на основе антитела к TSLP с низкой вязкостью, такого как тезепелумаб, подходящий для парентерального введения, который можно хранить в течение длительного времени при низких температурах (например, при 2-8°C и -30°C) или кратковременно при комнатной температуре (например, 20-25°C, для удобства пациента).

Чтобы преодолеть проблему высокой вязкости составов с высокими концентрациями белка настоящее изобретение предусматривает композицию, например, водную композицию, содержащую (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну основную аминокислоту или ее соль. Настоящее изобретение также предусматривает композицию, например, водную композицию, содержащую (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну соль кальция или соль магния. Основываясь, по меньшей мере частично, на данных, представленных в данном документе, и без ограничения какой-либо конкретной теорией, раскрытые в настоящем изобретении композиции представляют собой композиции с низкой вязкостью, содержащие высокую концентрацию терапевтического белка, которые можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, без каких-либо осложнений вследствие высокой вязкости. Основываясь, по меньшей мере частично, на данных, представленных в данном документе, и без ограничения какой-либо конкретной теорией, раскрытые в настоящем изобретении композиции являются высокостабильными, поскольку раскрытые в настоящем изобретении композиции демонстрируют минимальное разрушение после хранения (кратковременного и/или длительного хранения) при низких температурах (например, при 2-8°C и -30°C) или кратковременно при комнатной температуре (например, приблизительно 20-25°C).

Основные аминокислоты.

В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит основную аминокислоту или ее соль. Используемый в данном документе термин "основная аминокислота" относится к аминокислоте, содержащей основную боковую цепь при нейтральном значении pH. Значение pKa основной аминокислоты является достаточно высоким, чтобы они характеризовались тенденцией связывать протоны, приобретая при этом положительный заряд. Основная аминокислота в иллюстративных аспектах содержит боковую цепь, содержащую атом азота, который связывается с протонами (и становится протонированным) или высвобождает связанный протон (и становится депротонированным). В иллюстративных аспектах основная аминокислота может находиться в равновесии между формами NH₂ (депротонированная) и NH₃⁺ (протонированная), или между формами NH (депротонированная) и NH₂⁺ (протонированная), или между формами N (депротонированная) и NH⁺ (протонированная). Для основной аминокислоты при физиологическом значении pH, например, значении pH, составляющем приблизительно 7,0, преобладают протонированные формы. В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой аргинин (Arg; R), или лизин (Lys, K), или гистидин (His, H). Хотя основная аминокислота может представлять собой либо D-изомер, либо L-изомер, в иллюстративных случаях основная аминокислота представляет собой L-изомер аминокислоты, например, L-Arg, L-Lys, L-His. В иллюстративных случаях основная аминокислота представляет собой аргинин. В иллюстративных случаях основная аминокислота представляет собой гистидин. В различных случаях основная аминокислота представляет собой лизин.

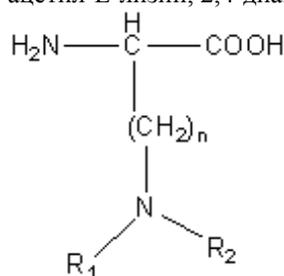
В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой производное аргинина, например, L-2-амино-3-гуанидинопропионовую кислоту, 4-гуанидиномаляновую кислоту. В иллюстративных аспектах основная аминокислота характеризуется структурой формулы I



формула I,

где n равняется 1-16, или 1-10, или 1-7, или 1-6, или 2-6, или 2, или 3, или 4, или 5.

В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой производное лизина, например, 5-гидроксилизин, орнитин, N-ацетил-L-лизин, 2,4-диаминомасляную кислоту.



формула II,

где n равняется 1-16, или 1-10, или 1-7, или 1-6, или 2-6, или 2, или 3, или 4, или 5, каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₁₈ алкила, (C₁-C₁₈ алкил)OH, (C₁-C₁₈ алкил)NH₂, (C₁-C₁₈ алкил)SH, (C₀-C₄ алкил)(C₃-C₆)циклоалкила, (C₀-C₄ алкил)(C₂-C₅ гетероцикл), (C₀-C₄ алкил)(C₆-C₁₀ арил)R₇ и (C₁-C₄ алкил)(C₃-C₉ гетероарил), где R₇ представляет собой H или OH.

В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой производное гистидина, например, дезаминогистидин, гидроксигистидин, ацетилгистидин, гомогистидин, N-метилгистидин, альфа-метилгистидин, имидазолуксусную кислоту или альфа, альфа-диметилимидазолуксусную кислоту (DMIA).

В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит соль основной аминокислоты. В иллюстративных случаях соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединений, которые сохраняют биологическую активность исходного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли можно получать *in situ* в ходе конечного выделения и очистки аналога или получать отдельно посредством осуществления реакции свободной основной функциональной группы с подходящей кислотой. Многие из описанных в данном документе соединений способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают без ограничения ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмитоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, фосфат, глутамат, бикарбонат, п-толуолсульфонат и ундеканеат. Соли, полученные из неорганических кислот, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Примеры кислот, которые можно применять для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, включают, например, неорганическую кислоту, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту, и органическую кислоту, например, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту и лимонную кислоту.

Соли присоединения основания также можно получать *in situ* в ходе конечного выделения и очистки источника салициловой кислоты или посредством осуществления реакции фрагмента, содержащего карбоновую кислоту, с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соли на основе катионов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п., и нетоксичных катионов четвертичного аммония и аминов, в том числе, помимо прочего, аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламмония, диметиламмония, триметиламмония, триэтиламмония, диэтиламмония и этиламмония. Другие иллюстративные органические амины, применимые для образования солей присоединения основания, предусматривают, например, этилендиамин, этаноламин, диэтианоламин, пиперидин, пиперазин и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов.

Дополнительно, основные азотсодержащие группы можно кватернизировать с помощью аналога по

настоящему изобретению в виде низших алкилгалогенидов, таких как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды; длинноцепочечных галогенидов, таких как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; арилалкилгалогенидов, таких как бензил- и фенэтилбромиды, и другие. Таким образом получают продукты, растворимые или диспергируемые в воде или масле.

В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой аргинин, и композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит соль аргинина. В различных аспектах соль аргинина представляет собой органическую соль аргинина. В различных аспектах соль аргинина представляет собой ацетат аргинина, аспартат аргинина, глутамат аргинина, гликолят аргинина, лактат аргинина, метансульфонат аргинина, пропионат аргинина или их комбинацию.

В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой гистидин, и композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит соль гистидина. В различных аспектах соль гистидина представляет собой органическую соль гистидина. В иллюстративных аспектах соль гистидина представляет собой ацетат гистидина, аспартат гистидина, глутамат гистидина, гликолят гистидина, лактат гистидина, метансульфонат гистидина, пропионат гистидина или их комбинацию.

В иллюстративных аспектах основная аминокислота представляет собой лизин, и композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит соль лизина. В различных аспектах соль лизина представляет собой органическую соль лизина. В различных аспектах соль лизина представляет собой ацетат лизина, аспартат лизина, глутамат лизина, гликолят лизина, лактат лизина, метансульфонат лизина, пропионат лизина или их комбинацию.

В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 300 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ основной аминокислоты или ее соли. В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 60 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 55 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 60 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 70 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 80 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 90 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 190 мМ до приблизительно 200 мМ основной аминокислоты или ее соли. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ (например, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ, приблизительно 70 мМ, приблизительно 80 мМ, приблизительно 90 мМ, приблизительно 100 мМ) или от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ (например, приблизительно 100 мМ, приблизительно 110 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 130 мМ, приблизительно 140 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 160 мМ, приблизительно 170 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 190 мМ, приблизительно 200 мМ) основной аминокислоты или ее соли. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 75 мМ, или от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ основной аминокислоты или ее соли. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, или от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ, или от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ основной аминокислоты или ее соли. В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ основной аминокислоты или ее соли.

В различных случаях антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют с от приблизительно 25 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина или от приблизительно 25 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата. В различных аспектах антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют с от 100 мМ до приблизительно 180 мМ аргинина (например, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 130 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 110 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от

приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 135 мМ до приблизительно 155 мМ) и с от приблизительно 110 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата (например, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 130 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 145 мМ до приблизительно 155 мМ глутамата). В различных случаях антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют с от приблизительно 135 мМ до приблизительно 145 мМ аргинина или от приблизительно 145 мМ до приблизительно 155 мМ глутамата. В различных случаях антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют в от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина или в от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата. В различных аспектах антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют в от приблизительно 55 мМ до приблизительно 135 мМ аргинина (например, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 105 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 95 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 85 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 95 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 115 мМ до приблизительно 145 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 105 мМ аргинина) и в от приблизительно 130 мМ до приблизительно 210 мМ глутамата (например, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 240 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 175 мМ до приблизительно 180 мМ глутамата). В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит более чем 140 мг/мл тезепелумаба, от приблизительно 85,5 мМ до приблизительно 104,5 мМ аргинина, от 153 мМ до приблизительно 187 мМ глутамата и 0,01% вес./об. полисорбата 80. В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит более чем 140 мг/мл тезепелумаба, приблизительно 95 мМ аргинина, 170 мМ глутамата и 0,01% вес./об. полисорбата 80. Необязательно значение pH составляет приблизительно $5,4 \pm 0,2$ или приблизительно $5,4 \pm 0,1$.

Соли кальция и соли магния.

В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит соль кальция или соль магния. В различных аспектах соль кальция или соль магния содержит любой противоион. В иллюстративных аспектах соль кальция или соль магния предусматривает противоион, в котором отсутствует хлорид. В иллюстративных случаях противоион представляет собой ацетат, аспартат, глутамат, гликолят, лактат, метансульфонат, пропионат или их комбинацию. В различных аспектах соль кальция представляет собой ацетат кальция, аспартат кальция, глутамат кальция, гликолят кальция, лактат кальция, метансульфонат кальция, пропионат кальция или их комбинацию. В иллюстративных случаях соль магния представляет собой ацетат магния, аспартат магния, глутамат магния, гликолят магния, лактат магния, метансульфонат магния, пропионат магния или их комбинацию.

В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ соли кальция или соли магния. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 300 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ соли кальция или соли магния. В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 15 до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ,

до приблизительно 230 мМ глутамата (например, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 220 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 210 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 220 мМ до приблизительно 230 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 185 мМ до приблизительно 195 мМ глутамата). В иллюстративных аспектах антитело к TSLP, например, тезепелумаб, составляют в от приблизительно 105 мМ до приблизительно 115 мМ кальция и в от приблизительно 225 мМ до приблизительно 235 мМ глутамата или от приблизительно 235 до 245 мМ глутамата. В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит более чем 140 мг/мл тезепелумаба, от приблизительно 99 мМ до приблизительно 121 мМ кальция, от 171 мМ до приблизительно 209 мМ глутамата и 0,01% вес./об. полисорбата 80. В иллюстративных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит более чем 140 мг/мл тезепелумаба, приблизительно 110 мМ кальция, 240 мМ глутамата и 0,01% вес./об. полисорбата 80. Необязательно значение pH составляет приблизительно $5,0 \pm 0,2$ или приблизительно $5,0 \pm 0,1$.

Комбинированные вспомогательные вещества.

Композиции, раскрытые в настоящем изобретении, в различных аспектах содержат более чем одно вспомогательное вещество, которое снижает вязкость состава с высокой концентрацией белка. В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, дополнительно содержит одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина или соли кальция. В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит (i) соль аргинина и (ii) NAR и/или метионин. В различных аспектах соль аргинина представляет собой глутамат аргинина. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит (i) соль кальция и (ii) NAR и/или метионин. В иллюстративных аспектах соль кальция представляет собой глутамат кальция.

В различных аспектах одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина и соли кальция присутствуют в композиции в количестве, составляющем от приблизительно 15 мМ до приблизительно 300 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ. В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина и соли кальция, присутствующих в композиции в количестве от приблизительно 15 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 15 до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 60 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 55 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 60 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 70 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 80 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 90 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 190 мМ до приблизительно 200 мМ. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина и соли кальция, присутствующих в композиции в количестве от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ (например, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ, приблизительно 70 мМ, приблизительно 80 мМ, приблизительно 90 мМ, приблизительно 100 мМ) или от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ (например, приблизительно 100 мМ, приблизительно 110 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 130 мМ, приблизительно 140 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 160 мМ, приблизительно 170 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 190 мМ, приблизительно 200 мМ). В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина и соли кальция, присутствующих в композиции в количестве от приблизительно 15 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 75 мМ, или от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ. В различных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит одно или

несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина, ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина и соли кальция, присутствующих в композиции в количестве, составляющем от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, или от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ, или от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ.

В различных аспектах количество основной аминокислоты или ее соли, или соли кальция, или соли магния может быть уменьшено при комбинировании друг с другом или с другим вспомогательным веществом, снижающим вязкость. В различных аспектах количество основной аминокислоты или ее соли, или соли кальция, или соли магния снижается на приблизительно 50% при комбинировании друг с другом или с другим вспомогательным веществом, снижающим вязкость, таким как пролин, по сравнению с составом, не содержащим другое вспомогательное вещество, снижающее вязкость, например, пролин. В иллюстративных случаях вспомогательные вещества, снижающие вязкость, присутствующие в композиции, присутствуют в общем количестве, составляющем от приблизительно 0 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 0 мМ до приблизительно 220 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 60 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 55 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 60 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 70 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 80 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 90 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 190 мМ до приблизительно 200 мМ.

Необязательно композиции по настоящему изобретению содержат одно или несколько из основной аминокислоты или ее соли, и/или соли кальция, и/или соли магния, и/или одно или несколько из N-ацетиларгинина (NAR), N-ацетиллизина, метионина, глицина, пролина (например, L-пролина), ацетата натрия, трис-ацетата, соли гистидина или соли кальция, и они присутствуют в общем количестве, составляющем от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 60 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 55 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 60 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 70 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 80 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 90 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 190 мМ до приблизительно 200 мМ. В различных вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат пролин (например, L-пролин), необязательно в общем количестве от приблизительно 0 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 0 мМ до приблизительно 220 мМ, от приблизительно 25 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ. В различных вариантах осуществления пролин содержится в количестве, составляющем приблизительно 40 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ, приблизительно 65 мМ, приблизительно 70 мМ, приблизительно 75 мМ, приблизительно 80 мМ, приблизительно 85 мМ, приблизительно 90 мМ, приблизительно 95 мМ, приблизительно 100 мМ, приблизительно 105 мМ, приблизительно 110 мМ, приблизительно 115 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 125 мМ, приблизительно 130 мМ, приблизительно 135 мМ, приблизительно 140 мМ, приблизительно 145 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 160 мМ, приблизительно 170 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 190 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 210 мМ, приблизительно 220 мМ, приблизительно 230 мМ, приблизительно 240 мМ или приблизительно 250 мМ.

В различных случаях композиция по настоящему изобретению содержит более чем 140 мг/мл антитела к TSLP, например, тезепелумаба, поверхностно-активное вещество, основную аминокислоту или ее соль и пролин. В различных случаях более чем 140 мг/мл антитела к TSLP, например, тезепелумаба, составляют с от приблизительно 10 мМ до 200 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ основной аминокислоты или ее соли и с от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ пролина или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ пролина. Необязательно более чем 140 мг/мл антитела к TSLP, например, тезепелумаба, составляют с от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ основной аминокислоты или ее соли и с от приблизительно 90 мМ до приблизительно 150 мМ пролина. В различных аспектах соль основной

от приблизительно 65 мМ до приблизительно 75 мМ или приблизительно 75 мМ кальция, и в от приблизительно 115 мМ до приблизительно 175 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 165 мМ, от приблизительно 135 мМ до приблизительно 155 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 150 мМ или приблизительно 145 мМ глутамата, и в от приблизительно 30 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 40 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ или приблизительно 60 мМ пролина. В различных случаях композиция содержит более чем 140 мг/мл антитела к TSLP, от приблизительно 30 мМ до приблизительно 110 мМ кальция, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 100 мМ пролина. Необязательно композиция содержит антитело к TSLP, например, тезепелумаб, от приблизительно 40 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 60 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 75 мМ или приблизительно 75 мМ кальция, и в от приблизительно 115 мМ до приблизительно 175 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 165 мМ, от приблизительно 135 мМ до приблизительно 155 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 150 мМ или приблизительно 145 мМ глутамата, и в от приблизительно 30 мМ до приблизительно 90 мМ, от приблизительно 40 мМ до приблизительно 80 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 70 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ или приблизительно 60 мМ пролина. В различных случаях композиция по настоящему изобретению содержит более чем 140 мг/мл тезепелумаба, и от приблизительно 63 мМ до приблизительно 77 мМ кальция, и от приблизительно 130,5 мМ до приблизительно 159,5 мМ глутамата, и от приблизительно 54 мМ до приблизительно 66 мМ пролина.

Поверхностно-активное вещество.

Композиции по настоящему изобретению в различных аспектах содержат поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные средства, которые являются амфипатическими (содержат полярную головку и гидрофобный хвост). Поверхностно-активные вещества преимущественно накапливаются на границах раздела, что приводит к снижению поверхностного натяжения на границе раздела фаз. Применение поверхностно-активного вещества также может содействовать снижению образования крупных белковых частиц. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество, присутствующее в композициях по настоящему изобретению, представляет собой амфипатическое и/или неионогенное поверхностно-активное вещество. Иллюстративные поверхностно-активные вещества предусматривают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, полисорбат 20, полисорбат 80), алкилариловые полиэфиры, например, оксиэтилированный алкилфенол (например, Triton™ X-100) и поллоксамеры (например, Pluronic®, например, Pluronic® F68), а также комбинации любых из вышеперечисленных либо в пределах класса поверхностно-активных веществ, либо между разными классами поверхностно-активных веществ. В частности рассматриваются полисорбат 20 и полисорбат 80 (и необязательно их смеси). Поверхностно-активное вещество в иллюстративных случаях присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,015% вес./об.±0,005% вес./об. или меньше. Например, состав может содержать от приблизительно 0,005% вес./об. до приблизительно 0,015% вес./об. поверхностно-активного вещества, например, приблизительно 0,005% вес./об., приблизительно 0,006% вес./об., приблизительно 0,007% вес./об., приблизительно 0,008% вес./об., приблизительно 0,009% вес./об., приблизительно 0,010% вес./об., приблизительно 0,011% вес./об., приблизительно 0,012% вес./об., приблизительно 0,013% вес./об., приблизительно 0,014% вес./об., приблизительно 0,015% вес./об. В иллюстративных аспектах состав содержит приблизительно 0,005% вес./об., 0,010% вес./об. или 0,015% вес./об. поверхностно-активного вещества. В различных аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, например, полисорбат 20 или полисорбат 80 или их смесь. Необязательно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,005% вес./об. до приблизительно 0,015% вес./об. или меньше, необязательно приблизительно 0,010% вес./об.±0,0025% вес./об. поверхностно-активного вещества, например, приблизительно 0,005% вес./об., 0,010% вес./об. или 0,015% вес./об. поверхностно-активного вещества.

