

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490093** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.05.16**

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.07.06**

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТИТЕЛА К В7-Н3 И ПРИМЕНЕНИЕ  
УКАЗАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

---

(31) **63/222,750**

(32) **2021.07.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/073462**

(87) **WO 2023/288173 2023.01.19**

(71) Заявитель:  
**МАКРОДЖЕНИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Чжоу Янь, Сампаткумар Кришнан,  
Бёрк Стивен Джеймс, Ван Сяоянь  
(US)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к В7-Н3 человека ("hВ7-Н3") ("эноблитузумаб") и буферные агенты. Согласно настоящему изобретению предложены контейнеры и наборы, содержащие такие фармацевтические композиции. Согласно настоящему изобретению также предложено применение таких фармацевтических композиций, контейнеров и наборов, содержащих эноблитузумаб, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего В7-Н3.

**A1**

**202490093**

**202490093**

**A1**

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТИТЕЛА К В7-Н3 И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент США с серийным номером 63/222,750 (поданной 16 июля 2021 года; находится на стадии рассмотрения), содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

**[0002]** Данная заявка включает один или более перечней последовательностей, соответствующих положениям §1.821 раздела 37 Свода федеральных нормативных актов США и след., которые раскрыты на машиночитаемых носителях (название файла: 1301\_0169PCT\_TW.xml, создан 2 июня 2022 года и имеет размер 4307 байтов), содержание указанного файла полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[0003]** Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к В7-Н3 человека («hВ7-Н3») («эноблитузумаб») и буферные агенты. Согласно настоящему изобретению также предложены контейнеры и наборы, содержащие данные фармацевтические композиции. Согласно настоящему изобретению также предложено применение данных фармацевтических композиций, контейнеров и наборов, содержащих эноблитузумаб, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего В7-Н3.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0004]** В7-Н3 (также известный как «CD276») экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и связывается с неидентифицированным рецептором(ами), что опосредует коингибирование Т-клеток. Кроме того, за счет взаимодействия с неизвестным рецептором(ами) В7-Н3 является ингибитором НК-клеток и остеобластных клеток (Hofmeyer, K. *et al.* (2008) «*The Contrasting Role Of B7-H3*», Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278). В7-Н3 экспрессируется на различных раковых клетках (например, при нейробластоме, раке желудка, раке яичника, немелкоклеточном раке легкого и так далее, см., например, Modak, S., *et al.* (2001) «*Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors*», Cancer Res 61:4048-54). Роль В7-Н3 в ингибировании иммунной системы и повышенная экспрессия В7-Н3 на опухолях человека позволяют предположить,

что эта молекула может служить терапевтической мишенью для лечения рака. Сообщалось о применении антител к hV7-НЗ и других молекул, которые модулируют экспрессию V7-НЗ, для лечения опухолей и/или положительной модуляции иммунного ответа (см., например, патент США № 8,802,091).

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0005]** Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции для пациентов, у которых опухоли экспрессируют V7-НЗ, включая пациентов, у которых опухоли экспрессируют V7-НЗ на низких уровнях, или у которых другие виды терапии оказались неэффективными. Согласно настоящему изобретению также предложены фармацевтические композиции, содержащие эноблитузумаб. Согласно настоящему изобретению также предложено применение данных фармацевтических композиций и фармацевтических наборов, которые содержат данные фармацевтические композиции, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего V7-НЗ, например, с помощью терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества эноблитузумаба.

**[0006]** Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, которые поддерживают стабильность эноблитузумаба в широком диапазоне концентраций, от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, включая более низкие концентрации (например, от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 60 мг/мл) и более высокие концентрации (например, от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл). Согласно настоящему изобретению также предложены фармацевтические композиции, содержащие эноблитузумаб, ацетат, сахарозу, полисорбат 80 («PS80») и воду.

**[0007]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация ацетата составляет от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ацетат натрия. Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит лебяную уксусную кислоту и ацетат натрия.

**[0008]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит:

- a) от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0; или
- b) от приблизительно 8 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6; или
- c) от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3; или
- d) от приблизительно 8 мМ до приблизительно 12 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5; или
- e) приблизительно 10 мМ ацетата, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5; или
- f) приблизительно 20 мМ ацетата, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

**[0009]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл.

**[0010]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация эноблитузумаба составляет от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 60 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация эноблитузумаба составляет от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 25 мг/мл.

**[0011]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,60 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,18 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,27 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,74 мг/мл.

**[0012]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация эноблитузумаба составляет от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 120 мг/мл.

**[0013]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,52 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 1,5 мг/мл.

**[0014]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что сахароза присутствует в концентрации от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических

композиций, который характеризуется тем, что сахара присутствует в концентрации от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация сахара составляет приблизительно 90 мг/мл.

**[0015]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, в котором PS80 присутствует в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что PS80 присутствует в концентрации от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что концентрация PS80 составляет приблизительно 0,1 мг/мл.

**[0016]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет pH от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что pH указанной композиции составляет от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

**[0017]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахара, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.

**[0018]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахара, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет pH от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

**[0019]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция

содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

**[0020]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция не содержит антиоксиданта.

**[0021]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 24 месяца при приблизительно 2°C-8°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0022]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 200 до приблизительно 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 360 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.

**[0023]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0024]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при 25°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0025]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что вода представляет собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду.

**[0026]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция является стерильной.

**[0027]** Согласно настоящему изобретению предложен контейнер, содержащий любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данного контейнера, который характеризуется тем, что данный контейнер содержит данные фармацевтические композиции в объеме приблизительно 5 мл, в объеме приблизительно 10 мл, в объеме приблизительно 15 мл, в объеме приблизительно 17 мл или в объеме приблизительно 20 мл.

**[0028]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 10 mM ацетата натрия; (c) приблизительно 900 мг сахарозы; (d) приблизительно 1 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет pH от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5.

**[0029]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 900 мг сахарозы; (e) приблизительно 1 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.



**[0030]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 7,4 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 900 мг сахарозы; (e) приблизительно 1 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

**[0031]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 1200 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 20 мМ ацетата натрия; (c) приблизительно 900 мг сахарозы; (d) приблизительно 1 мг PS80; и (e) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

**[0032]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 1200 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 5,2 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 15 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 900 мг сахарозы; (e) приблизительно 1 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

**[0033]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 10 мМ; (c) приблизительно 1530 мг сахарозы; (d) приблизительно 1,7 мг PS80; и (e) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

**[0034]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 3,06 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 16,15 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 1530 мг сахарозы; (e) приблизительно 1,7 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.

**[0035]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных контейнеров, который характеризуется тем, что указанный контейнер содержит фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит: (a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба; (b) приблизительно 4,59 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 12,58 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 1530 мг сахарозы; (e) приблизительно 1,7 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

**[0036]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена запечатанная упаковка, содержащая любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, или любой из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке.

**[0037]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор, содержащий любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, любой из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, или любую из запечатанных упаковок, раскрытых в настоящей заявке, и необязательно также содержащий инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0038]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена запечатанная упаковка, содержащая любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, или любой из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, или любой из наборов, раскрытых в настоящей заявке, и необязательно также содержащая инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0039]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ лечения рака, включающий введение эноблитузумаба субъекту, нуждающемуся в этом, с применением любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, или любого из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, или любой из запечатанных упаковок, раскрытых в настоящей заявке, или любого из наборов, раскрытых в настоящей заявке.

**[0040]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ лечения рака, включающий введение ретифанлимаба субъекту, нуждающемуся в этом, с применением любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, любого из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, любой из запечатанных упаковок, раскрытых в настоящей заявке, или любого из наборов, раскрытых в настоящей заявке, причем указанный способ включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере, содержащем 0,9% хлорид натрия или D5W, с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[0041]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных способов, который характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия.

**[0042]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных способов, который характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий D5W.