Концентрация антитела.

В иллюстративных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 100 мг/мл и менее чем приблизительно 300 мг/мл или менее чем приблизительно 250 мг/мл, необязательно от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, например, от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл или от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 240 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до

приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, от приблизительно 165 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 170 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 190 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 210 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 220 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 230 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 240 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 180 мг/мл или приблизительно 190 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл или приблизительно 210 мг/мл.

В иллюстративных аспектах композиция содержит от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл антитела к TSLP, необязательно от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл или от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 175 мг/мл до приблизительно 185 мг/мл антитела к TSLP, необязательно приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 176 мг/мл, приблизительно 177 мг/мл, приблизительно 178 мг/мл, приблизительно 179 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 181 мг/мл, приблизительно 182 мг/мл, приблизительно 183 мг/мл, приблизительно 184 мг/мл, приблизительно 185 мг/мл). В различных аспектах композиция содержит приблизительно 180 мг/мл антитела к TSLP. В различных случаях концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 189 мг/мл, или от приблизительно 190 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, или приблизительно 231 мг/мл. Необязательно концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 205 мг/мл до приблизительно 215 мг/мл, необязательно приблизительно 210 мг/мл или приблизительно 205 мг/мл, приблизительно 206 мг/мл, приблизительно 207 мг/мл, приблизительно 208 мг/мл, приблизительно 209 мг/мл, приблизительно 210 мг/мл, приблизительно 211 мг/мл, приблизительно 212 мг/мл, приблизительно 213 мг/мл, приблизительно 214 мг/мл, приблизительно 215 мг/мл.

В иллюстративных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл, например, приблизительно 180 мг/мл \pm 10%, приблизительно 200 мг/мл \pm 10%, приблизительно 210 мг/мл \pm 10%.

Дополнительные вспомогательные вещества.

В иллюстративных аспектах 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, противослеживающие средства, антикоагулянты, противомикробные консерванты, антиоксиданты, антисептики, основания, связующие средства, буферные средства, хелатирующие средства, средства для нанесения покрытий, окрашивающие средства, высушивающие средства, детергенты, разбавители, дезинфицирующие средства, разрыхлители, диспергирующие средства, средства для усиления растворения, красители, смягчающие средства, эмульгирующие средства, стабилизаторы эмульсий, наполнители, пленкообразующие средства, усилители вкуса, ароматизирующие средства, средства, препятствующие слеживанию и комкованию, гелеобразующие средства, гранулирующие средства, увлажняющие вещества, смазывающие вещества, мукоадгезивные средства, основы для мазей, мази, маслянистые среды-носители, органические основания, основы для таблеток, пигменты, пластификаторы, полирующие средства, консерванты, секвестрирующие средства, средства, способствующие проникновению через кожу, солюбилизирующие средства, растворители, стабилизирующие средства, основы для суппозиторий, поверхностно-активные средства, поверхностно-активные вещества, суспендирующие средства, подсластители, терапевтические средства, загустители, средства, регулирующие тоничность, противотоксические средства, средства, повышающие вязкость, водопоглощающие вещества, соразтворители, смешивающиеся с водой, вещества для умягчения воды или смачивающие средства. См., например, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Значение pH, вязкость и осмоляльность.

В альтернативных аспектах композиция по настоящему изобретению представляет собой жидкость. В определенных аспектах жидкость характеризуется значением pH, которое составляет менее чем приблизительно 6,0, необязательно менее чем приблизительно 5,7 или менее чем приблизительно 5,5. В некоторых аспектах значение pH составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7, от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3, от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4 или от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,7, например, приблизительно 4,7, приблизительно 4,8, приблизительно 4,9, приблизительно 5,0, приблизительно 5,1, приблизительно 5,2, приблизительно 5,3, приблизительно 5,4, приблизительно 5,5, приблизительно 5,6, приблизительно 5,7. В некоторых аспектах значение pH составляет приблизительно 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3,

5,4, 5,5, 5,6 или 5,7. В иллюстративных случаях композиция, раскрытая в настоящем изобретении, характеризуется значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,75, необязательно от приблизительно 4,8 до приблизительно 6,0.

В некоторых аспектах композиция характеризуется пониженной вязкостью по сравнению с жидкой композицией, не содержащей пролин. В иллюстративных случаях композиция характеризуется вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сантипуаз (сП) при 23°C, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл, необязательно приблизительно 6 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 110 мг/мл, или приблизительно 15 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 140 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, приблизительно 21 сП, приблизительно 22 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл (например, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл).

В определенных аспектах композиция характеризуется вязкостью от приблизительно 5 сП до приблизительно 25 сП, например, от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 15 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 10 сП, от приблизительно 10 сП до приблизительно 25 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, приблизительно 21 сП, приблизительно 22 сП, приблизительно 23 сП, приблизительно 24 сП, приблизительно 25 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет 180 мг/мл или больше (например, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 210 мг/мл, приблизительно 240 мг/мл). В иллюстративных аспектах композиция характеризуется вязкостью, которая составляет приблизительно 15 сП \pm 5 сП или приблизительно 20 сП \pm 5 сП, если концентрация антитела составляет от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл. Если не указано иное, то все раскрытые в данном документе значения вязкости относятся к вязкости, измеренной с применением ротационного вискозиметра при 23°C и скорости сдвига, составляющей приблизительно 1000·1/с.

В иллюстративных аспектах вязкость композиции, раскрытой в настоящем изобретении, составляет менее чем 100 сП при 23°C, 1000·с⁻¹, необязательно менее чем 75 сП при 23°C, 1000·с⁻¹, например, менее чем 60 сП или менее чем 50 сП.

В иллюстративных аспектах композиция предназначена для подкожного введения субъекту, и таким образом композиция является изотонической с предполагаемым участком введения. Например, осмоляльность композиции в некоторых аспектах находится в диапазоне от приблизительно 270 до приблизительно 350 мОсм/кг, или от приблизительно 285 до приблизительно 345 мОсм/кг, или от приблизительно 300 до приблизительно 315 мОсм/кг. Например, если раствор находится в форме, предназначенной для парентерального введения, он может быть изотоническим относительно крови (осмоляльность составляет приблизительно 300 мОсм/кг). В иллюстративных аспектах водный фармацевтический состав характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг. Необязательно композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью, составляющей более чем приблизительно 350 мОсм/кг.

Стабильность.

В различных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В различных аспектах менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В иллюстративных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В иллюстративных случаях менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 2 лет до приблизительно 3 лет, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). Также, например, менее чем 5% антитела

разрушается через от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно менее чем 2% антитела разрушается через 24 месяца или 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C. В различных аспектах менее чем 5% антитела разрушается через по меньшей мере 2 недели (необязательно через по меньшей мере 1 месяц, через по меньшей мере 2 месяца, через по меньшей мере 3 месяца, через по меньшей мере 4 месяца, через по меньшей мере 5 месяцев или через по меньшей мере 6 месяцев) хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. В различных случаях менее чем 5% антитела разрушается через от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при от 2°C до 8°C, после чего следуют по меньшей мере 2 недели, или по меньшей мере приблизительно 1 месяц, или по меньшей мере приблизительно 2 месяца хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. Необязательно менее чем приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре выше чем приблизительно 20°C в течение по меньшей мере или приблизительно 2 недель, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), необязательно в течение по меньшей мере или приблизительно 4 недель или приблизительно 8 недель. В различных аспектах температура составляет приблизительно 25°C или больше, или приблизительно 30°C или больше, или приблизительно 40°C или больше.

Готовые изделия, шприцы и флаконы.

В данном документе дополнительно предусмотрено готовое изделие. В иллюстративных вариантах осуществления изделие содержит композицию по настоящему изобретению, необязательно содержащую от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл водной композиции. В иллюстративных аспектах настоящего изобретения композиция предусмотрена для хранения или применения, например, в одноразовом флаконе, одноразовом шприце или стеклянном, футерованном стеклом, покрытом стеклом первичном контейнере или автоинъекторе. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в одноразовом системном пакете или поликарбонатной бутылки для хранения в замороженном виде. В альтернативных аспектах композиция содержится в стеклянных флаконах или шприцах для хранения при 2-8°C. Дополнительно в данном документе предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции. Дополнительно предусмотрен флакон, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл водной композиции. В различных аспектах изделие, предварительно заполненный шприц или флакон содержат от приблизительно 2 мл до приблизительно 3 мл, например, приблизительно 2,1 мл, приблизительно 2,2 мл, приблизительно 2,3 мл, приблизительно 2,4 мл, приблизительно 2,5 мл, приблизительно 2,6 мл, приблизительно 2,7 мл, приблизительно 2,8 мл, приблизительно 2,9 мл композиции по настоящему изобретению, и в различных аспектах композиция содержит тезепелумаб в концентрации от приблизительно 180 мг/мл, что предусматривает приблизительно 420 мг тезепелумаба.

В иллюстративных случаях композиция предусмотрена для применения в системе доставки, которая имеется в наличии и/или разработана для самостоятельного введения. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в предварительно заполненном шприце или автоинъекторе, инъекторе в виде шприца-ручки, двухкамерном шприце-ручке и т.п. Такие продукты известны из уровня 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). В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена для применения в устройстве для автоинъекций YpsoMate™, автоинъекторе YpsoMate™ 2.25 или VarioJect™ (YpsoMed, Бургдорф, Швейцария). Другие автоинъекторы предусматривают, например, управляемый пациентом инъектор SelfDose™, одноразовый автоинъектор BD Physioject™, шприц-инъектор Autoject® II (Owen Mumford, Оксфордшир, Великобритания). В различных вариантах осуществления автоинъектор представляет собой автоинъектор Ypsomed YpsoMate®. Дополнительные автоинъекторы, предусмотренные в способах, раскрыты в международных патентных публикациях WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO 2020/081479, WO 2020/081480 и международных патентных заявках №№ PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 и PCT/US20/53176, включенных в данный документ посредством ссылки.

Композиция по настоящему изобретению может подходить для введения любым приемлемым путем, включая парентеральный и особенно подкожный. Например, подкожное введение может осуществляться в плечо, верхнюю часть бедра или живот. Другие пути введения предусматривают, например, внутривенный, внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутриузловой и

внутриселезеночный. Подкожный путь введения является предпочтительным.

Если композиция находится в форме, предназначенной для введения субъекту, то ее можно сделать изотонической относительно предполагаемого участка введения. Например, если раствор находится в форме, предназначенной для парентерального введения, то он может быть изотоническим относительно крови. Композиция обычно является стерильной. В определенных вариантах осуществления этого можно достигнуть за счет фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. В определенных вариантах осуществления композиции для парентерального введения, как правило, помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет для раствора для внутривенного введения, или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций, или предварительно заполненный шприц. В определенных вариантах осуществления композицию можно хранить в форме, подготовленной для применения.

Антитела к TSLP.

Композиция по настоящему изобретению содержит антитело к TSLP. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к TSLP специфически связывается с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2. Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) представляет собой цитокин, происходящий из эпителиальных клеток, который вырабатывается в ответ на провоспалительные стимулы и вызывает аллергические воспалительные реакции, главным образом вследствие своей активности в отношении дендритных клеток (Gilliet, *J Exp Med.* 197:1059-1067, 2003; Soumelis, *Nat Immunol.* 3:673-680, 2002; Reche, *J Immunol.* 167:336-343, 2001), тучных клеток (Allakhverdi, *J Exp Med.* 204:253-258, 2007) и клеток, являющихся предшественниками CD34+ клеток. Swedin et al., *Pharmacol Ther* 169: 13-34 (2017). TSLP передает сигнал посредством гетеродимерного рецептора, состоящего из альфа-цепи рецептора интерлейкина (IL)-7 (IL-7R α) и общего рецептора, подобного γ -цепи (TSLPR) (Pandey, *Nat Immunol.* 1:59-64, 2000; Park, *J Exp Med.* 192:659-669, 2000).

Уровни mRNA (Brightling et al., *J Allergy Clin Immunol* 121:5-10 quiz 1-2 (2008); Ortega et al., *NEJM* 371:1198-1207 (2014)) и белка TSLP человека (Ortega et al., (2014), выше) повышены в дыхательных путях индивидуумов с астмой по сравнению с контролями, и величина этой экспрессии коррелирует с тяжестью заболевания. Brightling et al, (2008), выше. Недавние исследования продемонстрировали связь однонуклеотидного полиморфизма в локусе TSLP человека с защитой от астмы, атопической астмы и гиперреактивности дыхательных путей, что позволяет предположить, что дифференциальная регуляция экспрессии гена TSLP может оказывать влияние на восприимчивость к заболеванию. (To et al., *BMC Public Health* 12: 204 (2012); XOLAIR® (омализумаб): Highlights of Prescribing Information 2016. (по ссылке https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf); Bleecker et al., *The Lancet* 388: 2115-2127 (2016). Эти данные свидетельствуют о том, что нацеливание на TSLP может подавлять несколько биологических сигнальных путей, вовлеченных в развитие астмы.

Более ранние неклинические исследования TSLP продемонстрировали, что после того, как TSLP высвобождается из эпителиальных клеток дыхательных путей или стромальных клеток, он активирует тучные клетки, дендритные клетки и T-клетки для высвобождения цитокинов Th2 (например, IL-4/13/5). Недавно опубликованные данные, полученные при исследовании на людях, продемонстрировали хорошую корреляцию между геном TSLP и экспрессией белка в тканях, оценкой профиля экспрессии гена Th2 и уровнем эозинофилов в тканях при тяжелой астме. Следовательно, нацеливающееся средство терапии на основе антитела к TSLP может быть эффективным у пациентов с астмой и воспалением Th2-типа (Shikotra et al., *J Allergy Clin Immunol.* 129(1):104-11, 2012).

Данные из других исследований свидетельствуют о том, что TSLP может способствовать воспалению дыхательных путей через независимые от Th2 сигнальные пути, такие как взаимодействие между гладкими мышцами дыхательных путей и тучными клетками (Allakhverdi et al, *J Allergy Clin Immunol.* 123(4):958-60, 2009; Shikotra et al, выше). TSLP также может способствовать индуцированию дифференцировки T-клеток в клетки, вырабатывающие Th-17-цитокин, что приводит к усилению нейтрофильного воспаления, обычно наблюдаемого при более тяжелой астме (Tanaka et al., *Clin Exp Allergy.* 39(1):89-100, 2009). Эти данные и другие новые доказательства свидетельствуют о том, что блокирование TSLP может служить для супрессии многих биологических сигнальных путей, включая пути, в которых участвуют цитокины Th2 (IL-4/13/5).

Предполагается, что антитела, специфические в отношении TSLP, применимы в лечении астмы, включая тяжелую астму, эозинофильную астму, неэозинофильную астму/астму с низким уровнем эозинофилов и другие формы астмы, описанные в данном документе.

Специфические связывающие средства, такие как антитела и варианты или фрагменты антител, которые связываются с их антигеном-мишенью, например, TSLP, применимы в способах по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления специфическое связывающее средство представляет собой антитело. Антитела могут быть моноклональными (MAb); рекомбинантными; химерными; гуманизированными, такие как антитела с привитыми определяющими комплементарность областями (CDR); человеческими; представлять собой варианты антител, включая одноцепочечные и/или биспецифические антитела, а также фрагменты; варианты или их производные. Фрагменты антител

предусматривают те части антитела, которые связываются с эпитопом на полипептиде, представляющем интерес. Примеры таких фрагментов включают Fab- и F(ab')-фрагменты, полученные посредством ферментативного расщепления полноразмерных антител. Другие связывающие фрагменты предусматривают фрагменты, полученные посредством методик рекомбинантной ДНК, таких как экспрессия рекомбинантных плазмид, содержащих последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие вариабельные области антител.

Моноклональные антитела могут быть модифицированы для применения в качестве терапевтических средств или диагностических средств. Один вариант осуществления представляет собой "химерное" антитело, в котором часть тяжелой (H) и/или легкой (L) цепи идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, тогда как остальная (остальные) часть (части) цепи (цепей) идентична (идентичны) или гомологична (гомологичны) соответствующей последовательности в антителах, полученных из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител. Также включены фрагменты таких антител, если они характеризуются требуемой биологической активностью. См. патент США № 4816567; Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55.

В другом варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой "гуманизированное" антитело. Способы гуманизации антител, отличных от человеческих, хорошо известны из уровня техники. См. патенты США № 5585089 и № 5693762. Как правило, гуманизированное антитело содержит один или несколько аминокислотных остатков, введенных в него из источника, отличного от человеческого. Гуманизацию можно осуществлять, например, с применением способов, описанных в данной области техники (Jones et al., 1986, Nature 321:522-25; Riechmann et al., 1998, Nature 332:323-27; Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-36), посредством замены по меньшей мере части определяющей комплементарность области грызуна на соответствующие области человеческого антитела.

Настоящее изобретение также охватывает человеческие антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), которые связывают TSLP. С применением трансгенных животных (например, мышей), которые способны вырабатывать репертуар человеческих антител в отсутствие выработки эндогенных иммуноглобулинов, такие антитела получают посредством иммунизации полипептидным антигеном (т.е. содержащим по меньшей мере 6 смежных аминокислот), необязательно конъюгированным с носителем. См., например, Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55; Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-58; Bruggermann et al., 1993, Year in Immuno. 7:33. См. также заявки согласно PCT №№ PCT/US96/05928 и PCT/US93/06926. Дополнительные способы описаны в патенте США № 5545807, заявках согласно PCT №№ PCT/US91/245 и PCT/GB89/01207, а также в европейских патентах №№ 546073B1 и 546073A1. Человеческие антитела также могут быть получены посредством экспрессии рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или посредством экспрессии в гибридных клетках, как описано в данном документе.

Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела и/или варианты антител обычно получают рекомбинантными способами. Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, вводят в клетки-хозяева и экспрессируют с применением материалов и процедур, описанных в данном документе. В предпочтительном варианте осуществления антитела получают в клетках-хозяевах млекопитающих, таких как клетки CHO. Моноклональные (например, человеческие) антитела могут быть получены посредством экспрессии рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или посредством экспрессии в гибридных клетках, как описано в данном документе.

Антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), применимые в способах по настоящему изобретению, предусматривают антитело к TSLP, содержащее (A) вариабельный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

Также рассматриваются антитело или вариант антитела, содержащие (A) вариабельный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из (i) последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентичной SEQ ID NO: 12; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 11; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно

жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 11, и (B) варибельный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из (i) последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 10; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 9; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 9, или (C) варибельный домен легкой цепи (A) и варибельный домен тяжелой цепи (A), где антитело или вариант антитела специфически связываются с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2.

В иллюстративных случаях антитело к TSLP содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

Тезепелумаб представляет собой иллюстративное антитело к TSLP, содержащее (A) варибельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) варибельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

Тезепелумаб также содержит:

(A) варибельный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;

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

(iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11, и

(B) варибельный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;

(ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9,

(iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9, или

(C) варибельный домен легкой цепи из (A) и варибельный домен тяжелой цепи из (B).

Другие иллюстративные антитела к TSLP известны из уровня техники. См., например, публикации международных заявок на патенты №№ WO2017/042701, WO2016/142426, WO2010/017468, публикацию заявки на патент США № US2012/0020988 и патент США № 8637019. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP представляет собой антитело, раскрытое в одной из этих публикаций.

В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или его вариант антитела являются бивалентными и выбраны из группы, состоящей из человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, антитела IgG1, антитела IgG2, антитела IgG3 и антитела IgG4. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2.

В различных вариантах осуществления вариант антитела к TSLP выбран из группы, состоящей из диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, однодоменного антитела, scFv, где дозу регулируют таким образом, чтобы участки связывания были эквимольны участкам, для связывания которых введена доза бивалентных антител. В иллюстративных аспектах оба участка связывания антитела характеризуются идентичным связыванием с TSLP.

Рассматривается, что антитело или вариант антитела представляют собой антитело IgG2. Иллюстративные последовательности константной области IgG2 человека, доступные в базе данных Uniprot под номером P01859, включены в данный документ посредством ссылки. Информация, включая информацию о последовательностях других константных областей тяжелой и легкой цепей антител, также общедоступна в базе данных Uniprot, а также в других базах данных, хорошо известных

специалистам в области конструирования и получения антител.

В определенных вариантах осуществления производные антител предусматривают тетрамерные гликозилированные антитела, где количество и/или тип участка гликозилирования были изменены по сравнению с аминокислотными последовательностями исходного полипептида. В определенных вариантах осуществления варианты содержат большее или меньшее количество участков N-связанного гликозилирования, чем нативный белок. В качестве альтернативы, замены, которые устраняют эту последовательность, будут удалять существующую N-связанную углеводную цепь. Также предусмотрена перегруппировка N-связанных углеводных цепей, где один или несколько N-связанных участков гликозилирования (обычно тех, которые встречаются в природе) удаляются и создаются один или несколько новых N-связанных участков. Дополнительные предпочтительные варианты антител предусматривают цистеиновые варианты, где один или несколько остатков цистеина удалены или заменены другой аминокислотой (например, серином) по сравнению с исходной аминокислотной последовательностью. Цистеиновые варианты могут быть применимы, если антитела должны подвергаться повторному фолдингу в биологически активную конформацию, например, после выделения нерастворимых телец включения. Как правило, цистеиновые варианты содержат меньше остатков цистеина, чем нативный белок, и обычно содержат четное количество, чтобы свести к минимуму взаимодействия, обусловленные неспаренными остатками цистеина.

Требуемые аминокислотные замены (либо консервативные, либо неконсервативные) могут быть определены специалистами в данной области техники тогда, когда такие замены требуются. В определенных вариантах осуществления аминокислотные замены можно использовать для идентификации важных остатков антител к TSLP человека или для повышения или снижения аффинности описанных в данном документе антител к TSLP человека.

Согласно определенным вариантам осуществления предпочтительными аминокислотными заменами являются замены, которые: (1) снижают чувствительность к протеолизу, (2) снижают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания для образования белковых комплексов, (4) изменяют значения аффинности связывания и/или (4) придают другие физико-химические или функциональные свойства таким полипептидам или модифицируют их. Согласно определенным вариантам осуществления одна или несколько аминокислотных замен (в определенных вариантах осуществления консервативные аминокислотные замены) могут быть осуществлены во встречающейся в природе последовательности (в определенных вариантах осуществления в части полипептида за пределами домена (доменов), образующего (образующих) межмолекулярные контакты). В определенных вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена обычно не может существенно изменить структурные характеристики исходной последовательности (например, заменяющая аминокислота не должна характеризоваться тенденцией к разрыву спирали, которая встречается в исходной последовательности, или к нарушению других типов вторичной структуры, которые характеризуют исходную последовательность). Примеры известных из уровня техники вторичных и третичных структур полипептидов описаны в Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)) и Thornton et al. Nature 354:105 (1991), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

В соответствии с вышеизложенным, в некоторых аспектах композиция по настоящему изобретению содержит от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP, приблизительно 0,01% вес./об.±0,005% вес./об. полисорбата 80, более чем приблизительно 2,5% вес./об. и менее чем приблизительно 3,0% вес./об. L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 сП) при 23°C, и значение pH составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,2. Необязательно антитело к TSLP содержит (A) варибельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) варибельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В иллюстративных случаях композиция содержит приблизительно 110 мг/мл антитела к TSLP, например, тезепелумаба, 0,01% вес./об. полисорбата 80, от приблизительно 2,5% вес./об. до приблизительно 3,0% вес./об. L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 22 мМ ацетата, где композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,2, где антитело к TSLP необязательно содержит (A) варибельный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную

кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,4. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты, 85 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,4.

Согласно вышеизложенному, в некоторых аспектах композиция по настоящему изобретению содержит от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл антитела к TSLP, приблизительно 0,01% вес./об.±0,005% вес./об. полисорбата 80, содержит 15-130 мМ кальция, 30-300 мМ глутамата и 0-250 мМ пролина, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 или 17 сП) при 23°C, и значение рН составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,0. Необязательно антитело к TSLP содержит (А) вариабельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (В) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 100 мМ кальция и 230 мМ глутамата. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата и 70 мМ L-пролина. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 100 мМ кальция, 230 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,0. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата, 70 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,0.

Согласно вышеизложенному, в некоторых аспектах композиция по настоящему изобретению содержит от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл антитела к TSLP, приблизительно 0,01% вес./об.±0,005% вес./об. полисорбата 80, 15-195 мМ кальция и 25-320 мМ и 0-220 мМ пролина, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 или 17 сП) при 23°C, и значение рН составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,0. Необязательно антитело к TSLP содержит (А) вариабельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (В) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 110 мМ кальция и 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата и 60 мМ L-пролина. В различных вариантах осуществления предусмотрена водная композиция, содержащая 110 мМ кальция, 240 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,0. В различных вариантах осуществления водная композиция содержит 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата, 60 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, рН 5,0.

Способы применения.

Не ограничиваясь конкретной теорией и основываясь, по меньшей мере частично, на данных, представленных в данном документе, композиции, раскрытые в настоящем изобретении, особенно хорошо пригодны для лечения пациентов, страдающих воспалительным заболеванием. Используемый в данном документе термин "воспалительное заболевание" относится к медицинскому состоянию, предусматривающему аномальное воспаление, вызванное атакой иммунной системы на собственные клетки или ткани организма, что может приводить к хронической боли, покраснению, отеку, скованности и повреждению нормальных тканей. Воспалительные заболевания предусматривают, например, астму, хроническую пептическую язву, туберкулез, периодонтит, синусит, активный гепатит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), болезнь Крона, язвенный колит, остеоартрит, атеросклероз, системную красную волчанку, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), назальные полипы, хроническую спонтанную крапивницу, заболевание, вызванное Ig (такое как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильный гастрит, хронический синусит без назальных полипов и идиопатический легочный фиброз (IPF) и т.п. В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание представляет собой астму, атопический дерматит, COPD, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), назальные полипы и хроническую спонтанную крапивницу, заболевание, вызванное Ig (такое как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильный гастрит,

хронический синусит без назальных полипов и идиопатический легочный фиброз (IPF). В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит (AD). В различных аспектах воспалительное заболевание представляет собой астму. В различных аспектах воспалительное заболевание представляет собой COPD.

Соответственно, в данном документе предусмотрено применение композиции, раскрытой в настоящем изобретении, для лечения воспалительного заболевания. В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (EoE), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, заболевания, вызванного Ig (такого как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF). Необязательно воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит. В различных аспектах воспалительное заболевание представляет собой астму. В различных аспектах воспалительное заболевание представляет собой COPD. Также настоящее изобретение предусматривает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, раскрытой в настоящем изобретении. В различных аспектах воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (EoE), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, заболевания, вызванного Ig (такого как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF). Необязательно воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит. В различных случаях композицию, раскрытую в настоящем изобретении, вводят субъекту посредством подкожного введения. В иллюстративных случаях субъекту вводят от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл водной композиции.

Астма.

Используемый в данном документе термин "астма" относится к аллергической, неаллергической, эозинофильной и неэозинофильной астме.

Термин "аллергическая астма", используемый в данном документе, относится к астме, которая вызывается одним или несколькими вдыхаемыми аллергенами. Такие пациенты характеризуются положительным уровнем IgE согласно флуоресцентному иммуноферментному анализу (FEIA) в отношении одного или нескольких аллергенов, которые вызывают астматический ответ.

Обычно в большинстве случаев аллергическая астма ассоциирована с воспалением Th2-типа.

Термин "неаллергическая астма" относится к пациентам, которые характеризуются низким уровнем эозинофилов, низким уровнем Th2 или низким уровнем IgE на момент постановки диагноза. Пациент, у которого имеется "неаллергическая астма", обычно характеризуется отрицательным результатом в отношении IgE согласно флуоресцентному иммуноферментному анализу (FEIA) в ответ на панель аллергенов, включая регион-специфические аллергены. В дополнение к низкому уровню IgE эти пациенты часто характеризуются низкими количествами эозинофилов или их отсутствием, а также низкими количествами Th2 на момент постановки диагноза.

Термин "тяжелая астма", используемый в данном документе, относится к астме, которая требует высокоинтенсивного лечения (например, стадия 4 и стадия 5 согласно GINA) для поддержания надлежащего контроля или когда надлежащий контроль не достигается, несмотря на высокоинтенсивное лечение (GINA, Глобальная стратегия контроля и предупреждения астмы. Глобальная инициатива по астме (GINA), декабрь 2012 г.).

Термин "эозинофильная астма", используемый в данном документе, относится к пациенту с астмой, характеризующемуся количеством эозинофилов в крови при скрининге, составляющим ≥ 250 клеток/мкл. Астма с "низким уровнем эозинофилов" относится к пациентам с астмой, имеющим менее чем 250 клеток/мкл крови или сыворотки крови.

Термин "воспаление Th2-типа", используемый в данном документе, относится к субъекту, характеризующемуся количеством эозинофилов в крови при скрининге, составляющим ≥ 140 клеток/мкл, и уровнем общего IgE в сыворотке крови, составляющим > 100 МЕ/мл (Corgen et al., N Engl J Med. 22; 365(12):1088-98, 2011). Популяция пациентов с астмой или профиль астмы с "высоким уровнем Th2" относятся к субъекту, характеризующемуся уровнем IgE, составляющим > 100 МЕ/мл, и количеством эозинофилов в крови, составляющим ≥ 140 клеток/мкл. Популяция пациентов с астмой с "низким уровнем Th2" относится к субъекту, характеризующемуся уровнем IgE, составляющим < 100 МЕ/мл, и количеством эозинофилов в крови, составляющим ≤ 140 клеток/мкл.

Атопический дерматит.

В различных случаях воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит (AD), который является распространенным аллергическим воспалительным заболеванием кожи, также известным как экзема. AD является наиболее распространенным кожным нарушением у детей и характеризуется

ся сильным зудом и воспалением кожи, а также хроническими лихенифицированными, более шелушащимися бляшками. Хотя причина AD неизвестна, на сегодняшний день теория состоит в том, что AD является состоянием, при котором нарушается барьер первичных способностей, что приводит к другим atopическим состояниям. Обзор AD представлен в Kapur et al., *Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 52 (2018) doi: 10.1186/s13223-018-0281-6. AD, подобно астме и аллергическому риниту, предусматривает опосредованное Т-хелперными клетками 2 типа (Th2) аллергическое воспаление, вызванное секрецией IL-4, IL-5, IL-13 и TNF α CD $_4^+$ Т-клетками. Эти цитокины вызывают повышение выработки антител IgE В-клетками, а IgG связывается с тучными клетками, способствуя иницированию аллергических реакций и перемещению лейкоцитов в дерму кожи. Indra, *Exper Rev Proteomics* 10(4): 309-311 (2013). В иллюстративных аспектах AD характеризуется более высокой экспрессией TSLP. В различных аспектах AD характеризуется секрецией TSLP эпидермальными кератиноцитами, что вызывает воспаление, ассоциированное с цитокинами TH2.

В иллюстративных аспектах AD является хроническим и может периодически обостряться. В различных аспектах у пациента проявляются один или несколько из следующих симптомов AD:

сухость кожи, зуд, который может быть тяжелым, особенно ночью,

пятна от красного до коричневого или серого цвета (например, расположенные на руках, ногах, лодыжках, запястьях, шее, верхней части груди, веках, на внутренней поверхности локтя или колена, на лице или коже головы),

небольшие приподнятые бугорки,

утолщенная потрескавшаяся шелушащаяся кожа и

грубая чувствительная опухшая от расчесывания кожа.

(По ссылке mayoclinic.org/diseases-conditions/atopic-dermatitis-eczema/symptoms-causes/syc-20353273).

В различных аспектах AD существует с одним или несколькими из следующего: астмы, сенной лихорадки, хронического зуда, шелушащейся кожи, кожной инфекции, дерматита рук с раздражением, аллергического ринита, аллергического контактного дерматита или проблем со сном.

В различных вариантах осуществления применение композиции, раскрытой в настоящем изобретении, устраняет необходимость терапии кортикостероидами или другим лекарственным препаратом, используемым для лечения AD.

В альтернативных вариантах осуществления способы включают введение композиции, раскрытой в настоящем изобретении, в комбинации с другим противовоспалительным средством лечения или средством лечения AD. Например, в различных аспектах способ дополнительно включает введение кортикостероида (например, преднизолона) или ингибитора кальциневрина (например, такролимуса, пимекролимуса), антибиотика или биологического средства (например, дупилумаба). В иллюстративных аспектах способ дополнительно включает лечение с применением светотерапии, например, фототерапию солнечным светом, UVA или UVB.

Субъекты.

Предполагается, что субъектом является человек. Субъект может быть взрослым, подростком или ребенком.

В различных аспектах у субъекта проявляются признаки или симптомы воспалительного заболевания, например, AD или COPD, такие как любой из одного или нескольких из тех, что описаны выше. В различных аспектах субъект также страдает одним или несколькими из астмы, сенной лихорадки, хронического зуда, шелушащейся кожи, кожной инфекции, дерматита рук с раздражением, аллергического контактного дерматита или проблем со сном. В различных аспектах субъект ранее подвергался лечению или в настоящее время подвергается лечению с применением средства лечения AD или противовоспалительного средства лечения, например, кортикостероида (например, преднизолона) или ингибитора кальциневрина (например, такролимуса, пимекролимуса), антибиотика или биологического средства (например, дупилумаба). В иллюстративных аспектах способ дополнительно включает лечение с применением светотерапии, например, фототерапию солнечным светом, UVA или UVB. Необязательно субъект никогда не подвергался лечению с применением любого из кортикостероида (например, преднизолона) или ингибитора кальциневрина (например, такролимуса, пимекролимуса), антибиотика или биологического средства (например, дупилумаба). В иллюстративных аспектах способ дополнительно включает лечение с применением светотерапии, например, фототерапию солнечным светом, UVA или UVB.

Терапевтические режимы, дозировки и пути введения.

Композиции на основе терапевтического антитела (или варианта антитела) могут быть доставлены пациенту в несколько участков. Множественные введения можно осуществлять одновременно или можно вводить в течение определенного периода времени. В определенных случаях полезно обеспечить непрерывный поток терапевтической композиции. Дополнительное средство терапии можно вводить периодически, например, один раз в час, один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в месяц или с более длительным интервалом.

В различных вариантах осуществления количества терапевтического средства, такого как бивалентное антитело, содержащее два участка связывания TSLP, в данной дозировке могут

варьироваться в зависимости от размера тела индивидуума, которому вводят средство терапии, а также от характеристик нарушения, подвергаемого лечению.

В иллюстративных способах лечения композиция содержит дозу антитела к TSLP или варианта антитела в диапазоне от приблизительно 210 мг до приблизительно 420 мг на суточную дозу. Например, предусмотренная доза может составлять приблизительно 210 мг, 280 мг или 420 мг. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую антитело к TSLP или вариант антитела, можно вводить в дозе, составляющей приблизительно 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410 или 420 мг на дозу. Эти концентрации можно вводить в виде одной лекарственной формы или в виде нескольких доз. Вышеуказанные дозы вводятся один раз в две недели или один раз в четыре недели. В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или вариант антитела вводят в разовой дозе, составляющей 280 мг или 420 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели. В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или вариант антитела вводят в разовой дозе, составляющей 210 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую более чем приблизительно 100 мг/мл или более чем приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP, описанного в данном документе, вводят субъекту с интервалом один раз в две недели или один раз в четыре недели.