**[0043]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

**[0044]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, или любого из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, или любой из запечатанных упаковок, раскрытых в настоящей заявке, или любого из наборов, раскрытых в настоящей заявке, для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

**[0045]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, любого из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, любой из запечатанных упаковок, раскрытых в настоящей заявке, или любого из наборов, раскрытых в настоящей заявке, для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанное применение включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере, содержащем 0,9% хлорид натрия или D5W, с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[0046]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных вариантов применения, который характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия.

**[0047]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных вариантов применения, который характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий D5W.

**[0048]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что в указанном растворе для введения дозы мономерная чистота эноблитузумаба поддерживается в течение приблизительно 6 часов при приблизительно 25°C или в течение приблизительно 24 часов при приблизительно 2°C-8°C.

**[0049]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанное введение осуществляют путем непрерывной инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 120 минут.

**[0050]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг.

**[0051]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 15 мг/кг.

**[0052]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что введение раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 3 недели.

**[0053]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанный рак экспрессирует B7-H3.

**[0054]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из: рака надпочечников, СПИД-ассоциированного рака, альвеолярной саркомы мягких тканей, рака анального канала, плоскоклеточной карциномы анального канала (SCAC), рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного и спинного мозга, рака молочной железы, HER2<sup>+</sup> рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), опухоли каротидного тела, рака шейки матки, связанного с ВПЧ рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хромофобной почечно-клеточной карциномы, светлоклеточной карциномы, рака толстой кишки, колоректального рака, десмопластической мелко-круглоклеточной опухоли, эпендимомы, рака эндометрия, неселектированного рака эндометрия, рака эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рака эндометрия, рака эндометрия, положительного по мутации экзонуклеазного домена POLE, саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря, рака желчного протока, такого рака желчного протока как холангиокарцинома, рака желудка, рака желудочно-пищеводного соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиобластомы, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почек, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, липосаркомы/злокачественной липоматозной опухоли, рака печени, такого рака печени как гепатоцеллюлярная карцинома (HCC), лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), неходжкинской лимфомы (NHL), рака легких, мелкоклеточного рака легких (МКРЛ), немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), медуллобластомы, меланомы, увеальной меланомы, менингиомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, мезотелиального рака глотки, множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, нейроэндокринных опухолей, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярного рака щитовидной железы, опухоли паращитовидных желез, педиатрического рака, опухоли оболочек периферических нервов, рака глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, рака предстательной железы, метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC), задней увеальной меланомы, метастатического рака почек, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи, мелко-круглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет у детей, нейробластомы, рабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, рака желудка,

синовиальной саркомы, рака яичек, карциномы тимуса, тимомы, рака щитовидной железы, уротелиального рака и рака матки.

**[0055]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанный рак представляет собой рак анального канала, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак желчного протока, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак GEJ, рак головы и шеи, рак печени, рак легких, лимфому, рак яичников, рак предстательной железы, рак кожи и уротелиальный рак.

**[0056]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанный рак анального канала представляет собой SCAC, указанный рак легких представляет собой НМРЛ, указанный рак молочной железы представляет собой TNBC, указанный рак кожи представляет собой меланому или карциному из клеток Меркеля, указанный рак головы и шеи представляет собой SCCHN, указанный рак предстательной железы представляет собой mCRPC. Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который характеризуется тем, что указанный субъект представляет собой человека.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0057]** Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к В7-Н3 человека («hВ7-Н3») («эноблитузумаб») и буферные агенты. Согласно настоящему изобретению также предложены контейнеры и наборы, содержащие данные фармацевтические композиции. Согласно настоящему изобретению также предложено применение данных фармацевтических композиций, контейнеров и наборов, содержащих эноблитузумаб, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего В7-Н3, например, с помощью терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества эноблитузумаба.

### I. Эноблитузумаб

**[0058]** Эноблитузумаб (также известный как эноблитузумаб; регистрационный номер CAS 1353485-38-7, см., например, патент США № 8,802,093) представляет собой Fc-оптимизированное моноклональное антитело, которое связывается с В7-Н3 и опосредует повышенную активность АЗКЦ. Эноблитузумаб содержит область Fc IgG1 человека, содержащую замены L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L, для повышения активности

АЗКЦ, причем нумерация остатков в тяжелой цепи IgG соответствует индексу EU (EC), описанному в Kabat *et al.*, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5<sup>th</sup> Ed. Public Health Service, NIH, MD (1991), и относится к нумерации ЕС антитела IgG1 человека. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей эноблитузумаба представлены ниже (WHO Drug Information 2016, Recommended INN: List 76, 30(3)):496). CDR, определенные по Kabat, подчеркнуты.

**[0059]** Аминокислотная последовательность тяжелой цепи эноблитузумаба представляет собой (**SEQ ID NO:1**) (остатки CDR<sub>H</sub> обозначены жирным шрифтом и подчеркнуты; константная область обозначена двойным подчеркиванием, и замены в области Fc обозначены жирным шрифтом и двойным подчеркиванием):

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEWVAY  
**ISSDSSAIYY** **ADTVKGR**FFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCGR**GR**  
**ENIYYGSRLD** YWGQGT<sup>T</sup>TVTV SS**ASTKGPSV** **FPLAPSSKST** **SGGTAALGCL**  
VKDYFPEPVT VSWSNGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELV GGPSVFLLP  
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPPEEQ  
YNSTLRVVS LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP  
LVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQOGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP  
GK

**[0060]** Аминокислотная последовательность легкой цепи эноблитузумаба представляет собой (**SEQ ID NO:2**) (остатки CDR<sub>L</sub> обозначены жирным шрифтом и подчеркнуты; константная область обозначена двойным подчеркиванием):

DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITC**KASQNV**D **TNVAWYQ**QKP GKAPKALIS**S**  
**ASYRYS**GVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQ**P** EDFATYYC**QQ** **YNNYPFT**FGQ  
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC

## II. Фармацевтические композиции

**[0061]** Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат эноблитузумаб, буферные агенты и стабилизаторы и также упоминаются в настоящей заявке как «композиции эноблитузумаба» или «композиции лекарственного продукта (ЛП) эноблитузумаба».

**[0062]** В настоящей заявке термин «приблизительно/примерно» будет понятен обычным специалистам в данной области техники и будет изменяться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Если существуют варианты применения термина, которые не понятны обычным специалистам в данной области техники и которые не определены в настоящей заявке иным образом, учитывая контекст использования, «приблизительно» будет означать до плюс или минус 10% от конкретного термина.

**[0063]** В настоящей заявке формы единственного числа (соотв. «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке) включают формы во множественном числе, если иное явным образом не следует из контекста. Таким образом, ссылка на компонент в единственном числе включает аспекты, имеющие два или более таких компонентов, если контекст явно не указывает иное. Кроме того, слово «или» при использовании без предшествующего «или» (или другой аналогичной формулировки, указывающей на то, что «или» однозначно означает исключение – например, только один из x или y и т. д.) должно толковаться как включающее (например, «x или y» означает один или оба x или y).

**[0064]** Термин «и/или» также следует интерпретировать как включающий (например, «x и/или y» означает один или оба x или y). В тех ситуациях, когда «и/или» либо «или» используют как союз для группы из трех или более элементов, группу следует интерпретировать как включающую один элемент в отдельности, все элементы вместе или любую комбинацию или число элементов. Более того, термины, используемые в описании и формуле изобретения, такие как «иметь», «имеющий», «включать» и «включающий», должны рассматриваться как синонимы терминов «содержать» и «содержащий». Необязательно могут присутствовать и другие элементы, отличные от элементов, конкретно указанных условием «и/или», независимо от того, связаны они или нет с этими конкретно указанными элементами. В качестве неограничивающего примера, ссылка на «X и/или Y» может относиться, согласно одному варианту реализации, только к X (необязательно включая элементы, отличные от Y); согласно некоторым вариантам реализации только к Y (необязательно включая элементы, отличные от X); согласно некоторым другим вариантам реализации как к X, так и к Y (необязательно включая другие элементы).