Для вариантов антител количество вариантов антител должно быть таким, чтобы количество участков связывания TSLP, содержащихся в дозе, было эквимоларным количеству участков связывания TSLP с каноническим бивалентным антителом, описанным выше.

Предполагается, что композицию по настоящему изобретению, содержащую антитело к TSLP или вариант антитела, вводят один раз в 2 недели или один раз в 4 недели в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 4 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год или больше. В различных вариантах осуществления введение является подкожным или внутривенным.

Способы изготовления.

Дополнительно в данном документе предусмотрены способы получения композиции по настоящему изобретению. Соответственно, дополнительно предусмотрены способы получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 100 сП, и содержащей (А) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (В) поверхностно-активное вещество и (С) основную аминокислоту или ее соль, соль кальция, соль магния или их комбинацию. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает (i) объединение антитела с водным раствором, содержащим от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ основной аминокислоты или ее соли, соли кальция, соли магния или их комбинации, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,01% вес./об.±0,005% вес./об.

В иллюстративных аспектах композиция содержит от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл антитела к TSLP, необязательно от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл или от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. Необязательно композиция содержит от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл антитела к TSLP, необязательно от приблизительно 165 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл или от приблизительно 165 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 175 мг/мл до приблизительно 185 мг/мл антитела к TSLP, необязательно приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 176 мг/мл, приблизительно 177 мг/мл, приблизительно 178 мг/мл, приблизительно 179 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 181 мг/мл, приблизительно 182 мг/мл, приблизительно 183 мг/мл, приблизительно 184 мг/мл, приблизительно 185 мг/мл). В различных аспектах композиция содержит приблизительно 180 мг/мл антитела к TSLP. В различных случаях концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 189 мг/мл, или от приблизительно 190 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, или приблизительно 231 мг/мл. Необязательно концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 205 мг/мл до приблизительно 215 мг/мл, необязательно приблизительно 210 мг/мл или приблизительно 205 мг/мл, приблизительно 206 мг/мл, приблизительно 207 мг/мл, приблизительно 208 мг/мл, приблизительно 209 мг/мл, приблизительно 210 мг/мл, приблизительно 211 мг/мл, приблизительно 212 мг/мл, приблизительно 213 мг/мл, приблизительно 214 мг/мл, приблизительно 215 мг/мл. В иллюстративных аспектах водный раствор содержит органическую соль аргинина, лизина или гистидина. В иллюстративных аспектах водный раствор содержит ацетат аргинина, аспарат аргинина, глутамат аргинина, гликолят аргинина, лактат аргинина, метансульфонат аргинина, пропионат аргинина, ацетат гистидина, аспарат гистидина, глутамат гистидина, гликолят гистидина, лактат гистидина, метансульфонат гистидина, пропионат гистидина, ацетат лизина, аспарат лизина, глутамат лизина, гликолят лизина, лактат лизина, метансульфонат лизина, пропионат лизина, ацетат кальция, аспарат кальция, глутамат кальция, гликолят кальция, лактат кальция, метансульфонат кальция, пропионат кальция, ацетат магния, аспарат магния, глутамат магния, гликолят магния, лактат магния, метансульфонат магния, пропионат магния или их комбинацию. В различных аспектах водный раствор содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 50 мМ до

приблизительно 150 мМ соли (соли основной аминокислоты, соли кальция, соли магния). В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20. В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, и конечная концентрация PS80 составляет приблизительно 0,01% вес./об. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к TSLP представляет собой тезепелумаб.

Наборы.

Настоящее изобретение также предусматривает набор, содержащий композицию, описанную в данном документе, вместе с листком-вкладышем, этикеткой на упаковке, инструкциями или другой маркировкой, в которой указаны или раскрыты любые из способов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает наборы для получения единицы введения в виде однократной дозы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие одно- и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидкостью).

Следующие примеры приведены лишь для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают каким-либо образом его объем.

Примеры.

На протяжении всех примеров, представленных в данном документе, используются следующие сокращения: DF - диафильтрация; PS80 - полисорбат 80; SEC - эксклюзионная хроматография, F № - номер состава. Кроме того, во всех этих примерах предусмотрены композиция буфера для DF, используемого для получения конечного состава, содержащего тезепелумаб, а также расчетные концентрации компонентов конечного состава.

Конечные концентрации определенных компонентов анализируемых конечных составов (например, в отношении стабильности, вязкости, необязательно после хранения) отличаются от концентраций буфера для DF или диализа в зависимости от присутствия или отсутствия противоиона. Без противоиона составы характеризуются низкой ионной силой. В таких случаях ацетат концентрируется совместно с тезепелумабом, вследствие чего конечные составы содержат более высокую концентрацию ацетата относительно концентрации в буфере для DF или диализа. Например, применение буфера для DF, содержащего 10 мМ ацетата, приводит к концентрации ацетата от приблизительно 20 мМ до приблизительно 22 мМ в составе (pH 5,2), содержащем 110 мг/мл тезепелумаба, если ни буфер для DF, ни конечный состав не содержат соль (например, аргинин-HCl), и, таким образом, состав характеризуется низкой ионной силой. Сходным образом, буфер для DF, содержащий 10 мМ ацетата, приводит к концентрации ацетата, составляющей от приблизительно 23 мМ до приблизительно 25 мМ в составе (pH 5,2), содержащем 140 мг/мл тезепелумаба без соли (например, аргинин-HCl). Если присутствует соль (например, аргинин-HCl), ацетат не концентрируется совместно с тезепелумабом и, следовательно, концентрация ацетата в буфере для DF и концентрация ацетата в конечной композиции обычно являются эквивалентными. Кроме того, вспомогательные вещества могут исключаться волнометрически или могут подвергаться воздействию неспецифических взаимодействий. Например, в составе на основе тезепелумаба при 110 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем приблизительно 16,67% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF, и в составе на основе тезепелумаба при 140 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем на от приблизительно 10% до приблизительно 13,3% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF. Ввиду вышеизложенного на протяжении всех следующих примеров представлены концентрации компонентов в конечных составах, учитывающие вышеописанные эффекты исключения вспомогательных веществ и совместного концентрирования с ацетатом.

Пример 1.

Данный пример демонстрирует иллюстративный способ получения состава на основе тезепелумаба с высокой концентрацией.

Проводили серию исследований для разработки состава, содержащего высокую концентрацию тезепелумаба (например, >70 мг/мл). Поскольку состав был предназначен для подкожного введения, то он должен был быть изотоническим и демонстрировать вязкость, подходящую для данного пути введения. Например, состав на основе тезепелумаба (110 мг/мл) должен иметь вязкость, составляющую приблизительно 15 сП при 23°C. Также желательно, чтобы состав был стабильным после хранения в течение более чем 1 года (например, по меньшей мере 2 или 3 лет) при 2-8°C.

Для получения составов на основе тезепелумаба с высокой концентрацией исходный раствор, содержащий тезепелумаб (70 мг/мл) в ацетате (pH 5,2), подвергали диализу против буфера для диафильтрации (DF). Всего осуществляли 10 замен буфера для достижения полной замены буфера. С применением центрифуги-концентратора раствор тезепелумаба после замены буфера подвергали сверхконцентрированию до концентрации тезепелумаба, которая составляла приблизительно 110% от целевой концентрации тезепелумаба. Например, раствор тезепелумаба после замены буфера сверхконцентрировали до приблизительно 200 мг/мл, чтобы достичь целевой концентрации тезепелумаба, составляющей 180 мг/мл. Сверхконцентрированные растворы разбавляли до целевой концентрации тезепелумаба с применением того же буфера для DF, который использовали на стадии

замены буфера.

Следуя описанным выше процедурам для исследования вязкости получали серию составов на основе тезепелумаба с различными концентрациями тезепелумаба (в диапазоне от приблизительно 150 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл). При получении этих составов использовали два буфера для DF: первый буфер для DF, содержащий соль аргинина (глутамат аргинина), и второй буфер для DF, содержащий пролин. Аргинин присутствовал в буфере для DF в количестве 150 мМ, и пролин присутствовал в буфере для DF в количестве 3% вес./об.. Образцы каждого состава тестировали в отношении вязкости с применением ротационного вискозиметра при 23°C. Приведенные значения вязкости получены при скорости сдвига 1000-с^{-1} .

На фиг. 1 представлены графические результаты данного анализа. На фиг. 1 представлен график, на котором вязкость каждой композиции представлена в виде зависимости от концентрации тезепелумаба. Как показано на данной фигуре, вязкость повышается по мере повышения концентрации тезепелумаба, независимо от используемого буфера для DF. В целом значения вязкости были ниже для составов, полученных с применением первого буфера для DF, что свидетельствует в пользу применения соли аргинина в составах на основе тезепелумаба с низкой вязкостью.

Поскольку лизин структурно похож на аргинин, то по причине того, что обе эти аминокислоты являются основными аминокислотами, глутамат лизина тестировали в качестве вспомогательного вещества для снижения вязкости и сравнивали с составом, содержащим глутамат аргинина. Каждый состав содержал приблизительно 195 мг/мл тезепелумаба, а буфер для DF, используемый для получения окончательного состава, содержал 100 мМ глутамата аргинина или 100 мМ глутамата лизина. Образцы каждого состава тестировали в отношении вязкости с применением ротационного вискозиметра при 23°C. Приведенные значения вязкости получены при скорости сдвига 1000-с^{-1} . Вязкость состава, содержащего глутамат лизина, составляла 48,9 сП, тогда как вязкость состава, содержащего глутамат аргинина, составляла 35,3 сП. Эти данные свидетельствуют о том, что обе основные аминокислоты или их соль хорошо снижают вязкость составов, содержащих высокие концентрации тезепелумаба.

Пример 2.

Данный пример демонстрирует эффекты снижения вязкости различных вспомогательных веществ на составы на основе тезепелумаба.

Поскольку аргинин и лизин хорошо снижали вязкость составов, содержащих высокие концентрации тезепелумаба, различные соли аргинина и аналог лизина использовали для добавления в образцы с тезепелумабом, а затем эти образцы тестировали в отношении вязкости. Соли аргинина, использованные в данном исследовании, представляли собой гидрохлорид аргинина, ацетат аргинина, глутамат аргинина. Аналог лизина, N-ацетиллизин (NAK), тестировали вместе с образцом, содержащим лизин. Также тестировали эффекты солей кальция и соли натрия на вязкость. В частности использовали хлорид кальция, ацетат кальция и хлорид натрия.

Образец, содержащий одно из указанных выше вспомогательных веществ, получали посредством точного добавления концентрированного ($5\times$ или $10\times$) исходного раствора, содержащего одно из вспомогательных веществ, в аликвоту концентрированного раствора тезепелумаба. Концентрированный раствор тезепелумаба получали посредством диализа водного раствора, содержащего 110 мг/мл тезепелумаба, против 10 мМ ацетата натрия, pH 4,4, с применением трубки для диализа с отсечкой по молекулярной массе, составляющей 10000, и последующего концентрирования диализованного раствора с применением центрифужных концентраторов Amicon Ultra с получением водной композиции, содержащей ≥ 230 мг/мл тезепелумаба. Посредством этого способа получали наборы образцов с соответствующими концентрациями.

Перед тестированием в отношении вязкости концентрацию каждого образца подтверждали посредством угловой спектроскопии UV-поглощения с применением прибора Solo-VPE (C-Technologies) после 5-кратного гравиметрического разбавления. Было определено, что каждый образец характеризовался концентрацией тезепелумаба, составляющей приблизительно 210 мг/мл. Концентрация каждого вспомогательного вещества в образце составляла приблизительно 100 мМ или приблизительно 150 мМ. На фиг. 2 указана концентрация каждого вспомогательного вещества. Конечное значение pH образцов определяли с применением pH-метра Seven Easy (Mettler Toledo).

Каждый образец тестировали в отношении вязкости, как по сути описано в примере 1, и сравнивали с контрольным образцом, не содержащим вспомогательных веществ или содержащим пролин или сахарозу.

Результаты показаны на фиг. 2. Как показано на фиг. 2, все образцы, содержащие соль аргинина, лизин или NAK, демонстрировали более низкие значения вязкости, чем контроли. Хотя образец, содержащий ацетат кальция, демонстрировал более низкую вязкость по сравнению с контролями, образец, содержащий хлорид кальция, демонстрировал вязкость, которая была такой же, как у одного из контролей (контроль с пролином). Хлорид натрия и аргинин-HCl были лишь немного лучше в отношении эффективности снижения вязкости. Хотя образцы с хлорид-содержащим вспомогательным веществом характеризовались вязкостью ниже, чем контроли, эти образцы не обладали такой же

эффективностью, как вспомогательные вещества, которые не содержали хлорид.

Пример 3.

Данный пример демонстрирует эффекты снижения вязкости различных вспомогательных веществ на составы с высокой концентрацией тезепелумаба.

Проводили дополнительное исследование для тестирования эффектов снижения вязкости дополнительных солей аргинина. В данном исследовании было определено, что каждый образец содержал тезепелумаб в концентрации, составляющей приблизительно 190 мг/мл, и образцы содержали 60 мМ одного из следующих вспомогательных веществ: гидрохлорида аргинина, ацетата аргинина, глутамата аргинина, пропионата аргинина, аспартата аргинина, метансульфоната аргинина, гликолята аргинина или фосфата аргинина. В данном исследовании получали и тестировали контрольный образец, не содержащий вспомогательных веществ. Образцы получали и тестировали в отношении вязкости, как по сути описано в примерах 1 и 2.

Результаты представлены на фиг. 3. Как показано на фиг. 3, все образцы, содержащие соль аргинина, демонстрировали более низкую вязкость по сравнению с контролем. Из образцов, содержащих соль аргинина, образец, содержащий гидрохлорид аргинина, демонстрировал наибольшую вязкость, что согласуется с данными на фиг. 2, которые демонстрировали, что образцы, содержащие хлорид-содержащие вспомогательные вещества, обычно неэффективны в качестве вспомогательного вещества, снижающего вязкость.

Пример 4.

Данный пример демонстрирует эффекты комбинированных вспомогательных веществ на вязкость.

Поскольку ацетат аргинина и ацетат кальция хорошо снижали вязкость образцов с высокой концентрацией тезепелумаба (фиг. 2), анализировали эффект комбинирования этих вспомогательных веществ друг с другом или с другим вспомогательным веществом. Каждый из НАК, ацетата натрия и пролина комбинировали с ацетатом аргинина в трех разных образцах с тезепелумабом, и в еще одном образце ацетат кальция комбинировали с пролином. В качестве контроля использовали образец, не содержащий вспомогательное вещество, или образец, содержащий ацетат натрия или пролин. Кроме того, в данном исследовании поливинилпирролидон (PVP) тестировали в различных количествах в диапазоне от 0,5% вес./об. до 3% вес./об. Каждый образец содержал приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и был получен согласно процедуре, описанной в примере 2. Краткое описание образцов приведено в табл. 1.

Таблица 1

№ образца	Вспомогательные вещества в образце
1	Без вспомогательных веществ - контроль
2	Пролин (150 мМ)
3	Ацетат Na (150 мМ)
4	Ацетат Arg (75 мМ) + пролин (75 мМ)
5	Ацетат Arg (75 мМ) + НАК (75 мМ)
6	Ацетат Arg (75 мМ) + ацетат Ca (75 мМ)
7	Ацетат Arg (75 мМ) + ацетат Na (100 мМ)
8	PVP (0,5% вес./об.)
9	PVP (1,0% вес./об.)
10	PVP (2,0% вес./об.)
11	PVP (3,0% вес./об.)

Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 4. Как показано на фиг. 4, комбинирование пролина или ацетата натрия с ацетатом аргинина приводило к более низкой вязкости по сравнению с образцом, содержащим пролин в качестве единственного вспомогательного вещества или ацетат натрия в качестве единственного вспомогательного вещества. Комбинирование пролина с ацетатом кальция также приводило к снижению вязкости по сравнению с образцом, содержащим только пролин. Ацетат натрия демонстрировал эффекты снижения вязкости только в комбинации с ацетатом аргинина. Образец, содержащий как ацетат аргинина, так и ацетат кальция, демонстрировал самую низкую вязкость из всех образцов, протестированных в данном исследовании. PVP в любой из протестированных концентраций вообще не снижал вязкость образцов с тезепелумабом.

Проводили дополнительное исследование, направленное на тестирование соли аргинина в комбинации со вторым вспомогательным веществом. В данном исследовании глицин и трис-ацетат тестировали с ацетатом аргинина или без него. В качестве контроля в данном исследовании использовали образец, не содержащий вспомогательное вещество, или образец, содержащий пролин или трис-гидрохлорид. Дополнительно тестировали образцы, содержащие другие соли аргинина, пропионат аргинина и метансульфонат аргинина. Кроме того, получали и тестировали образец, содержащий трис-гидрохлорид. Каждый образец содержал приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и был получен

согласно процедуре, описанной в примере 2. Краткое описание вспомогательных веществ и их концентрации в каждом образце представлено в табл. 2.

Таблица 2

№ образца	Вспомогательные вещества в образце
12	Без вспомогательных веществ - контроль
13	Пролин (150 мМ)
14	Глицин (150 мМ)
15	Трис-НСl (150 мМ)
16	Трис-ацетат (150 мМ)
17	Пропионат аргинина (150 мМ)
18	Аспартат аргинина (150 мМ)
19	Метансульфонат аргинина (150 мМ)
20	Аспартат аргинина (75 мМ) + трис-ацетат (75 мМ)
21	Аспартат аргинина (75 мМ) + глицин (75 мМ)

Составы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контрольным составом, не содержащим вспомогательных веществ или содержащим 150 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты в отношении вязкости каждого состава представлены на фиг. 5. Как показано на фигуре, комбинирование ацетата аргинина либо с трис-ацетатом, либо с глицином, приводило к снижению значений вязкости по сравнению с образцами, содержащими только трис-ацетат или только глицин. Трис-гидрохлорид был неэффективен качестве средства, снижающего вязкость, что согласуется с предыдущими исследованиями, в которых предполагалось, что вспомогательные вещества, содержащие хлорид, неэффективны для снижения вязкости образцов с высокой концентрацией тезепелумаба.

Пример 5.

Данный пример демонстрирует эффекты снижения вязкости нескольких вспомогательных веществ на образцы, содержащие высокие концентрации тезепелумаба.

Основные аминокислоты, аргинин и лизин, хорошо снижали вязкость составов, содержащих высокие концентрации тезепелумаба. В одном исследовании использовали образец, содержащий гистидин, и сравнивали его с образцами, содержащими соль аргинина. В частности образцы, содержащие приблизительно 190 мг/мл тезепелумаба, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Образцы содержали 60 мМ гистидина или 60 мМ соли аргинина (гидрохлорида аргинина, глутамата аргинина, пропионата аргинина, аспартата аргинина, метансульфоната аргинина, гликолята аргинина, фосфата аргинина). Также получали образцы, содержащие 60 мМ N-ацетиларгинина (NAR) или 60 мМ метионина. Составы тестировали в отношении вязкости, как по сути описано в примере 1, и сравнивали с контрольным составом, не содержащим вспомогательных веществ.

Результаты показаны на фиг. 6. Как показано на фиг. 6, все соли аргинина, за исключением гидрохлорида аргинина, хорошо снижали вязкость образца с высокой концентрацией тезепелумаба. Образец гистидина действовал так же хорошо, как и большинство солей аргинина. Образцы, содержащие NAR и Met, действовали на снижение вязкости так же, как и гидрохлорид аргинина.

Пример 6.

Данный пример демонстрирует эффекты снижения вязкости нескольких комбинаций вспомогательных веществ, содержащих либо соль аргинина, либо соль кальция, на образцы, содержащие высокие концентрации тезепелумаба.

В предварительном исследовании получали образец, содержащий приблизительно 190 мг/мл тезепелумаба и 60 мМ NAR, и образец, содержащий приблизительно 190 мг/мл тезепелумаба и 60 мМ метионина. Вязкость каждого образца измеряли, как по сути описано в примере 1. Как показано на фиг. 7, NAR и метионин снижали вязкость до значения ниже 60 сП.

Поскольку ацетат аргинина и ацетат кальция хорошо снижали вязкость составов на основе тезепелумаба с высокой концентрацией (фиг. 2), анализировали эффект комбинирования этих вспомогательных веществ с NAR или метионином. С этой целью посредством ультрафильтрации/диафильтрации (UF/DF) получали серию образцов, содержащих приблизительно 180 мг/мл или приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и глутамата аргинина или глутамата кальция, отдельно или в комбинации с NAR или метионином или, в некоторых случаях, как с NAR, так и с метионином. Значение pH каждого образца находилось в диапазоне от 5,1 до 5,3. На фиг. 8 представлены концентрации каждого из вышеупомянутых вспомогательных веществ в каждом образце, а также значение pH и вязкости каждого образца.

Как показано на фиг. 8, значения вязкости образцов, содержащих более низкую концентрацию тезепелумаба, были ниже, чем значения вязкости образцов, содержащих более высокую концентрацию тезепелумаба. Значения вязкости образцов с более низкой концентрацией тезепелумаба находились в диапазоне от приблизительно 22 сП до приблизительно 30 сП, тогда как значения вязкости образцов с

более высокой концентрацией тезепелумаба находились в диапазоне от приблизительно 48 сП до приблизительно 64 сП. Как правило, значения вязкости образцов, содержащих глутамат кальция, были ниже, чем значения вязкости образцов, содержащих глутамат аргинина. В случае более низких концентраций тезепелумаба добавление NAR, метионина или их обоих дополнительно снижало вязкость образца.

Пример 7.

Данный пример демонстрирует эффекты снижения вязкости на составы, содержащие высокие концентрации тезепелумаба и несколько вспомогательных веществ.

Образец, содержащий приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и соль аргинина или другие вспомогательные вещества, известные своей способностью к снижению вязкости, а именно бета-аланин, саркозин и L-серин, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Каждый образец содержал 150 мМ одного из следующего: бета-аланина, саркозина, L-серина, пролина или соли аргинина (пропионата аргинина, аспартата аргинина, метансульфоната аргинина, гликолята аргинина, фосфата). Образцы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контрольным образцом, не содержащим вспомогательное вещество или содержащим 150 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 9А. В соответствии с предыдущими исследованиями соли аргинина хорошо снижали вязкость образцов, содержащих высокие концентрации тезепелумаба (фиг. 9А). Вязкость находилась в диапазоне от приблизительно 45 сП до приблизительно 65 сП. Ни одно из бета-аланина, саркозина и L-серина не снижало вязкость состава на основе тезепелумаба (фиг. 9А).

В другом исследовании состав, содержащий приблизительно 195 мг/мл тезепелумаба и бетаин, таурин или пролин, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Образцы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контрольным образцом, не содержащим вспомогательное вещество. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 9В. В соответствии с предыдущими исследованиями образец, содержащий соль аргинина, снижал вязкость в наибольшей степени. Образец, содержащий таурин, оказывал умеренный эффект на вязкость; вязкость была немного ниже, чем вязкость образца, содержащего пролин (фиг. 9В). Образец, содержащий бетаин, не оказывал эффекта на вязкость (фиг. 9В).

Пример 8.

Данный пример демонстрирует эффект соли магния на вязкость образца с высокой концентрацией тезепелумаба.

Образец, содержащий приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и 150 мМ ацетата магния, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Данный образец тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контрольным образцом, не содержащим вспомогательное вещество или содержащим 150 мМ пролина. Также в качестве положительного контроля получали образец, содержащий 150 мМ ацетата аргинина, и тестировали его в отношении вязкости. Чтобы определить, будут ли более высокие количества пролина хорошо действовать на снижение вязкости образца с высокой концентрацией тезепелумаба, получали и тестировали состав, содержащий 300 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 10. Как показано на этой фигуре, ацетат магния действовал так же, как и ацетат аргинина, на снижение вязкости образца с тезепелумабом до значения, составляющего немного ниже 60 сП. Пролин в любой концентрации (150 мМ или 300 мМ) не снижал вязкость образца, также как и ацетат аргинина и ацетат магния, однако значения вязкости обоих образцов, содержащих пролин, были ниже чем в контроле, не содержащем вспомогательных веществ. Эти данные свидетельствуют о том, что соли магния оказывают эффект снижения вязкости на составы на основе тезепелумаба.

Пример 9.

Данный пример демонстрирует эффект солей гистидина на вязкость при высокой концентрации тезепелумаба.

Образец, содержащий приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и соль аргинина, соль гистидина, соль кальция или их комбинацию, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Соли аргинина, использованные в данном исследовании, представляли собой гликолят аргинина и глутамат аргинина. Соли гистидина, использованные в данном исследовании, представляли собой гликолят гистидина и глутамат гистидина. Соль кальция, использованная в данном исследовании, представляла собой ацетат кальция. Краткое описание вспомогательных веществ из каждого образца представлено в табл. 3.

Таблица 3

№ образца	Вспомогательные вещества в образце
22	Контроль - без вспомогательного вещества
23	Пролин (150 мМ)
24	Глутамат аргинина (100 мМ)
25	Гликолят аргинина (100 мМ)
26	Глутамат аргинина (50 мМ) и гликолят аргинина (50 мМ)

27	Глутамат гистидина (100 мМ)
28	Гликолят гистидина (100 мМ)
29	Глутамат гистидина (50 мМ) и гликолят гистидина (50 мМ)
30	Ацетат кальция (100 мМ)
31	Глутамат аргинина (33 мМ), и глутамат гистидина (33 мМ), и ацетат кальция (33 мМ)
32	Гликолят аргинина (33 мМ), и гликолят гистидина (33 мМ), и ацетат кальция (33 мМ)

Образцы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контрольным составом, не содержащим вспомогательные вещества или содержащим 150 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 11. Как показано на данной фигуре, все образцы, содержащие соль аргинина, соль гистидина, соль кальция или их комбинацию, снижали вязкость до значения ниже 75 сП, тогда как контроли демонстрировали вязкость выше 100 сП.

Пример 10.

Данный пример демонстрирует эффекты гликолята аргинина и аспартата аргинина на вязкость состава с высокой концентрацией тезепелумаба.

Образец, содержащий приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и гликолят аргинина (в концентрации 50 мМ, 75 мМ, 125 мМ или 150 мМ) или аспартат аргинина (в концентрации 50 мМ, 75 мМ, 125 мМ или 150 мМ), получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Образцы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контролем, не содержащим вспомогательные вещества или содержащим 150 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 12. Как показано на данной фигуре, все образцы, содержащие соль аргинина в любой концентрации, снижали вязкость до значения ниже 100 сП, тогда как контроли демонстрировали вязкость выше 110 сП. Увеличение количества соли аргинина снижало вязкость, хотя эффект был сильнее в случае гликолята аргинина.

В данном примере продемонстрирован эффект дозы солей аргинина на снижение вязкости.

Пример 11.

Данный пример демонстрирует эффект pH на вязкость состава с высокой концентрацией тезепелумаба.

Образец, содержащий приблизительно 210 мг/мл тезепелумаба и 150 мМ аспартата аргинина или 150 мМ ацетата гистидина, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Для образцов с аспартатом аргинина значение pH варьировалось от 4,75 до 5,7, а для образцов с ацетатом гистидина значение pH варьировалось от 5,5 до 6,5. Образцы тестировали в отношении вязкости и сравнивали с контролем, не содержащим вспомогательные вещества или содержащим 150 мМ пролина. Вязкость анализировали, как по сути описано в примере 1.

Результаты показаны на фиг. 13А и 13В. Как показано на этих фигурах, соли снижали вязкость до уровня ниже 50 сП (для солей гистидина) или ниже 60 сП (для солей аргинина), и изменение pH не оказывало отрицательного влияния на эффект снижения вязкости.

Эти данные подтверждают, что составы, содержащие высокую концентрацию тезепелумаба и соль аргинина или соль гистидина, и характеризующиеся значением pH от приблизительно 4,75 до приблизительно 6,5, демонстрируют пониженную вязкость.

Пример 12.

Данный пример демонстрирует стабильность составов на основе тезепелумаба, содержащих соль аргинина, после хранения при 40°C в течение 1 недели.

Серию образцов, каждый из которых содержит приблизительно 195 мг/мл тезепелумаба и 150 мМ соли аргинина, получали согласно процедуре, описанной в примере 2. Образцы тестировали в отношении стабильности и сравнивали с контролем, не содержащим вспомогательные вещества или содержащим 150 мМ пролина. Для тестирования стабильности образцы помещали в контейнеры и затем хранили в течение 1 недели при 40°C. Образцы тестировали посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) для определения стабильности образца в различные моменты времени хранения. Регистрировали процент высокомолекулярных разновидностей (HMW) в образцах, что отражало количество HMW-разновидностей, которые образовались после периода хранения. Результаты анализа стабильности показаны ниже в табл. 4. Для каждого образца показан процент высокомолекулярных разновидностей (HMW). Чем ниже указанный % HMW, тем выше стабильность состава.

Таблица 4

Вспомогательное вещество	% HMW
Контроль (без вспомогательного вещества)	3,42
Пролин	3,25
Arg-HCl	10,61
Ацетат Arg	7,93
Глутамат Arg	4,37
Гликолят Arg	6,39

Пропионат Arg	16,55
Метансульфонат Arg	8,33
Аспартат Arg	4,47
Фосфат Arg	3,14

Эти данные свидетельствуют о том, что идентичность противоиона оказывает влияние на образование НМВ и следовательно на стабильность тезепелумаба.

Пример 13.

Данный пример демонстрирует вязкость и стабильность иллюстративных составов на основе тезепелумаба, раскрытых в настоящем изобретении, после хранения при -30°C , 5°C и 25°C в течение не более 6 месяцев.

Для исследования эффектов на вязкость и стабильность при хранении при различных температурах и различных промежутках времени составов с высокой концентрацией тезепелумаба, а также для оценки устойчивости состава при подвергании его процессу изготовления продукта, представляющего собой лекарственное средство, и ассоциированным с процессом стрессовым условиям, получали четыре состава, содержащих основную аминокислоту или ее соль, соль кальция или соль магния и приблизительно 180 мг/мл тезепелумаба, и затем хранили и/или подвергали одному или нескольким процессам изготовления продукта, представляющего собой лекарственное средство, или ассоциированным с ним стрессовым условиям, включая стрессовые условия в одном или нескольких циклах замораживания/оттаивания, пул/смесь составов, фильтрацию для снижения бионагрузки, удерживание продукта, представляющего собой лекарственное средство, стерилизующую фильтрацию, наполнение, проверку, имитацию маркировки/упаковки и имитацию транспортировки.

Для каждого состава исходный раствор, содержащий тезепелумаб, подвергали UF/DF с применением уникального буфера для диафильтрации (DF). После UF/DF добавляли поверхностно-активное вещество. Компоненты каждого буфера для DF, используемые для получения четырех составов, а также количество поверхностно-активного вещества, добавленного после UF/DF, представлены в табл.5. В качестве контроля получали пятый состав (A5) с применением буфера для DF, содержащего 10 мМ ацетата, 261 мМ (3,0% вес./об.) L-пролина, pH 5,2, и поверхностно-активное вещество, 0,010% вес./об. полисорбата 80 (PS 80) добавляли после UF/DF.

Таблица 5

Состав	Тезепелумаб (мг/мл)	Основная аминокислота или ее соль, соль кальция или соль магния	Дополнительное вспомогательное вещество	Поверхностно-активное вещество	Конечное значение pH
A1	180	120 мМ глутамата кальция	Отсутствует	0,01% вес./об. PS80	5,0
A2	180	155 мМ глутамата аргинина	Отсутствует	0,01% вес./об. PS80	5,4
A3	180	60 мМ глутамата кальция	140 мМ пролина	0,01% вес./об. PS80	5,0
A4	180	80 мМ глутамата аргинина	100 мМ пролина	0,01% вес./об. PS80	5,4
A5	180	n/a	10 мМ ацетата 261 мМ пролина	0,01% вес./об. PS80	5,2

Глутамат кальция получали посредством комбинирования гидроксида кальция с глутаматом и глутамат аргинина получали посредством комбинирования аргинина в форме основания с глутаминовой кислотой (глутаматом). Конечное значение pH достигали посредством титрования с глутаминовой кислотой и определяли с применением pH-метра Seven Easy (Mettler Toledo). Концентрацию тезепелумаба в каждом составе подтверждали посредством угловой спектроскопии UV-поглощения с применением прибора Solo-VPE (C-Technologies) после 5-кратного гравиметрического разбавления.

Конечные концентрации определенных компонентов анализируемых конечных составов (например, в отношении стабильности, вязкости, необязательно после хранения) отличаются от концентраций буфера для DF. В таких случаях компоненты, такие как ацетат, глутамат и кальций, концентрировали совместно с тезепелумабом таким образом, что окончательные составы содержат более высокую концентрацию компонента (например, ацетата, глутамата, кальция) по сравнению с концентрацией компонента в буфере для DF. Например, концентрация глутамата в буфере для DF повышается до 15% в конечном составе, содержащем 180 мг/мл тезепелумаба, и концентрация кальция в буфере для DF

повышается до 50% в конечном составе, содержащем 180 мг/мл тезепелумаба.

Кроме того, вспомогательные вещества могут исключаться волнометрически или могут подвергаться воздействию неспецифических взаимодействий. Например, в составе на основе тезепелумаба при 110 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем приблизительно 16,67% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF, и в составе на основе тезепелумаба при 140 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем на от приблизительно 10% до приблизительно 13,3% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF. Также, например, в составе на основе тезепелумаба при 180 мг/мл концентрация пролина может быть на приблизительно 15% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF, и концентрация аргинина может быть на приблизительно 40-45% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF.

Составы в табл. 5 тестировали в отношении вязкости, стабильности при хранении посредством ряда анализов, используемых для оценки качества продукта, или их комбинации. Вязкость измеряли с применением конусно-плоскостного реометра AR-G2 (TA instruments) при скорости сдвига 1000·1/сек при 23°C. Если не указано иное, вязкость измеряли в отсутствие поверхностно-активного вещества. Для тестирования стабильности образцы каждого состава помещали в контейнеры и затем хранили в течение не более 6 месяцев (например, 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 3 месяца, 6 месяцев) при температуре от приблизительно -30°C до приблизительно 40°C (например, -30°C, 5°C, 25°C, 40°C). Образцы тестировали посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) для определения стабильности состава в различные моменты времени хранения. Регистрировали процент высокомолекулярных (HMW) разновидностей и процент главного пика для каждого состава. Процент главного пика отражал количество тезепелумаба (в форме мономера), которое осталось после указанного периода хранения.

Как показано на фиг. 15A-15D и фиг. 16, составы на основе глутамата аргинина (ArgGlu) и глутамата аргинина и пролина (ArgGluPro) обеспечивают наилучшую стабильность при сохранении пониженной вязкости. Исследования в течение не более 6 месяцев, проведенные при температурах -30°C, 5°C и 25°C, подтвердили, что составы на основе ArgGlu и ArgGluPro демонстрировали наименьшую степень агрегации белка. Составы на основе ArgGlu и ArgGluPro также были более стабильными, чем составы на основе глутамата кальция (CaGlu) или глутамата кальция и пролина (CaGluPro), в высокострессовых условиях, 40°C, через 4 недели.

Капиллярный электрофорез с додецилсульфатом натрия (CE-SDS) использовали для разделения вариантов денатурированного белка с разным размером в невозстанавливающих (nr) или восстанавливающих условиях (RCE-SDS). Посредством RCE-SDS измеряли высвобождение и стабильность тяжелой цепи и легкой цепи. Высвобождение тяжелой цепи+легкой цепи составляло $\geq 98\%$, тогда как стабильность тяжелой цепи+легкой цепи составляла $\geq 96\%$ (фиг. 17) в тестовых условиях.

Анализ вязкости демонстрировал, что составы на основе ArgGlu и ArgGluPro поддерживали вязкость ниже 25 сП и на уровне примерно 20-22 сП или ниже (фиг. 18).