**[0065]** В настоящей заявке «ацетат» относится к ацетатному компоненту фармацевтической композиции. Например, ацетатный компонент может состоять из уксусной кислоты, ацетатных солей и/или ацетатного буфера.



**[0066]** В настоящей заявке термин «водный» относится к водосодержащему раствору.

**[0067]** В настоящей заявке термин «стабильный» относится к эноблитузумабу, по существу сохраняющему свою физическую стабильность, химическую стабильность, фармацевтическую активность и/или свою биологическую активность при хранении.

**[0068]** Термин «срок годности» относится к периоду времени, в течение которого фармацевтические композиции могут храниться, в течение которого физическая стабильность, химическая стабильность, фармацевтическая активность и/или биологическая активность по существу сохраняется(ются).

**[0069]** Специалисту в данной области техники будет понятно, для любых и всех целей, в частности, с точки зрения предоставления письменного описания, что все диапазоны, раскрытые в настоящей заявке, также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и комбинации поддиапазонов указанных диапазонов, включая конечные точки. Таким образом, все раскрытые диапазоны следует понимать как охватывающие и обеспечивающие обоснование формулы изобретения, в которой указаны любые и все поддиапазоны или любые и все отдельные значения, включенные в каждый диапазон. Например, заявленный диапазон от 1 до 10 следует рассматривать как включающий и обеспечивающий обоснование формулы изобретения, в которой указаны любые и все поддиапазоны или отдельные значения, которые находятся между и/или включают минимальное значение 1 и максимальное значение 10; то есть все поддиапазоны, начинающиеся с минимального значения 1 или более и заканчивающиеся максимальным значением 10 или менее (например, от 5,5 до 10, от 2,34 до 3,56 и т. д.), или любые значения от 1 до 10 (например, 3, 5,8, 9,9994 и т. д.).

**[0070]** Любой перечисленный диапазон можно легко признать как описывающий в достаточной степени и позволяющий разбить один и тот же диапазон на по меньшей мере равные половины, трети, четверти, пятые, десятые доли и т. д. В качестве неограничивающего примера, каждый диапазон, обсуждаемый в настоящей заявке, может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как также будет понятно специалисту в данной области техники, все формулировки, такие как «до», «по меньшей мере», «более чем», «менее чем» и тому подобное, включают указанное число и относятся к диапазонам, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как обсуждается в настоящей заявке. Кроме того, как будет понятно специалисту в данной области техники, диапазон включает каждый отдельный элемент. Таким образом, например, группа, имеющая 1-3 слоя, относится к группам, имеющим 1, 2

или 3 слоя. Аналогичным образом, группа, имеющая 1-5 слоев, относится к группам, имеющим 1, 2, 3, 4 или 5 слоев, и так далее.

**[0071]** Варианты реализации, иллюстративно раскрытые в настоящей заявке, можно подходящим способом реализовать на практике при отсутствии любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в настоящей заявке. Таким образом, например, термины «содержащий», «включающий», «включающий в себя» и т.д. следует истолковывать расширительно и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, применяемые в настоящей заявке, были использованы в качестве терминов описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений отсутствует намерение исключить какие-либо эквиваленты представленных или описанных признаков или их частей, однако следует понимать, что в пределах объема заявленной технологии возможны различные модификации. Кроме того, следует понимать, что выражение «состоящий по существу из» включает конкретно указанные элементы и дополнительные элементы, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленной технологии. Выражение «состоящий из» исключает любой не указанный элемент.

**[0072]** Определения, содержащиеся в тексте и включенные посредством ссылки, исключены в случаях их противоречия определениям согласно настоящему изобретению.

**[0073]** Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, которые по существу сохраняют физическую и химическую стабильность эноблитузумаба, а также его фармацевтическую активность и/или биологическую активность при хранении. Согласно одному варианту реализации приблизительно 90% или более, приблизительно 80% или более, приблизительно 70% или более, или приблизительно 60% или более физической стабильности, химической стабильности, фармацевтической активности и/или биологической активности эноблитузумаба сохраняется во время хранения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации в течение срока годности сохраняется приблизительно 90% или более, приблизительно 85% или более, приблизительно 80% или более, приблизительно 75% или более, приблизительно 70% или более, приблизительно 65% или более, или приблизительно 60% или более физической стабильности, химической стабильности, фармацевтической активности и/или биологической активности эноблитузумаба. Срок годности фармацевтической композиции обычно выбирают на основании периода времени, в течение которого молекула является стабильной в данной композиции.

**[0074]** Согласно одному варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 2 месяца при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 3 месяца при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 4 месяца при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 24 месяца при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при 2-8°C или более приблизительно 48 месяцев при 2-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 24 месяца при 2-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при 2-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при 2-8°C.

**[0075]** Одним из показателей физической и химической стабильности является мономерная чистота эноблитузумаба в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению или в растворах для введения дозы согласно настоящему изобретению. Мономерная чистота эноблитузумаба может быть определена путем оценки количества белка в данной композиции или растворе, имеющего ожидаемую молекулярную массу (мономерный эноблитузумаб), соединений с молекулярной массой, превышающей массу мономера (высокомолекулярных соединений) и/или соединений с молекулярной массой, которая ниже массы мономера (низкомолекулярных соединений), любым подходящим способом. Таким образом, потеря мономерной чистоты может быть измерена путем определения потери белка эноблитузумаба, имеющего ожидаемую молекулярную массу (мономерного эноблитузумаба), и/или накопления высокомолекулярных соединений (ВМС) и/или низкомолекулярных соединений (НМС) после указанного периода времени. Согласно определенным вариантам реализации процент (%) каждого соединения (мономера, ВМС и НМС) рассчитывают как процент (%)

от общего количества белка. Согласно одному варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 15% или менее или приблизительно 10% или менее, или приблизительно 5% или менее, или приблизительно 4% или менее, или приблизительно 3% или менее, или приблизительно 2% или менее, или приблизительно 1% или менее в течение указанного периода времени. Согласно одному варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение указанного периода времени. Согласно одному варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет менее приблизительно 4% в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 3% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 2% или менее в течение указанного периода времени. Согласно определенным вариантам реализации высокомолекулярные и/или низкомолекулярные соединения эноблитузумаба в композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению измеряют с помощью эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Э-ВЭЖХ). Согласно одному из таких вариантов реализации процент (%) каждого соединения рассчитывают как площадь пика соединения по данным Э-ВЭЖХ (т.е. мономера, ВМС, НМС), деленную на сумму всех пиков, процент (%) от общего количества белка.

**[0076]** Согласно другим вариантам реализации мономерная чистота эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в

течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 48 месяцев или более приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации мономерная чистота эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации мономерная чистота эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 36 месяцев или более при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации мономерная чистота эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0077]** Другой мерой стабильности является стабильность профиля гетерогенности заряда эноблитузумаба в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению или в растворах для введения дозы согласно настоящему изобретению. Белковые композиции могут содержать множество вариантов, которые отличаются своей изоэлектрической точкой (pI). Такие варианты называют вариантами, отличающимися зарядами. Таким образом, профиль гетерогенности может быть определен путем измерения главного пика заряда (MCP), кислотных вариантов (AV) и основных вариантов (BV) любым подходящим способом. Например, композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению может содержать компоненты MCP, AV и BV, и изменения профиля гетерогенности могут быть измерены путем определения потери MCP и/или накопления AV и/или BV после указанного времени. Согласно одному варианту реализации уменьшение MCP эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 15% или менее или приблизительно 10% или



введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации повышение BV эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 4% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации повышение BV эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 3% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации повышение BV эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 2% или менее в течение указанного периода времени. Согласно определенным вариантам реализации MСP, AV и BV эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению измеряют с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ИО-ВЭЖХ). Согласно определенным вариантам реализации MСP, AV и BV эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению измеряют с помощью капиллярной изоэлектрической фокусировки (сIEF).