Анализ стабильности во временной точке через шесть месяцев при температурах -30°C, 5°C и 25°C подтвердил, что составы на основе ArgGlu и ArgGluPro демонстрировали наименьшую степень агрегации белка. В целом, условия демонстрируют, что составы на основе глутамата аргинина и глутамата аргинина и пролина более эффективны как в отношении снижения вязкости, так и в отношении снижения агрегации белка в составах на основе антителя к TSLP.

На основании результатов иллюстративные рассматриваемые диапазоны количества вспомогательных веществ представлены в табл. 6. Рассматриваются такие количества поверхностно-активных веществ, которые указаны в табл. 5. Термин "составленный с" относится к количествам вспомогательных веществ в буфере для диализации (DF). Термин "составленный в" относится к конечным расчетным концентрациям вспомогательных веществ после смешивания и с учетом любых исключаяющих свойств или эффектов совместного концентрирования, проявляющихся в результате образования смеси.

Таблица 6

		Диапазон эффективных концентраций буфера для DF (мМ)			Диапазон эффективных концентраций продукта, представляющего собой лекарственное средство (мМ)		
		Иллюстративная целевая концентрация буфера для DF (мМ) без пролина	Иллюстративная целевая концентрация буфера для DF (мМ) с пролином	Иллюстративная целевая концентрация продукта, представляющего собой лекарственное средство (мМ), без пролина	Иллюстративная целевая концентрация продукта, представляющего собой лекарственное средство (мМ), с пролином		
		Составленный с			Составленный в		
Составы на основе глутамата аргинина	Аргинин	25-190	140	80	10-125	95	50
	Глутамат	25-200	150	85	25-225	170	95
	Пролин	0-250	0	100	0-220	0	85
Составы на основе глутамата кальция	Кальций	15-130	100	60	15-195	110	70
	Глутамат	30-300	230	140	25-320	240	145
	Пролин	0-250	0	70	0-220	0	60

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был представлен во всей своей полноте в данном документе.

Применение терминов в единственном числе, множественном числе и аналогичных определений в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту. Термины "предусматривающий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует толковать как открытые термины (т.е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное.

Предусматривается, что приведение диапазонов значений в данном документе служит исключительно в качестве способа сокращения индивидуального указания каждого отдельного значения, входящего в данный диапазон, и каждой конечной точки, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в настоящее описание, как если бы они были индивидуально упомянуты в данном документе.

Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Применение любых видов примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), предусмотренных в

данном документе, предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в настоящем описании не должна толковаться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

В данном документе описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, включая наилучший способ, известный авторам настоящего изобретения, для осуществления настоящего изобретения. Вариации этих предпочтительных вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения вышеуказанного описания. Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области техники будут использовать такие вариации соответствующим образом, и авторы настоящего изобретения предполагают, что настоящее изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, упомянутого в прилагаемой к данному документу формуле изобретения, в установленных применимым законом пределах. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается настоящим изобретением, если в данном документе не указано иное, или иное явно не противоречит контексту.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная композиция, содержащая (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну основную аминокислоту или ее соль, где композиция содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ основной аминокислоты или ее соли,

где антитело к TSLP содержит:

(А) переменный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и

(В) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

2. Водная композиция по п.1, где основная аминокислота представляет собой аргинин.

3. Водная композиция по п.2, содержащая органическую соль аргинина.

4. Водная композиция по п.3, где соль аргинина представляет собой ацетат аргинина, аспартат аргинина, глутамат аргинина, гликолят аргинина, лактат аргинина, метансульфонат аргинина, пропионат аргинина или их комбинацию.

5. Водная композиция по п.1, где основная аминокислота представляет собой гистидин.

6. Водная композиция по п.5, содержащая органическую соль гистидина.

7. Водная композиция по п.6, где соль гистидина представляет собой ацетат гистидина, аспартат гистидина, глутамат гистидина, гликолят гистидина, лактат гистидина, метансульфонат гистидина, пропионат гистидина или их комбинацию.

8. Водная композиция по п.1, где основная аминокислота представляет собой лизин.

9. Водная композиция по п.8, содержащая органическую соль лизина.

10. Водная композиция по п.9, где соль лизина представляет собой ацетат лизина, аспартат лизина, глутамат лизина, гликолят лизина, лактат лизина, метансульфонат лизина, пропионат лизина или их комбинацию.

11. Водная композиция, содержащая (а) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (b) поверхностно-активное вещество и (с) по меньшей мере одну соль кальция или соли магния, где композиция содержит от приблизительно 15 мМ до приблизительно 150 мМ соли кальция или соли магния,

где антитело к TSLP содержит:

(А) переменный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и

(В) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID

NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

12. Водная композиция по п.12, где соль кальция или соль магния содержит противоион, в котором отсутствует хлорид.

13. Водная композиция по п.12, где противоион представляет собой ацетат, аспарат, глутамат, гликолят, лактат, метансульфонат, пропионат или их комбинацию.

14. Водная композиция по п.13, где соль кальция представляет собой ацетат кальция, аспарат кальция, глутамат кальция, гликолят кальция, лактат кальция, метансульфонат кальция, пропионат кальция или их комбинацию.

15. Водная композиция по п.13, где соль магния представляет собой ацетат магния, аспарат магния, глутамат магния, гликолят магния, лактат магния, метансульфонат магния, пропионат магния или их комбинацию.

16. Водная композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая N-ацетиларгинин (NAR), N-ацетиллизин, метионин, глицин, пролин, ацетат натрия, трис-ацетат, соль гистидина или соль кальция, необязательно в количестве от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ.

17. Водная композиция по п.16, содержащая соль аргинина и NAR или метионин или их комбинацию.

18. Водная композиция по п.17, где соль аргинина представляет собой глутамат аргинина.

19. Водная композиция по п.18, содержащая 25-190 мМ аргинина в форме основания и 25-200 мМ глутаминовой кислоты.

20. Водная композиция по п.18 или 19, содержащая 140 мМ аргинина в форме основания и 150 мМ глутаминовой кислоты.

21. Водная композиция по любому из пп.18-20, содержащая пролин в количестве от 0 до 250 мМ.

22. Водная композиция по п.21, содержащая 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты и 100 мМ L-пролина.

23. Водная композиция по любому из пп.18-22, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80.

24. Композиция по п.23, содержащая 140 мМ аргинина в форме основания, 150 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

25. Композиция по п.23, содержащая 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты, 100 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

26. Водная композиция по п.18, содержащая 10-125 мМ аргинина в форме основания и 25-225 мМ глутаминовой кислоты.

27. Водная композиция по п.18 или 26, содержащая 95 мМ аргинина в форме основания и 170 мМ глутаминовой кислоты.

28. Водная композиция по любому из пп.26-27, содержащая пролин в количестве от 0 до 220 мМ.

29. Водная композиция по п.28, содержащая 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты и 85 мМ L-пролина.

30. Водная композиция по любому из пп.26-29, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80.

31. Водная композиция по п.30, содержащая 95 мМ аргинина в форме основания, 170 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

32. Водная композиция по п.30, содержащая 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты и 85 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.

33. Водная композиция по любому из предшествующих пунктов, где антитело к TSLP содержит:

(А) вариабельный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;

последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11, или

последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11, или

(В) вариабельный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;

последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9, или

последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9, или

(С) вариабельный домен легкой цепи из (А) и вариабельный домен тяжелой цепи из (В).

34. Водная композиция по п.17, содержащая соль кальция и NAR или метионин или их комбинацию.

35. Водная композиция по п.34, где соль кальция представляет собой глутамат кальция.

36. Водная композиция по п.35, содержащая 15-130 мМ кальция и 30-300 мМ глутамата.

37. Водная композиция по п.35 или 36, содержащая 100 мМ кальция и 230 мМ глутамата.

38. Водная композиция по любому из пп.34-37, содержащая пролин в количестве от 0 до 250 мМ.
39. Водная композиция по п.38, содержащая 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата и 70 мМ L-пролина.
40. Водная композиция по п.34, содержащая 15-195 мМ кальция и 25-320 мМ глутамата.
41. Водная композиция по п.34 или 40, содержащая 110 мМ кальция и 240 мМ глутамата.
42. Водная композиция по любому из п.34 или пп.40-41, содержащая пролин в количестве от 0 до 220 мМ.
43. Водная композиция по п.42, содержащая 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата и 60 мМ L-пролина.
44. Водная композиция по любому из пп.34-43, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80.
45. Водная композиция по п.44, содержащая 100 мМ кальция, 230 мМ глутамата и 0,01% вес./об. полисорбата 80.
46. Водная композиция по п.44, содержащая 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата, 70 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.
47. Водная композиция по п.44, содержащая 110 мМ кальция, 240 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80.
48. Водная композиция по п.44, содержащая 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата, 60 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80.
49. Водная композиция по любому из пп.34-48, где антитело к TSLP содержит:
- (А) вариабельный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:
- последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;
- последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11, или
- последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11, или
- (В) вариабельный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:
- последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;
- последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9, или
- последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9, или
- (С) вариабельный домен легкой цепи из (А) и вариабельный домен тяжелой цепи из (В).
50. Водная композиция по любому из предыдущих пунктов, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
51. Водная композиция по п.50, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 165 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл.
52. Водная композиция по п.51, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 165 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.
53. Водная композиция по п.52, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 175 мг/мл до приблизительно 185 мг/мл, необязательно приблизительно 180 мг/мл.
54. Водная композиция по п.50, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 189 мг/мл до приблизительно 231 мг/мл.
55. Водная композиция по п.50, где концентрация антитела к TSLP составляет от приблизительно 205 мг/мл до приблизительно 215 мг/мл, необязательно приблизительно 210 мг/мл.
56. Водная композиция по любому из предыдущих пунктов, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,75.
57. Водная композиция по п.56, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,8 до приблизительно 6,0.
58. Водная композиция по п.57, содержащая 25-190 мМ аргинина в форме основания и 25-200 мМ глутаминовой кислоты.
59. Водная композиция по п.57 или п.58, содержащая 140 мМ аргинина в форме основания и 150 мМ глутаминовой кислоты.
60. Водная композиция по любому из пп.58-59, содержащая пролин в количестве от 0 до 250 мМ.
61. Водная композиция по п.60, содержащая 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты и 100 мМ L-пролина.
62. Водная композиция по любому из пп.58-61, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80, pH 5,4.
63. Водная композиция по п.58, содержащая 140 мМ аргинина в форме основания, 150 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80, pH 5,4.
64. Водная композиция по п.58, содержащая 80 мМ аргинина в форме основания, 85 мМ глутаминовой кислоты, 100 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, pH 5,4.
65. Водная композиция по п.57, содержащая 10-125 мМ аргинина в форме основания и 25-225 мМ глутаминовой кислоты.

66. Водная композиция по п.65, содержащая 95 мМ аргинина в форме основания и 170 мМ глутаминовой кислоты.
67. Водная композиция по любому из п.65 или 66, содержащая пролин в количестве от 0 до 220 мМ.
68. Водная композиция по п.67, содержащая 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты и 85 мМ L-пролина.
69. Водная композиция по любому из пп.65-68, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80, pH 5,4.
70. Водная композиция по п.69, содержащая 95 мМ аргинина в форме основания, 170 мМ глутаминовой кислоты, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,4.
71. Водная композиция по п.69, содержащая 50 мМ аргинина в форме основания, 95 мМ глутаминовой кислоты, 85 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,4.
72. Водная композиция по п.57, содержащая 15-130 мМ кальция и 30-300 мМ глутамата.
73. Водная композиция по п.72, содержащая 100 мМ кальция и 230 мМ глутамата.
74. Водная композиция по любому из п.72 или 73, содержащая пролин в количестве от 0 до 250 мМ.
75. Водная композиция по п.74, содержащая 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата и 70 мМ L-пролина.
76. Водная композиция по п.57, содержащая 15-195 мМ кальция и 25-320 мМ глутамата.
77. Водная композиция по п.76, содержащая 110 мМ кальция и 240 мМ глутамата.
78. Водная композиция по любому из п.76 или 77, содержащая пролин в количестве от 0 до 220 мМ.
79. Водная композиция по п.78, содержащая 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата и 60 мМ L-пролина.
80. Водная композиция по любому из пп.76-79, содержащая 0,01% вес./об. полисорбата 80, pH 5,0.
81. Водная композиция по п.80, содержащая 100 мМ кальция, 230 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,0.
82. Водная композиция по п.80, содержащая 60 мМ кальция, 140 мМ глутамата, 70 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,0.
83. Водная композиция по п.80, содержащая 110 мМ кальция, 240 мМ глутамата, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,0.
84. Водная композиция по п.80, содержащая 70 мМ кальция, 145 мМ глутамата, 60 мМ L-пролина, 0,01% вес./об. полисорбата 80, при pH 5,0.
85. Водная композиция по любому из предыдущих пунктов, где вязкость водной композиции составляет менее чем 100 сП при 23°C, 1000·с⁻¹.
86. Водная композиция по п.85, где вязкость водной композиции составляет менее чем 75 сП при 23°C, 1000·с⁻¹.
87. Водная композиция по п.86, где вязкость водной композиции составляет менее чем 60 сП при 23°C, 1000·с⁻¹.
88. Водная композиция по п.87, где вязкость водной композиции составляет менее чем 50 сП при 23°C, 1000·с⁻¹.
89. Водная композиция по любому из пп.1-22, 26-29, 33-43, 49-61, 65-68, 72-79 или 85-88, где поверхностно-активное вещество является амфипатическим и/или неионогенным.
90. Композиция по п.89, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.
91. Композиция по п.90, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80 или их смесь.
92. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,005% вес./об до приблизительно 0,015% вес./об. или меньше.
93. Композиция по п.92, содержащая от приблизительно 0,0075% до приблизительно 0,0125% вес./об. поверхностно-активного вещества.
94. Композиция по п.93, содержащая приблизительно 0,005% вес./об., 0,010% вес./об. или 0,015% вес./об. поверхностно-активного вещества.
95. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.
96. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью, составляющей более чем приблизительно 350 мОсм/кг.
97. Водная композиция по любому из предыдущих пунктов, где антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2.
98. Водная композиция по любому из пп.1-97, где антитело к TSLP содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.
99. Водная композиция по любому из пп.1-98, где антитело к TSLP специфически связывается с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2.

100. Водная композиция по любому из пп.1-99, где оба участка связывания антитела к TSLP характеризуются идентичным связыванием с TSLP.

101. Готовое изделие, содержащее водную композицию по любому из предыдущих пунктов.

102. Предварительно заполненный шприц, содержащий водную композицию по любому из пп.1-100.

103. Флакон, содержащий водную композицию по любому из пп.1-100.

104. Готовое изделие, предварительно заполненный шприц или флакон по пп.101, 102 или 103, содержащее от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл водной композиции.

105. Автоинъектор, содержащий водную композицию по п.100.

106. Автоинъектор по п.105, где автоинъектор представляет собой Ypsomed YpsoMate.

107. Применение водной композиции по любому из пп.1-100 для лечения воспалительного заболевания.

108. Применение по п.107, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), заболевания, вызванного Ig, IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF).

109. Применение по п.108, где воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит.

110. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из пп.1-100.

111. Способ по п.110, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), заболевания, вызванного Ig, IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF).

112. Способ по п.111, где воспалительное заболевание представляет собой атопический дерматит.

113. Способ по любому из пп.110-112, где водную композицию вводят субъекту посредством подкожного введения.

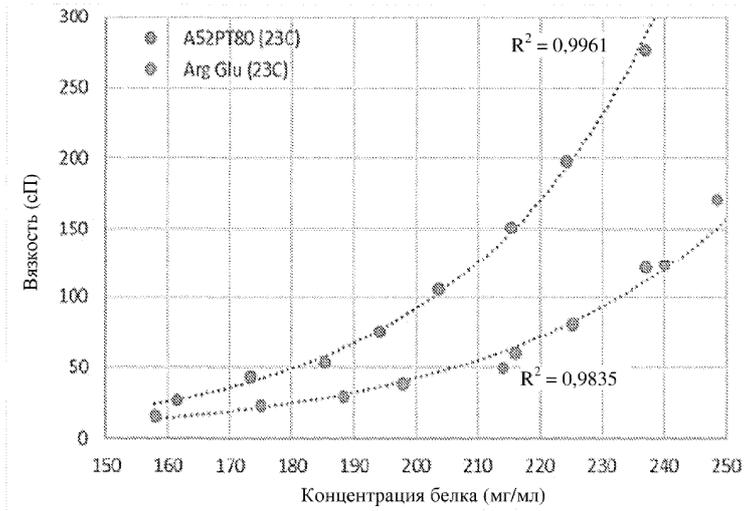
114. Способ по любому из пп.110-113, где субъекту вводят от приблизительно 10 мл до приблизительно 20 мл водной композиции.

115. Способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 100 сП, и содержащей (А) антитело к TSLP в концентрации, составляющей более чем приблизительно 140 мг/мл, (В) поверхностно-активное вещество и (С) основную аминокислоту или ее соль, соль кальция, соль магния или их комбинацию, при этом указанный способ включает: (i) объединение антитела с водным раствором, содержащим от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ основной аминокислоты или ее соли, соли кальция, соли магния или их комбинации, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,015% вес./об.,

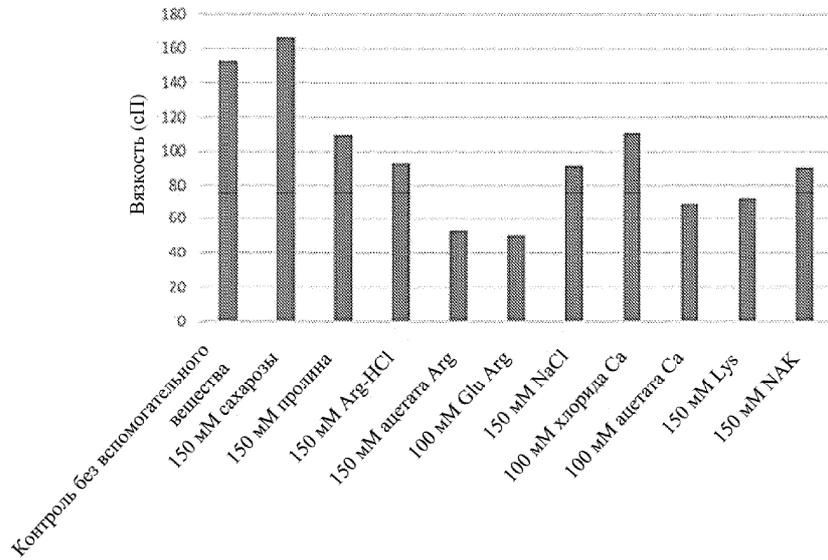
где антитело к TSLP содержит:

(А) переменный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и

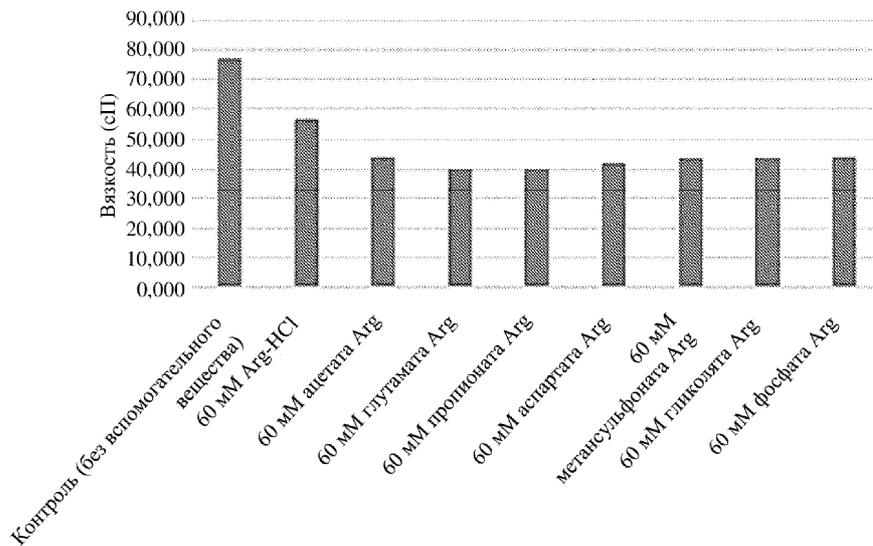
(В) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.



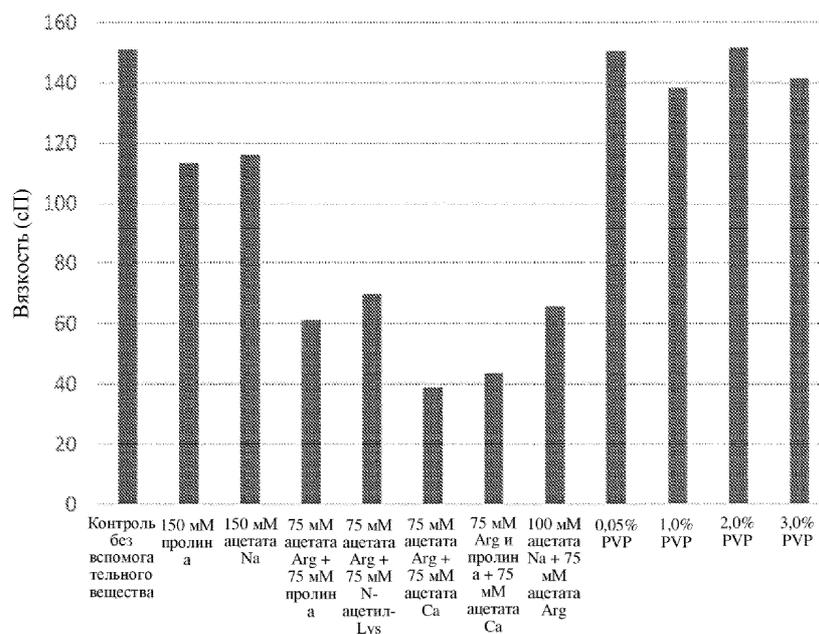
Фиг. 1



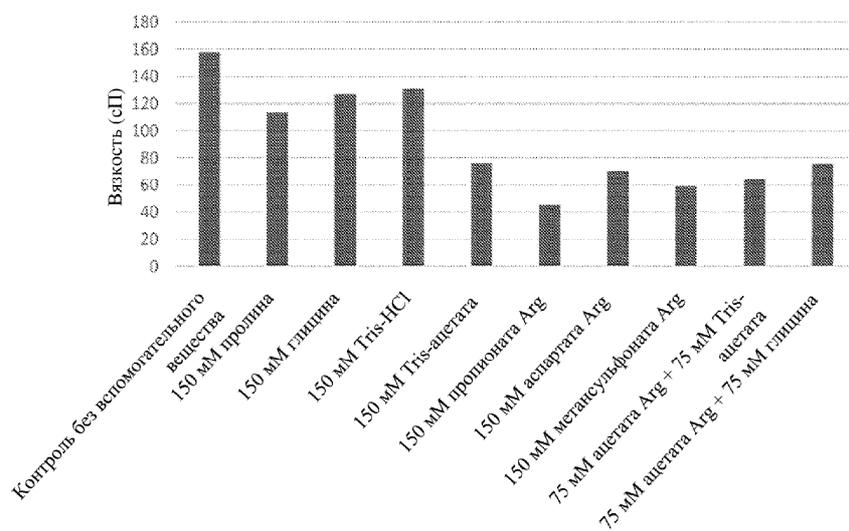
Фиг. 2



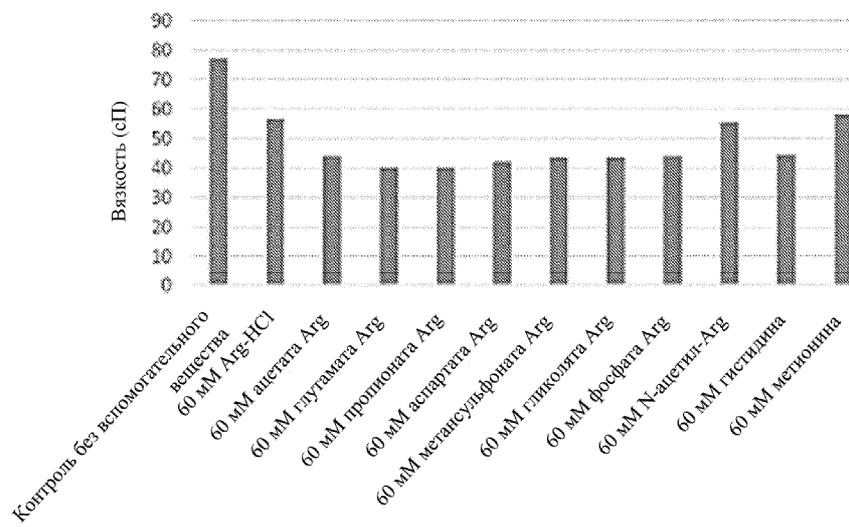
Фиг. 3



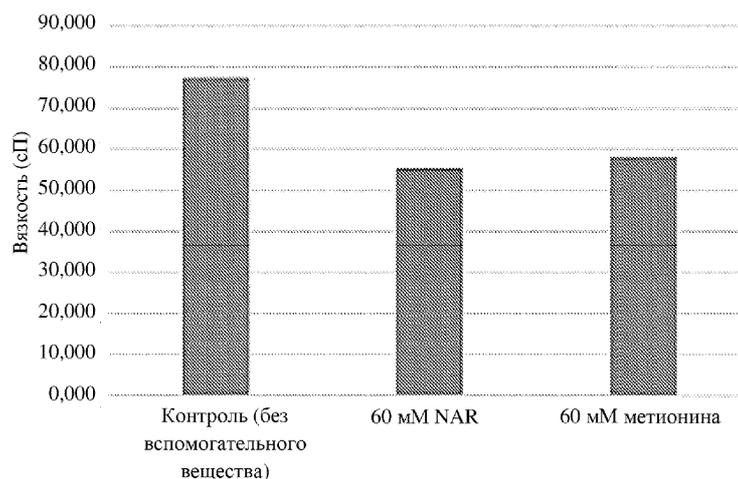
Фиг. 4



Фиг. 5



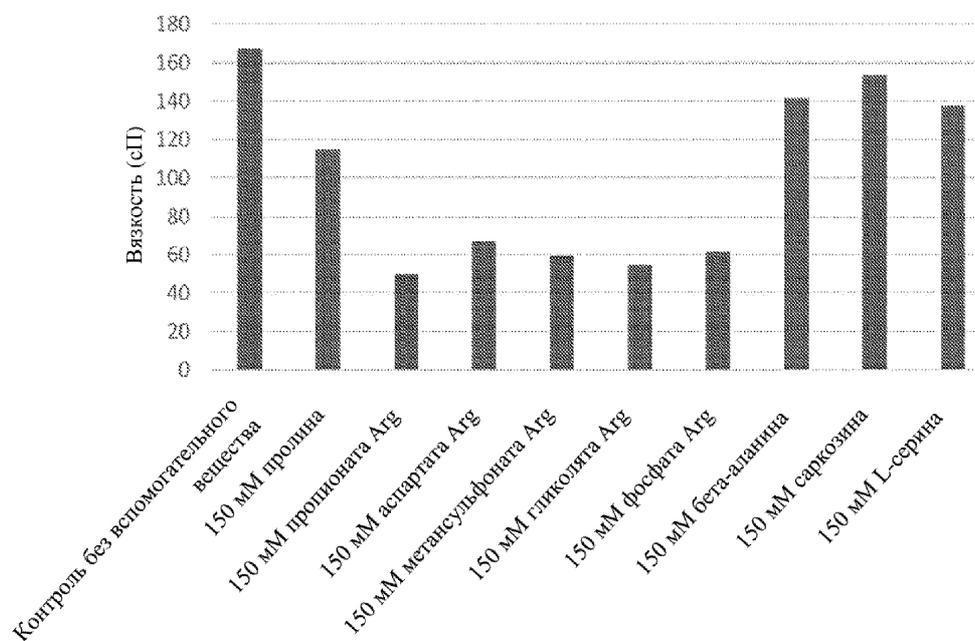
Фиг. 6



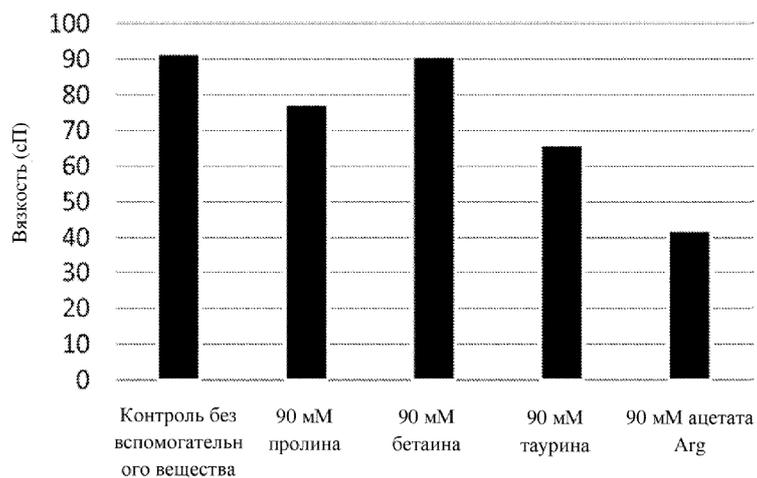
Фиг. 7

		Образцы с концентрацией 180 мг/мл			Образцы с концентрацией 210 мг/мл		
		Конц. (мг/мл)	Вязкость (сП)	pH	Конц. (мг/мл)	Вязкость (сП)	pH
GluArg	150 mM GluArg	188,3	30,0	5,3	215,6	59,0	5,3
	100 mM GluArg + 100 mM NAR	185,7	27,0	5,1	212,8	55,8	5,2
	100 mM GluArg + 100 mM Met	183,8	27,0	5,2	216,3	62,3	5,2
	75 mM GluArg + 150 mM NAR	184,5	28,3	5,2	213,7	62,2	5,2
	75 mM GluArg + 150 mM Met	184,1	25,1	5,2	211,1	55,2	5,2
	100 mM GluArg + 50 mM NAR + 50 mM Met	185,3	27,7	5,1	215,8	64,5	5,2
GluCa	100 mM GluCa	188,0	24,7	5,1	217,2	57,3	5,2
	67 mM GluCa + 100 mM NAR	187,7	24,2	5,2	213,9	51,0	5,2
	67 mM GluCa + 100 mM Met	186,4	23,4	5,2	213,6	49,3	5,2
	50 mM GluCa + 150 mM NAR	181,2	24,1	5,3	212,7	57,8	5,3
	50 mM GluCa + 150 mM Met	184,5	22,5	5,1	212,5	48,3	5,1
	67 mM GluCa + 50 mM NAR + 50 mM Met	184,3	23,6	5,1	213,0	53,2	5,2