**[0078]** Согласно другим вариантам реализации профиль гетерогенности эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 48 месяцев или более приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации профиль гетерогенности эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается по

меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации профиль гетерогенности эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается приблизительно 36 месяцев или более при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации профиль гетерогенности эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

#### **А. Композиции эноблитузумаба**

**[0079]** Компоненты фармацевтических композиций (т.е. композиций эноблитузумаба) согласно настоящему изобретению могут быть поставлены смешанными в виде единичной лекарственной формы, например, в виде жидкой композиции, в герметично запечатанном контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного агента. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поставляется в виде жидкого раствора. Такие жидкие растворы могут храниться при приблизительно 2°C-8°C в их исходных контейнерах до готовности к введению, хотя такие жидкие растворы могут храниться при комнатной температуре (приблизительно 25°C) в течение коротких периодов времени перед введением.

**[0080]** Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем инфузии, она может быть распределена, например, с помощью шприца, контейнера, пакета или инфузионного флакона, содержащего стерильный 0,9% хлорид натрия (например, физиологический раствор). Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем инъекции, 0,9% хлорид натрия может быть обеспечен таким образом, чтобы ингредиенты могли быть смешаны перед введением, как подробно описано в настоящей заявке. Данные композиции эноблитузумаба могут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество эноблитузумаба.

**[0081]** Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем инфузии, она может быть распределена, например, с помощью шприца, контейнера, пакета или инфузионного флакона, содержащего стерильную 5% декстрозу в воде («D5W»). Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем инъекции, D5W может быть обеспечена таким образом, чтобы ингредиенты могли быть смешаны перед введением, как



подробно описано в настоящей заявке. Данные композиции эноблитузумаба могут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество эноблитузумаба.

**[0082]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб, ацетат, сахарозу, PS80 и воду. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению не содержат антиоксиданта (например, метионина).

**[0083]** Ацетатный компонент может состоять из уксусной кислоты и ацетатной соли. Приемлемые ацетатные соли включают, но не ограничиваются перечисленными: ацетат кальция, ацетат магния, ацетат калия, ацетат натрия и ацетат цинка. Согласно одному варианту реализации ацетат содержит ледяную уксусную кислоту и ацетат натрия.

**[0084]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 60 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 85 мг/мл до приблизительно 105 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит эноблитузумаб в концентрации от приблизительно 115 мг/мл до приблизительно 125 мг/мл. Согласно другому варианту реализации



настоящему изобретению содержит от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 10 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 20 мМ ацетата. Также предусмотрены концентрации ацетата между любыми из этих значений, например, приблизительно 8 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 18 мМ и т. д. Согласно одному варианту реализации ацетат в композиции согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту и ацетат натрия (например, безводный ацетат натрия, моногидрат ацетата натрия и/или тригидрат ацетата натрия). Следует понимать, что моногидрат ацетата натрия и/или безводный ацетат натрия и/или тригидрат ацетата натрия можно применять в комбинации с ледяной уксусной кислотой для получения желаемой концентрации ацетата. Как предложено в настоящей заявке, вместо ацетата натрия в ацетатном буфере могут быть использованы другие формы ацетата, включая, но не ограничиваясь перечисленными, ацетат магния, ацетат калия, ацетат кальция и ацетат цинка.

**[0086]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,23 мг/мл до приблизительно 0,30 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,45 мг/мл до приблизительно 0,57 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая

композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,18 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,27 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,52 мг/мл. Также предусмотрены концентрации ледяной уксусной кислоты между любыми из этих значений, например, приблизительно 0,08 мг/мл, 0,15 мг/мл, 0,25 мг/мл и т. д.

**[0087]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,50 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,66 мг/мл до приблизительно 0,81 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 1,35 мг/мл до приблизительно 1,65 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,74 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 1,5 мг/мл. Также предусмотрены



ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,52 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 1,5 мг/мл.

**[0089]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации приблизительно 90 мг/мл. Также предусмотрены концентрации сахарозы между любыми из этих значений, например, приблизительно 85 мг/мл, приблизительно 87 мг/мл, приблизительно 92 мг/мл и т. д.

**[0090]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,12 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации приблизительно 0,1 мг/мл. Также предусмотрены концентрации PS80 между любыми из этих значений, например, приблизительно 0,09 мг/мл, приблизительно 0,11 мг/мл, приблизительно 0,13 мг/мл и т. д.

**[0091]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0.

Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5 (т.е. приблизительно  $5,1 \pm 0,4$ ). Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4 (т.е. приблизительно  $5,0 \pm 0,4$ ). Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2 (т.е. приблизительно  $4,8 \pm 0,4$ ). Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН приблизительно 4,8. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН приблизительно 5,0. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН приблизительно 5,1. Также предусмотрены величины рН между любыми из этих значений, такие как рН приблизительно 4,7, рН приблизительно 4,9, рН приблизительно 5,3 или рН приблизительно 5,5 и т.д.

**[0092]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 8 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6.

**[0093]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 15 мМ ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 8 мМ до приблизительно 12 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[0094]** Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от



приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[0095]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от

приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6.

**[0096]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно

0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[0097]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[0098]** Согласно одному варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать

приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1.

**[0099]** Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00100]** Согласно одному варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00101]** Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может содержать

приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00102]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00103]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 0,9 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 4,75 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 0,9 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 4,75 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно одному варианту реализации приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению

содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба, приблизительно 1,35 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 3,7 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 450 мг сахарозы, приблизительно 0,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00104]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00105]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг

эноблитузумаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 7,4 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00106]** Согласно альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00107]** Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 3,06 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 16,15 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 3,06 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 16,15 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 4,59 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 12,58 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно другому альтернативному варианту реализации приблизительно 17 мл фармацевтической

композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба, приблизительно 4,59 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 12,58 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1530 мг сахарозы, приблизительно 1,7 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00108]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0.

**[00109]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5. Согласно другому варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно одному варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг



эноблитузумаба, приблизительно 5,4 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,8 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00110]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1200 мг эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1200 мг эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8. Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1200 мг эноблитузумаба, приблизительно 5,2 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 15 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1200 мг эноблитузумаба, приблизительно 5,2 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 15 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00111]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 200 до приблизительно 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 225 до приблизительно 375 мОсм/кг. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 250 до приблизительно 360 мОсм/кг. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 340 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.

**[00112]** Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стерильной. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является

непирогенной. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, запечатанных упаковок или наборов, который характеризуется тем, что вода представляет собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду. Согласно другому варианту реализации вода в запечатанных упаковках, наборах или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению представляет собой воду для инъекций, Фарм. США, или ее эквивалент.

**[00113]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение главного пика заряда (MCP) эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C.

**[00114]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в

фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C.

**[00115]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 10% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 9% или менее в течение

приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции или в растворе для введения дозы составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции или в растворе для введения дозы составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[00116]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 10% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно

2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 9% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[00117]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту эноблитузумаба в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 10% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при



другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV эноблитузумаба в фармацевтической композиции составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

### **III. Контейнеры и наборы**

**[00119]** Согласно настоящему изобретению также предложены контейнеры, содержащие фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению. Согласно настоящему изобретению также предложены фармацевтические упаковки или наборы, содержащие один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации данный контейнер представляет собой флакон (например, флакон с однократной дозой). Согласно одному варианту реализации данная фармацевтическая упаковка или набор согласно настоящему изобретению содержит флакон (например, флакон с однократной дозой). Согласно другому варианту реализации данная фармацевтическая упаковка или набор содержит более одного флакона.

**[00120]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер (например, флаконы) содержит от приблизительно 5 мл до приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации данный контейнер (например, флаконы) содержит приблизительно 5 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 125 мг эноблитузумаба, так, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 25 мг/мл на контейнер. Согласно другому варианту реализации данные контейнеры (например, флаконы) содержат приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 250 мг эноблитузумаба, так, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 25 мг/мл на контейнер.

Согласно другому варианту реализации данные контейнеры (например, флаконы) содержат приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 1200 мг эноблитузумаба, так, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 120 мг/мл на контейнер. Согласно другому варианту реализации данные контейнеры (например, флаконы) содержат приблизительно 17 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 425 мг эноблитузумаба, так, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 25 мг/мл на контейнер. Согласно другому варианту реализации данные контейнеры (например, флаконы) содержат приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 500 мг эноблитузумаба, так, что концентрация эноблитузумаба составляет приблизительно 25 мг/мл на контейнер. Следует понимать, что данные контейнеры (например, флаконы) могут содержать переливаемый объем данной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для обеспечения достаточного объема для извлечения до приблизительно 5 мл (125 мг), до приблизительно 10 мл (250 мг или 1200 мг), до приблизительно 17 мл (425 мг) и до приблизительно 20 мл (500 мг) эноблитузумаба для доставки дозы.

**[00121]** Кроме того, один или более других профилактических или терапевтических агентов, которые можно применять для лечения заболевания, также могут быть включены в фармацевтическую упаковку или набор согласно настоящему изобретению. Необязательно с таким контейнером (контейнерами) может быть связано примечание в форме, предписанной государственным органом, контролирующим изготовление, применение и продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, причем указанное примечание отражает одобрение указанным органом изготовления, применения или продажи с целью введения человеку. Необязательно с таким контейнером (контейнерами) может быть связана этикетка продукта, описывающая показание(я) и/или инструкции по приготовлению и введению раствора для введения дозы, содержащего композицию эноблитузумаба.

**[00122]** Согласно настоящему изобретению предложены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению (т.е. композицию эноблитузумаба), которую можно применять указанными выше способами. В таких наборах фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению (т.е. композиция эноблитузумаба) обычно упакована в герметично запечатанные контейнеры, такие как ампулы, флаконы, саше или другие подходящие контейнеры, например, на



которых обычно указано количество содержащихся в них компонентов. Контейнер может быть изготовлен из любого фармацевтически приемлемого материала, такого как стекло, смола, пластик или другой подходящий материал. Согласно одному варианту реализации контейнер представляет собой флакон из боросиликатного стекла. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой 5 мл флакон из боросиликатного стекла типа I согласно Фарм. США с однократной дозой. Согласно другому варианту реализации 5 мл контейнер содержит приблизительно 125 мг эноблитузумаба в объеме 5 мл. Согласно одному варианту реализации контейнер представляет собой флакон из боросиликатного стекла. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой 10 мл флакон из боросиликатного стекла типа I согласно Фарм. США с однократной дозой. Согласно другому варианту реализации 10 мл контейнер содержит приблизительно 250 мг эноблитузумаба в объеме 10 мл. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой 20 мл флакон из боросиликатного стекла типа I согласно Фарм. США с однократной дозой. Согласно другому варианту реализации 20 мл контейнер содержит приблизительно 425 мг эноблитузумаба в объеме 17 мл. Согласно другому варианту реализации 20 мл контейнер содержит приблизительно 500 мг эноблитузумаба в объеме 20 мл. Согласно одному варианту реализации контейнер заполнен в асептических условиях. Согласно одному варианту реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, содержащие такие наборы, поставляются в виде жидких растворов. Такие жидкие растворы можно хранить при приблизительно 2°C-8°C в исходных контейнерах до готовности к введению. Однако такие растворы можно хранить при комнатной температуре (~25°C) в течение коротких периодов времени. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 24 месяца при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции имеют срок годности приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другим вариантам реализации данные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 3 месяца при 25°C. Согласно другим вариантам реализации данные фармацевтические композиции согласно

настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при 25°C. Набор может дополнительно содержать один или более других профилактических и/или терапевтических агентов, например, в профилактически эффективном количестве или терапевтически эффективном количестве, пригодных для лечения рака, в одном или более контейнерах; и/или набор может дополнительно содержать одно или более антител, например, цитотоксических антител, которые связывают один или более раковых антигенов, ассоциированных с раком. Согласно определенным вариантам реализации другой профилактический или терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент. Согласно другим вариантам реализации профилактический или терапевтический агент представляет собой биологический или гормональный терапевтический агент.

**[00123]** Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены наборы, содержащие:

- a) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке; и
- b) необязательно, инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00124]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 8 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6.

**[00125]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 15 мМ ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6

мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 8 мМ до приблизительно 12 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 10 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3.

**[00126]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 20 мМ ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,8 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0.

**[00127]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной

уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

**[00128]** Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 5,4 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4. Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,0. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать от приблизительно 60 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до

приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3. Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл эноблитузумаба, от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3.

**[00129]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2. Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 4,8.

**[00130]** Вода в таких композициях, контейнерах, запечатанных упаковках и наборах согласно настоящему изобретению может представлять собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду и может представлять собой воду для инъекций, Фарм. США, или ее эквивалент.

**[00131]** Согласно одному варианту реализации фармацевтические наборы согласно настоящему изобретению или запечатанные упаковки согласно настоящему изобретению могут содержать инструкцию по применению. В прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может быть указано, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена в комбинации с дополнительным агентом, который может быть обеспечен в том же фармацевтическом наборе или запечатанной упаковке или в отдельном фармацевтическом наборе или отдельной запечатанной упаковке. В такой инструкции по применению может быть указано, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели либо чаще или реже с регулярными или нерегулярными интервалами. В такой инструкции по применению может быть указано, что обеспеченный контейнер фармацевтической композиции

содержит приблизительно 25 мг/мл (например, 125 мг/5 мл, 250 мг/10 мл, 425 мг/17 мл или 500 мг/20 мл) или приблизительно 120 мг/мл (например, 1200 мг/10 мл) эноблитузумаба. В такой инструкции по применению может быть указано, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена в рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозе приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 15 мг/кг. В такой инструкции по применению может быть указано, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть разведена (например, в 0,9% хлориде натрия или D5W) перед введением. В прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может быть объединен любой набор такой информации (например, в ней может быть указано, что фармацевтическая композиция эноблитузумаба должна быть разведена в 0,9% хлориде натрия или D5W и введена в рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозе приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 15 мг/кг, и что такая доза должна быть введена один раз приблизительно каждые 2 недели; один раз приблизительно каждые 3 недели; приблизительно каждые 4 недели либо чаще или реже с регулярными или нерегулярными интервалами). Такая инструкция по применению может содержать указания относительно способа введения прилагаемой фармацевтической композиции, например, что она должна быть введена путем внутривенной (в/в) инфузии. Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания относительно продолжительности или времени такого введения, например, что прилагаемая фармацевтическая композиция представляет собой композицию, которая должна быть введена путем внутривенной (в/в) инфузии в течение приблизительно 30 минут, в течение приблизительно 60 минут или в течение 120 минут или в течение более длительных или более коротких периодов времени. Допускается до 10 дополнительных минут времени инфузии (т.е. в общей сложности до 130 минут), чтобы обеспечить промывку линии.

**[00132]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что фармацевтическую композицию разводят в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы. Согласно другому варианту реализации в инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что обеспеченную

фармацевтическую композицию разводят в D5W с получением раствора для введения дозы.

**[00133]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что фармацевтическую композицию разводят в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы. Согласно другому варианту реализации в инструкции по применению запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что фармацевтическую композицию разводят в D5W с получением раствора для введения дозы.

**[00134]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению предложен способ введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[00135]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению предложен способ введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[00136]** Согласно одному варианту реализации введение раствора для введения дозы согласно настоящему изобретению осуществляют путем внутривенной (в/в) инфузии в течение периода от приблизительно 30 минут до приблизительно 120 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 60 минут или приблизительно 120 минут.

**[00137]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению предложен способ



введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере в D5W с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[00138]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению предложен способ введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает:

- a) разведение фармацевтической композиции в контейнере в D5W с получением раствора для введения дозы;
- b) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- c) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[00139]** Согласно одному варианту реализации контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий 0,9% хлорид натрия. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий D5W. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия. Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой шприц, содержащий D5W.

**[00140]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг эноблитузумаба в растворе для введения дозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 6 мг/кг эноблитузумаба в растворе для введения дозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 10 мг/кг эноблитузумаба в растворе для введения дозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением

рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 15 мг/кг эноблитузумаба в растворе для введения дозы.