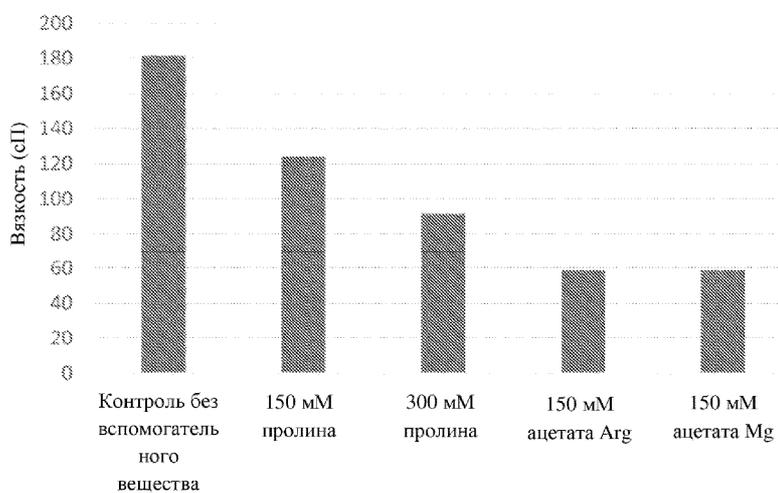
Фиг. 8



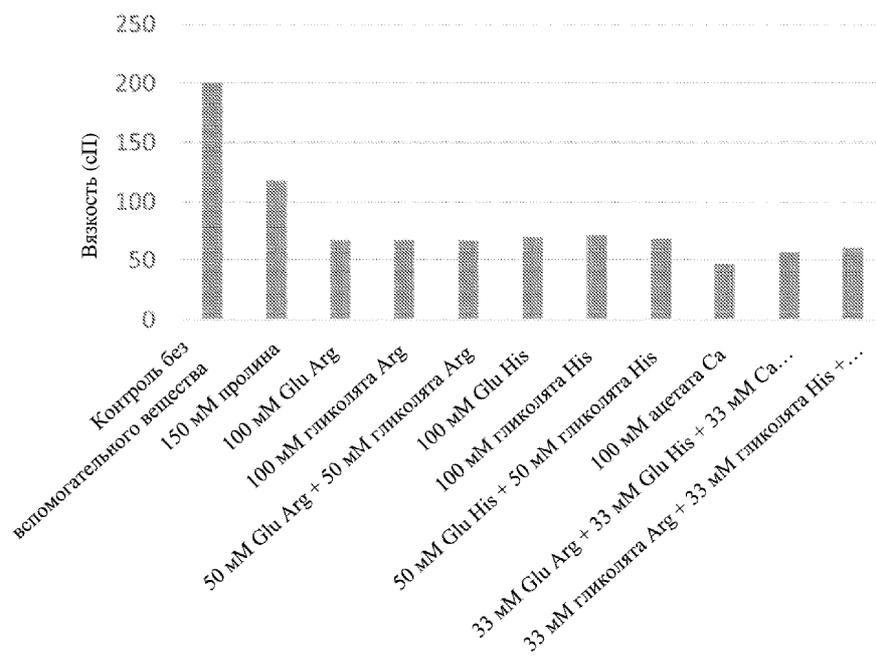
Фиг. 9А



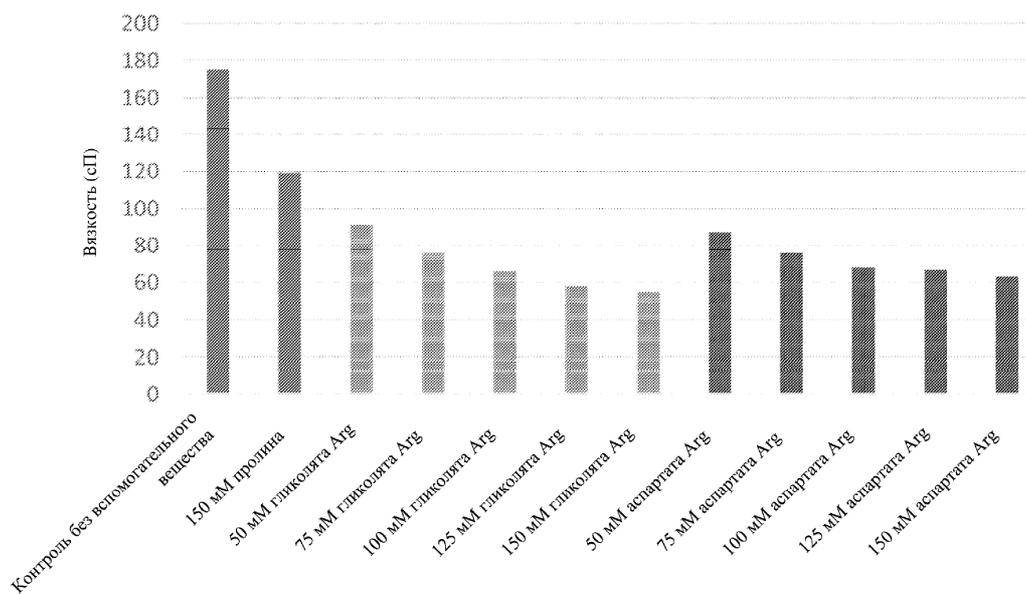
Фиг. 9В



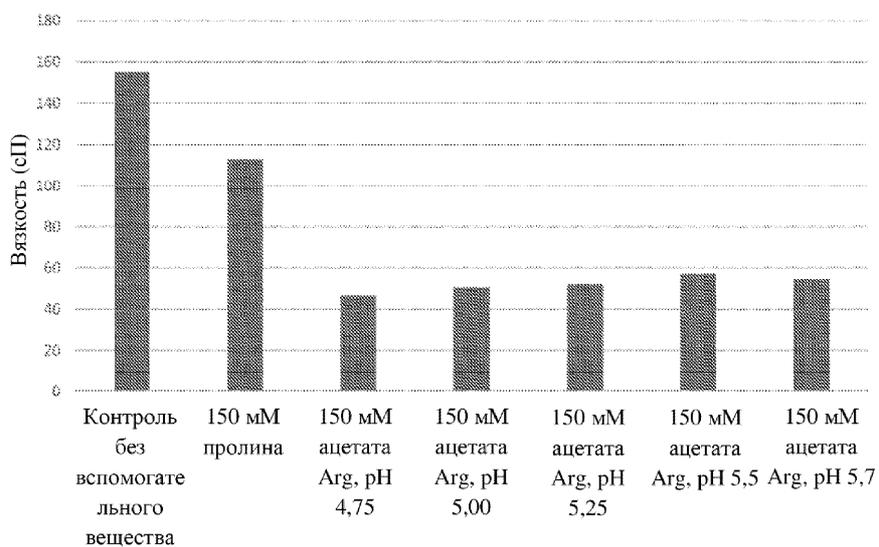
Фиг. 10



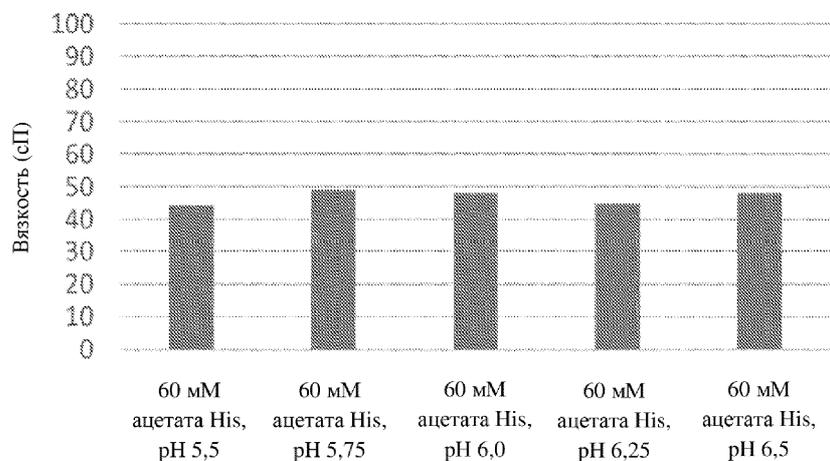
Фиг. 11



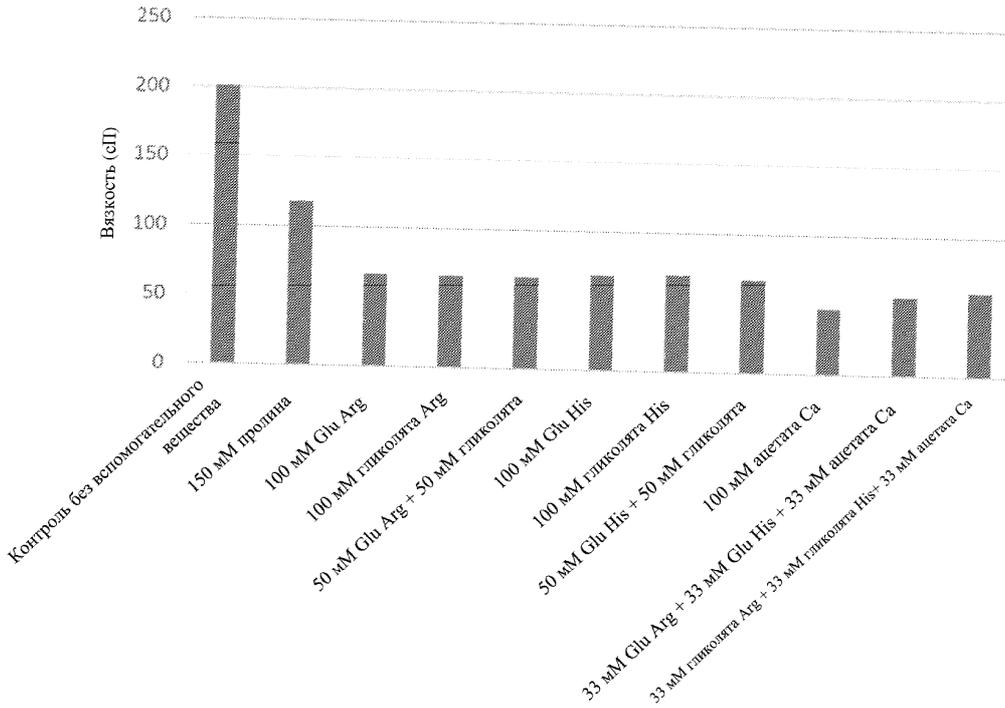
Фиг. 12



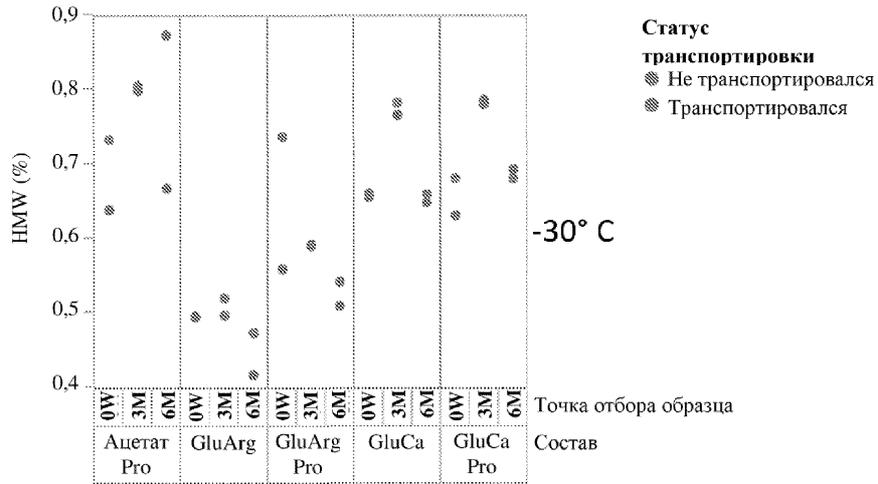
Фиг. 13А



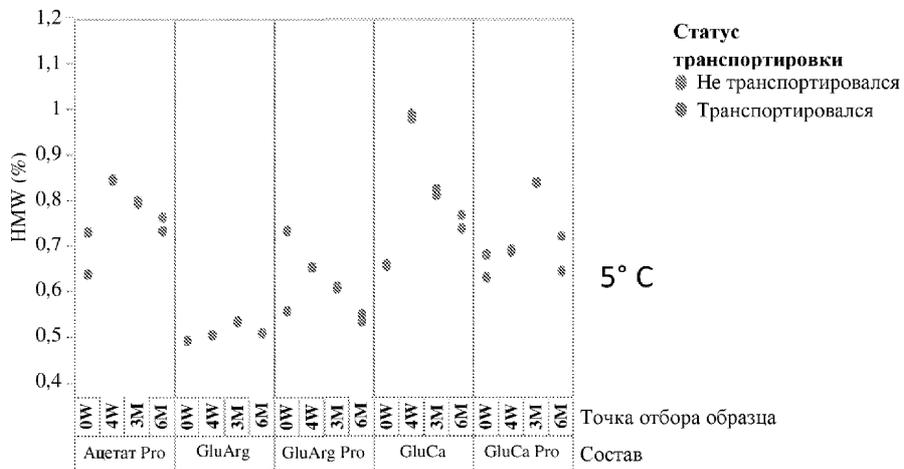
Фиг. 13В



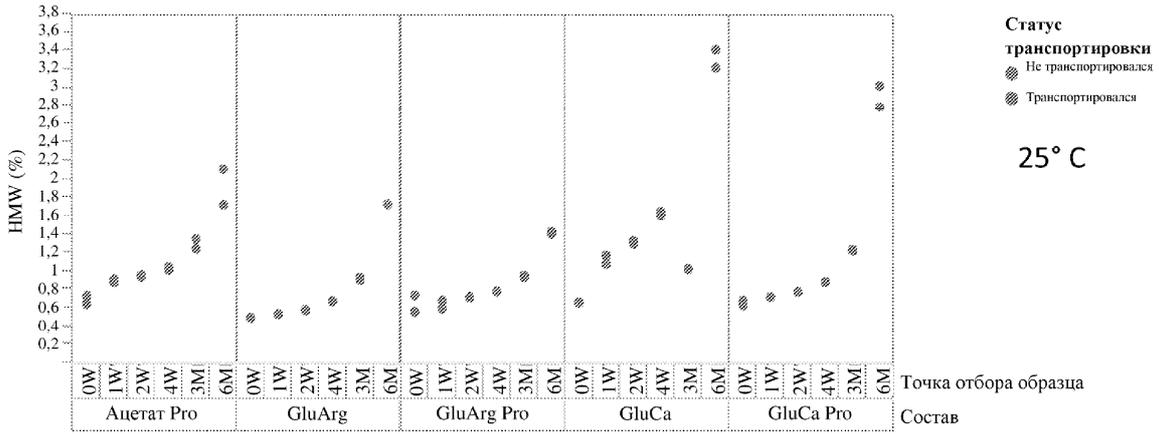
Фиг. 14



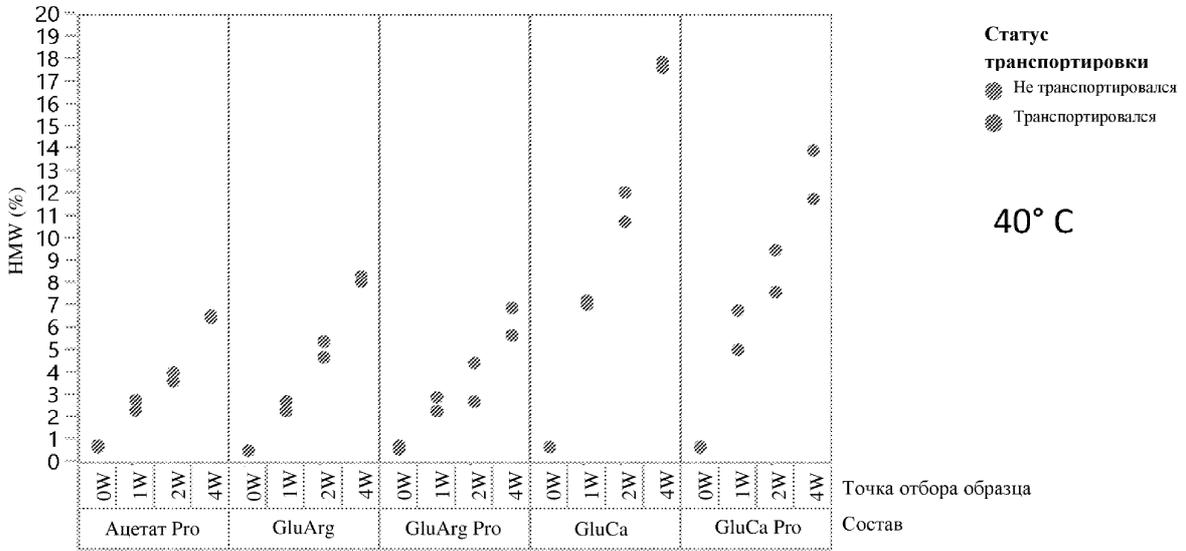
Фиг. 15А



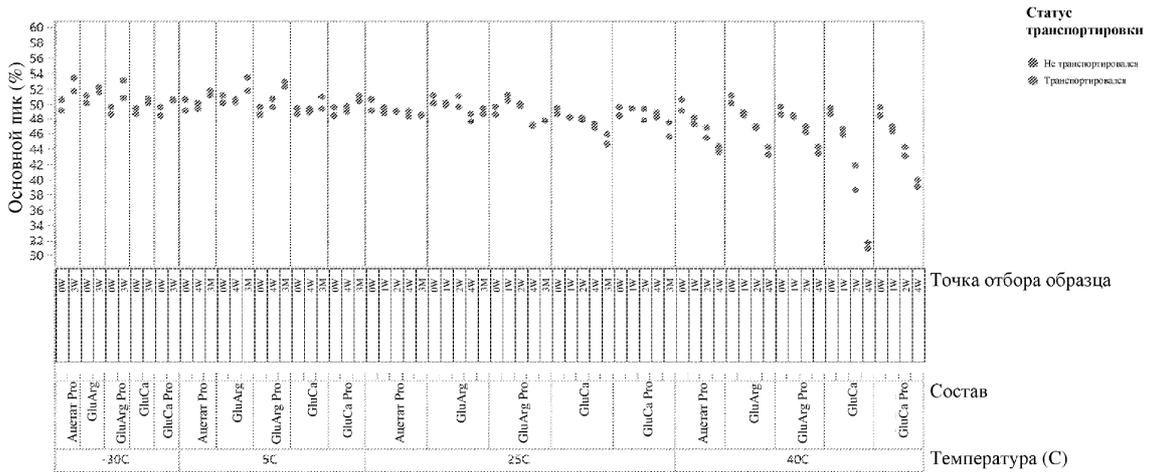
Фиг. 15В



Фиг. 15С

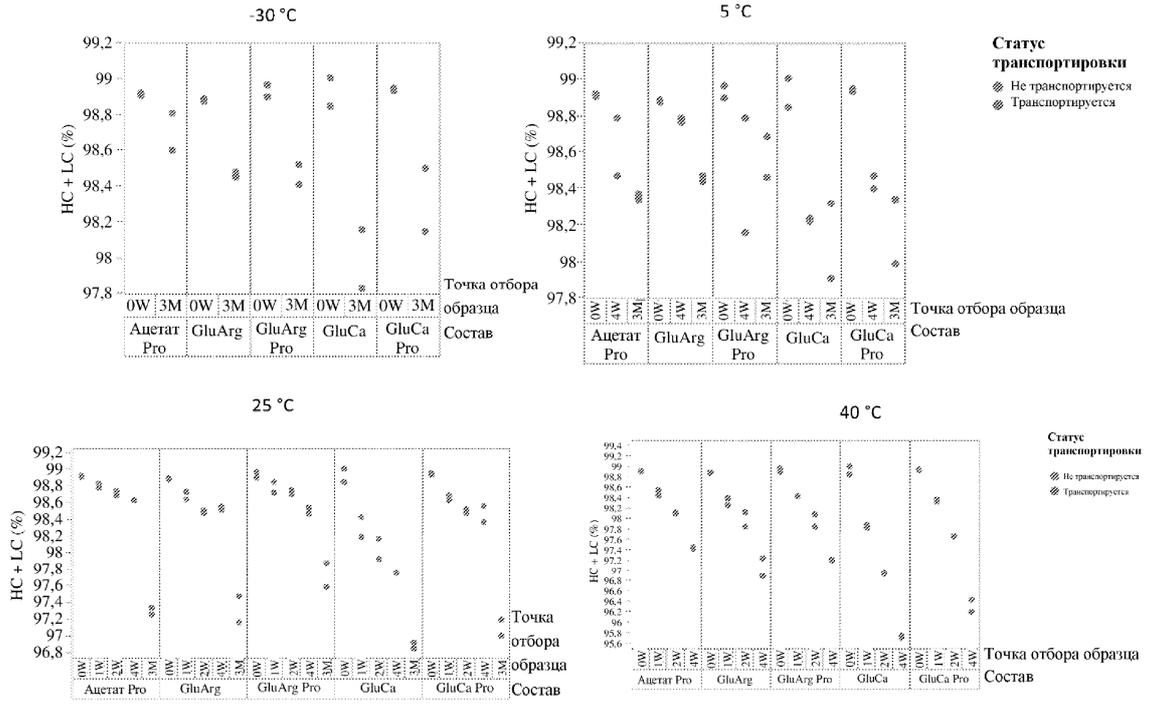


Фиг. 15D

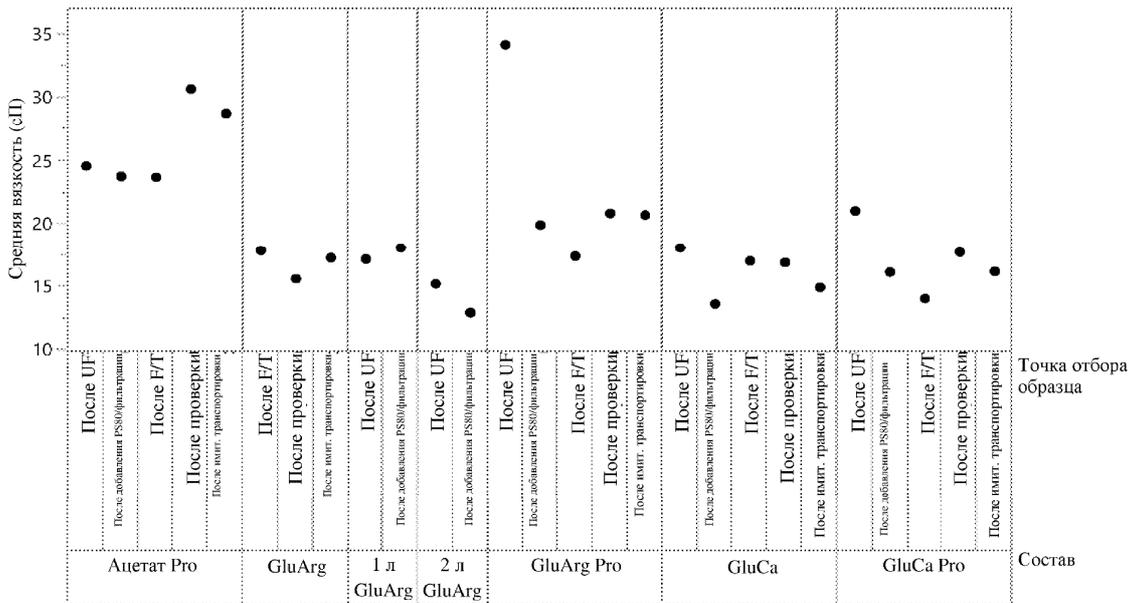


Основной пик СЕХ

Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