**[00141]** Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания относительно подходящего или желаемого применения прилагаемой фармацевтической композиции, например, указания о том, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака, например, в профилактически эффективном количестве или терапевтически эффективном количестве. Согласно одному варианту реализации данный рак выбран из группы, состоящей из: рака надпочечников, СПИД-ассоциированного рака, альвеолярной саркомы мягких тканей, рака анального канала (включая плоскоклеточную карциному анального канала (SCAC)), рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного и спинного мозга, рака молочной железы (включая HER2<sup>+</sup> рак молочной железы или тройной негативный рак молочной железы (TNBC)), опухоли каротидного тела, рака шейки матки (включая связанный с ВПЧ рак шейки матки), хондросаркомы, хордомы, хромофобной почечно-клеточной карциномы, светлоклеточной карциномы, рака толстой кишки, колоректального рака, десмопластической мелко-круглоклеточной опухоли, эпендимомы, рака эндометрия (включая неселектированный рак эндометрия, рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия и/или рак эндометрия, положительный по мутации экзонуклеазного домена POLE), саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря или рака желчного протока (включая такой рак желчного протока как холангиокарцинома), рака желудка, рака желудочно-пищеводного перехода (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиобластомы, рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN)), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почек, лейкоза (включая острый миелоидный лейкоз), липосаркомы/злокачественной липоматозной опухоли, рака печени (включая такой рак печени как гепатоцеллюлярная карцинома (HCC)), лимфомы (включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), неходжкинскую лимфому (NHL)), рака легких (включая мелкоклеточный рак легких (МКРЛ), немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)), медуллобластомы, меланомы (включая увеальную меланому), менингиомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы (включая мезотелиальный рак глотки), множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы,

нейроэндокринных опухолей, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, опухоли паращитовидных желез, педиатрического рака, опухоли оболочек периферических нервов, рака глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, рака предстательной железы (включая метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC)), задней увеальной меланомы, метастатического рака почек, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи, мелко-круглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет у детей (включая нейробластому и рабдомиосаркому), саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, рака желудка, синовиальной саркомы, рака яичек, карциномы тимуса, тимомы, рака щитовидной железы, уротелиального рака и рака матки.

**[00142]** Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака анального канала, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желчного протока, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака GEJ, рака головы и шеи, рака печени, рака легких, лимфомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака кожи и уротелиального рака.

**[00143]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака анального канала. Согласно другому варианту реализации рак анального канала представляет собой SCAC.

**[00144]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака легких. Согласно другому варианту реализации рак легких представляет собой НМРЛ.

**[00145]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака молочной железы. Согласно другому варианту реализации рак молочной железы представляет собой TNBC.

**[00146]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака кожи. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой меланому. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой карциному из клеток Меркеля.

**[00147]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака головы и шеи. Согласно другому варианту реализации рак головы и шеи представляет собой SCCHN.

**[00148]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака предстательной железы. Согласно другому варианту реализации рак предстательной железы представляет собой mCRPC.

**[00149]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения уротелиального рака.

**[00150]** Согласно любому из вышеуказанных вариантов реализации прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам реализации прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой первичный рак.

**[00151]** Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена

для лечения данного рака до, во время или после другого лечения данного рака. Согласно некоторым из таких вариантов реализации такая инструкция по применению может содержать указание о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена в качестве неоадьювантной терапии для лечения данного рака. Согласно другим из таких вариантов реализации такая инструкция по применению может содержать указание о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена в качестве адьювантной терапии для лечения данного рака. Согласно другим из таких вариантов реализации такая инструкция по применению может содержать указание о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена в качестве компонента комбинированной терапии для лечения данного рака.

**[00152]** Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению или запечатанных упаковок согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения данного рака, экспрессирующего В7-Н3. В инструкции по применению может быть дополнительно указан конкретный анализ или измерение экспрессии, например, экспрессии В7-Н3, иммуногистохимическим методом. В инструкции по применению может быть дополнительно указано, что такой показатель экспрессии В7-Н3 определяют с помощью теста, одобренного для применения регулирующим органом (например, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)).

#### **IV. Способы введения**

**[00153]** Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть обеспечены для лечения, профилактики и облегчения одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или инфекцией, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества эноблитузаба. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции являются по существу очищенными (т.е. по существу не содержат веществ, которые ограничивают их эффект или вызывают нежелательные побочные эффекты), как определено любым подходящим способом. Согласно другому варианту реализации субъект представляет собой животное, включая млекопитающее, такое как млекопитающее, отличное от примата (например, крупный рогатый скот, лошадь, кошку, собаку, грызуна и т.д.), или примата (например, обезьяну, такую как яванский макак, человека и т.д.). Согласно одному варианту реализации субъект представляет собой

человека. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

**[00154]** В настоящей заявке «терапевтически эффективное количество» эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению при применении для лечения рака представляет собой количество, которое может замедлять прогрессирование рака; уменьшать число раковых клеток в жидкостях (например, крови, периферических клеток или лимфатических жидкостях), ткани или органах (цитотоксическое); поддерживать относительно постоянное число раковых клеток (цитостатическое); уменьшать размер опухоли, ингибировать метастазирование, ингибировать рост опухоли и/или облегчать один или более симптомов рака. Терапевтически эффективные количества эноблитузумаба при применении для изготовления фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению предложены в настоящей заявке и/или могут быть определены, например, медицинским работником, с учетом определенных факторов, таких как тип рака, который лечат, путь доставки, возраст, масса тела, тяжесть симптомов у субъекта и характер ответа субъекта. В настоящей заявке «профилактически эффективное количество» эноблитузумаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению при применении для профилактики рака представляет собой количество, которое может предотвращать или снижать риск возникновения или рецидива рака. В настоящей заявке лечение рака с применением фармацевтических композиций, контейнеров, запечатанных упаковок, наборов или способов согласно настоящему изобретению, например, может включать или может включать введение терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества эноблитузумаба субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00155]** Способы введения фармацевтической композиции (т.е. композиции эноблитузумаба) согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, парентеральное введение (например, внутривенное). Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию (т.е. композицию эноблитузумаба) согласно настоящему изобретению вводят внутривенно. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены вместе с другими фармацевтически активными агентами, такими как химиотерапевтические агенты, включая, но не ограничиваясь перечисленными, антиметаболитные химиотерапевтические средства (включая пеметрексед), химиотерапевтические средства на основе платины (включая, например, цисплатин и карбоплатин) и химиотерапевтические средства на основе таксана (включая, например, паклитаксел и наб-паклитаксел), биологические агенты, включая, но

не ограничиваясь перечисленными, антитела и антителоподобные молекулы, включая те, которые связывают раковый антиген или антиген на иммунных клетках, таких как Т-клетки. Такие раковые антигены включают, но не ограничиваются перечисленными, 5T4, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, PD-L1, ROR-1, TAG-72, VEGF-A и/или VEGFR2. Такие антигены на иммунных клетках включают, но не ограничиваются перечисленными, CTLA-4, LAG-3 и PD-1. Многочисленные антитела и антителоподобные молекулы, которые связываются с такими раковыми антигенами или антигенами на иммунных клетках, описаны и включают, но не ограничиваются перечисленными, бевацизумаб, цетуксимаб, эноблитузумаб, флотетузумаб, маргетуксимаб, офатумумаб, панитумумаб, ретифанлимаб, ритуксимаб, теботелимаб, трастузумаб и другие.

**[00156]** Согласно одному варианту реализации количество фармацевтической композиции (т.е. композиции эноблитузумаба) согласно настоящему изобретению определяют с использованием рассчитанной на основании массы тела дозы эноблитузумаба для обеспечения субъекта терапевтически эффективным количеством профилактически эффективного количества эноблитузумаба. Термин «рассчитанная на основании массы тела доза» в контексте настоящей заявки относится к дискретному количеству эноблитузумаба, которое следует вводить на единицу массы тела пациента, например, миллиграммам эноблитузумаба на килограмм массы тела субъекта (мг/кг массы тела, в настоящей заявке сокращенно обозначается «мг/кг»). Рассчитанную дозу вводят исходя из массы тела субъекта в начальных условиях. Как правило, значительное (например, по меньшей мере приблизительно плюс или минус 10%) изменение массы тела относительно начальных условий или установленного плато массы тела приведет к перерасчету дозы. Может быть введена одна или несколько доз.

**[00157]** Согласно определенным вариантам реализации эноблитузумаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в рассчитанной на основании массы тела дозе от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг. Согласно определенным вариантам реализации эноблитузумаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе 6 мг/кг. Согласно определенным вариантам реализации эноблитузумаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе 10 мг/кг. Согласно определенным вариантам реализации эноблитузумаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе 15 мг/кг. В отношении рассчитанных на основании массы тела доз термин «приблизительно» предназначен для обозначения диапазона, который составляет  $\pm 10\%$  от указанной дозы, таким образом, например, доза

приблизительно 15 мг/кг представляет собой 13,5 мг/кг, 16,5 мг/кг или от 13,5 мг/кг до 16,5 мг/кг.

**[00158]** Доза фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению (т.е. доза композиции эноблитузумаба) может быть введена субъекту с периодическими интервалами в течение периода времени, достаточного для охвата по меньшей мере 2 доз, по меньшей мере 4 доз, по меньшей мере 6 доз, по меньшей мере 12 доз или по меньшей мере 24 доз или более 24 доз. Такое введение фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению с периодическими интервалами в течение некоторого периода времени можно считать «курсом лечения». Например, дозировка может быть введена, например, один раз в две недели («Q2W»), один раз в три недели («Q3W»), один раз в четыре недели («Q4W») или в течение более коротких или более длительных периодов времени. Такое периодическое введение может продолжаться в течение некоторого периода времени, например, от приблизительно 1 до приблизительно 52 недель или более 52 недель. Такой курс лечения может быть разделен на этапы, каждый из которых в настоящей заявке называется «циклом», с изменяющимися более короткими интервалами, например, от 2 до 8 недель, в течение которых вводят заданное число доз. Доза и/или частота введения могут быть одинаковыми или различными в течение каждого цикла. Факторы, которые могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включают, например, тяжесть заболевания или нарушения, состав, путь доставки, предшествующие виды лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта, а также наличие других заболеваний у субъекта. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством эноблитузумаба может включать однократное введение или может включать несколько введений.

**[00159]** «Режим дозирования» представляет собой введение дозировки, при котором субъекту вводят predetermined дозу (или набор таких predetermined доз) с predetermined частотой (или набором таких частот) с predetermined периодичностью (или периодичностями). Один режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение субъекту композиции эноблитузумаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 3 мг/кг, вводимой 1 раз/3 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение субъекту композиции эноблитузумаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 6 мг/кг, вводимой 1 раз/3 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение субъекту композиции эноблитузумаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 10 мг/кг, вводимой 1 раз/3 недели.



Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции эноблитузумаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 15 мг/кг, вводимой 1 раз/3 недели.

**[00160]** В частности, предусмотрено, что в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение фармацевтической композиции субъекту осуществляют с предопределенной частотой или периодичностью или в течение приблизительно 1-3 дней такого запланированного интервала, таким образом, что введение осуществляют в течение 1-3 дней до, 1-3 дней после или в день введения запланированной дозы, например, один раз каждые 3 недели ( $\pm 3$  дня). Согласно таким вариантам реализации композицию эноблитузумаба вводят субъекту путем инфузии с помощью шприцевого насоса. Согласно определенным вариантам реализации композицию эноблитузумаба вводят путем инфузии с помощью шприцевого насоса в соответствии с любым из режимов дозирования согласно настоящему изобретению на протяжении по меньшей мере 1 месяца или более, по меньшей мере 3 месяцев или более, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или более или по меньшей мере 12 месяцев или более 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам реализации композицию эноблитузумаба вводят путем в/в инфузии. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению вводят путем в/в инфузии, которая может представлять собой непрерывную внутривенную инфузию или прерывистую внутривенную инфузию. Согласно определенным вариантам реализации композицию эноблитузумаба вводят путем в/в инфузии в соответствии с любым из упомянутых выше режимов дозирования в течение периода (т.е. курса лечения), составляющего по меньшей мере 1 месяц или более, по меньшей мере 3 месяца или более, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 6 месяцев или более или по меньшей мере 12 месяцев или более 12 месяцев. Продолжительность лечения составляет по меньшей мере 6 месяцев или более или по меньшей мере 12 месяцев или более 12 месяцев, или, например, до тех пор, пока не будет наблюдаться ремиссия заболевания или не поддающаяся коррекции токсичность. Согласно определенным вариантам реализации лечение продолжается в течение некоторого времени после ремиссии заболевания. Согласно определенным вариантам реализации лечение может быть приостановлено из-за болезни, нежелательного явления и т. д. и возобновлено после разрешения, уменьшения или облегчения такой болезни, нежелательного явления и т. д.

**[00161]** Согласно определенным вариантам реализации способов согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению (т.е.

композицию эноблитузумаба) разводят в шприце, содержащем подходящий разбавитель, например, 0,9% хлорид натрия или D5W, для введения с помощью инфузионного насоса. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят в инфузионном пакете, содержащем подходящий разбавитель, например, 0,9% хлорид натрия или D5W, для введения путем в/в инфузии. Поскольку могут возникнуть инфузионные или аллергические реакции, можно проводить премедикацию для предотвращения таких инфузионных реакций и соблюдать меры предосторожности в отношении анафилаксии, наблюдаемой во время введения антител.

#### **V. Введение растворов для введения дозы, содержащих фармацевтическую композицию**

**[00162]** Раствор для введения дозы, который содержит фармацевтическую композицию (такую как композиция эноблитузумаба согласно настоящему изобретению), особенно подходит для внутривенного введения, например, под действием силы тяжести или с использованием стационарного инфузионного насоса. Композицию эноблитузумаба согласно настоящему изобретению можно комбинировать с 0,9% хлоридом натрия или D5W для получения раствора для введения дозы эноблитузумаба. Согласно определенным вариантам реализации введение терапевтической дозировки осуществляют в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут или по меньшей мере приблизительно 60 минут. Согласно определенным вариантам реализации введение терапевтической дозировки осуществляют в течение по меньшей мере приблизительно 120 минут.

**[00163]** Согласно определенным вариантам реализации пациенту или субъекту вводят рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг. Согласно одному варианту реализации пациенту или субъекту вводят рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 15 мг/кг. Согласно другому варианту реализации рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 6 мг/кг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 10 мг/кг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 15 мг/кг вводят 1 раз/3 недели.

**[00164]** Согласно другому варианту реализации введение таких доз осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут или в течение по

меньшей мере приблизительно 120 минут. Согласно другому варианту реализации введение таких доз осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут или в течение по меньшей мере приблизительно 90 минут. Согласно другому варианту реализации введение таких доз осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут или в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут. Согласно другому варианту реализации введение раствора для введения дозы эноблитузумаба осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут. Согласно другому варианту реализации введение раствора для введения дозы эноблитузумаба осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут. Согласно другому варианту реализации введение раствора для введения дозы эноблитузумаба осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 120 минут.

**[00165]** Для получения раствора для введения дозы фармацевтическую композицию (т.е. композицию эноблитузумаба согласно настоящему изобретению) можно добавить в контейнер, такой как пакет для в/в введения, содержащий, например, 0,9% хлорид натрия или D5W (номинальный объем 100 мл или 250 мл). Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть добавлена в контейнер, такой как шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия или D5W (номинальный объем 20 мл). Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению осторожно перемешивают перед добавлением в контейнер, содержащий 0,9% хлорид натрия или D5W. Согласно одному варианту реализации контейнер представляет собой пакет для в/в введения. Согласно одному варианту реализации пакет для в/в введения представляет собой пакет из поливинилхлорида (ПВХ), пакет из полиолефинового сополимера (полипропилена и полиэтилена), пакет из ПВХ, содержащий ди-2-этилгексилфталат (ДЭГФ), полиолефиновый пакет с полиамидным покрытием или пакет из этиленвинилацетата (ЭВА). Согласно другому варианту реализации контейнер представляет собой шприц. Согласно одному варианту реализации шприц представляет собой полипропиленовый шприц. Согласно одному варианту реализации во время введения используют встроенный фильтр. Согласно одному варианту реализации фильтр имеет размер пор 0,2 мкм, 5 мкм или 15 мкм. Согласно одному варианту реализации используют встроенный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Согласно одному варианту реализации фильтр представляет собой фильтр из поливинилиденфторида или ацетата целлюлозы. Согласно одному варианту реализации фильтр представляет собой полиэфирсульфоновый (PES) фильтр. Согласно

определенным вариантам реализации желаемый объем фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению добавляют в пакет для в/в введения или шприц, который можно, например, осторожно перевернуть для перемешивания раствора для введения дозы.

**[00166]** Согласно одному варианту реализации приготовленный раствор для введения дозы немедленно используют. Согласно другому варианту реализации приготовленный раствор для введения дозы хранят при 25°C в течение приблизительно 4 часов или при приблизительно 2°C-8°C в течение приблизительно 24 часов. Согласно другому варианту реализации приготовленный раствор для введения дозы, который хранят при приблизительно 2°C-8°C до приблизительно 24 часов, хранят при комнатной температуре в течение периода уравнивания от приблизительно 30 до приблизительно 60 минут перед введением.

## **VI. Варианты применения композиций согласно настоящему изобретению**

**[00167]** Фармацевтические композиции, контейнеры, запечатанные упаковки и наборы согласно настоящему изобретению можно применять в способах лечения рака и, в некоторых вариантах реализации, для лечения рака, экспрессирующего B7-H3, например, в терапевтически эффективном количестве или профилактически эффективном количестве. Согласно определенным вариантам реализации способы согласно настоящему изобретению включают этап введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения рака, например, в терапевтически эффективном количестве или профилактически эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам реализации виды рака, подлежащие лечению с применением фармацевтических композиций, контейнеров, запечатанных упаковок или наборов согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из: рака надпочечников, СПИД-ассоциированного рака, альвеолярной саркомы мягких тканей, рака анального канала (включая плоскоклеточную карциному анального канала (SCAC)), рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного и спинного мозга, рака молочной железы (включая HER2<sup>+</sup> рак молочной железы или тройной негативный рак молочной железы (TNBC)), опухоли каротидного тела, рака шейки матки (включая связанный с ВПЧ рак шейки матки), хондросаркомы, хордомы, хромофобной почечно-клеточной карциномы, светлоклеточной карциномы, рака толстой кишки, колоректального рака, десмопластической мелко-круглоклеточной опухоли, эпендимомы, рака эндометрия (включая неселектированный рак эндометрия, рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия и/или рак эндометрия, положительный по мутации

экзонуклеазного домена POLE), саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря или рака желчного протока (включая такой рак желчного протока как холангиокарцинома), рака желудка, рака желудочно-пищеводного перехода (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиобластомы, рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN)), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почек, лейкоза (включая острый миелоидный лейкоз), липосаркомы/злокачественной липоматозной опухоли, рака печени (включая такой рак печени как гепатоцеллюлярная карцинома (HCC)), лимфомы (включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), неходжкинскую лимфому (NHL)), рака легких (включая мелкоклеточный рак легких (МКРЛ), немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)), медуллобластомы, меланомы (включая увеальную меланому), менингиомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы (включая мезотелиальный рак глотки), множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, нейроэндокринных опухолей, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, опухоли паращитовидных желез, педиатрического рака, опухоли оболочек периферических нервов, рака глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, рака предстательной железы (включая метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC)), задней увеальной меланомы, метастатического рака почек, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи, мелко-круглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет у детей (включая нейробластому и рабдомиосаркому), саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, рака желудка, синовиальной саркомы, рака яичек, карциномы тимуса, тимомы, рака щитовидной железы, уротелиального рака и рака матки. Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из: рака анального канала, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желчного протока, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака GEJ, рака головы и шеи, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, рака яичников, рака предстательной железы и уротелиального рака.

**[00168]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению

применяют для лечения рака анального канала. Согласно другому варианту реализации рак анального канала представляет собой SCAC.

**[00169]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака легких. Согласно другому варианту реализации рак легких представляет собой НМРЛ.

**[00170]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака кожи. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой меланому. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой карциному из клеток Меркеля.

**[00171]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака головы и шеи. Согласно другому варианту реализации рак головы и шеи представляет собой SCCHN.

**[00172]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака предстательной железы. Согласно другому варианту реализации рак предстательной железы представляет собой mCRPC.

**[00173]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения уротелиального рака.

**[00174]** Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой метастатический рак. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой метастатический рак.

**[00175]** Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют в качестве неоадьювантной терапии для лечения данного рака. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют в

качестве адъювантной терапии для лечения данного рака. Согласно другим вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют в качестве компонента комбинированной терапии для лечения данного рака.

[00176] Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию, контейнер, запечатанную упаковку или набор согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак экспрессирует В7-НЗ.

#### **ПРИМЕРЫ**

[00177] После приведения общего описания настоящего изобретения то же самое будет проще понять путем отсылки к следующим примерам, которые представлены в качестве иллюстрации и не направлены на ограничение настоящего изобретения, если не указано иное.

#### **Пример 1**

##### **Разработка фармацевтической композиции, содержащей эноблитузумаб**

[00178] Готовили стабильную фармацевтическую композицию без антиоксидантов, содержащую эноблитузумаб («композиция лекарственного продукта (ЛП) эноблитузумаба»), в виде жидкой композиции во флаконах.

##### **1.1. Профиль целевого продукта иллюстративных композиций ЛП эноблитузумаба**

[00179] Профиль целевого продукта иллюстративной композиции ЛП эноблитузумаба для флаконов вместимостью 250 мг или 425 мг приведен ниже в **Таблице 1**.

<b>Таблица 1: Профиль целевого продукта иллюстративной композиции ЛП эноблитузумаба для флаконов вместимостью 125 мг, 250 мг, 425 мг, 500 мг и 1200 мг</b>	
<b>Характеристика продукта</b>	<b>Ожидаемый показатель</b>
Лекарственная форма	Инъекция: стерильный водный раствор
Содержание белка на флакон	>125 мг, ≥ 250 мг, ≥ 425 мг, ≥ 500 мг или ≥1200 мг
Доза	250 мг или 425 мг или 1200 мг
Концентрация белка	≥ 5 мг/мл (до приблизительно 200 мг/мл)
Срок годности	≥24 месяцев при 2-8°C
Продукты разложения/примеси	Ниже порога безопасности
Агрегаты	< 5% увеличение

#### **1.2. Разработка композиции лекарственного продукта (ЛП) эноблитузумаба в 10 мМ ацетате**

**[00180]** Первоначально эноблитузумаб изготавливали в 0,15 М NaCl и 0,05 мг/мл полисорбата-80 (PS80) в 10 мМ фосфате натрия при pH 6,1 (ФСБ-Т), этот состав является приемлемым для многих антител IgG1. Однако это условие приводило к непрозрачному внешнему виду при охлаждении концентрата эноблитузумаба (2-8°C). Различные концентрации белка (от 21,1 мг/мл до 39,4 мг/мл; как показано в **Таблице 2**) тестировали, чтобы определить влияние буфера, pH, вспомогательных веществ и поверхностно-активного вещества на внешний вид при визуальной оценке состава при 2-8°C.



<b>Таблица 2: Внешний вид составов ЛП эноблитузумаба при 2-8°C</b>		
<b>Состав (%=масс./об.)</b>	<b>Концентрация эноблитузумаба (мг/мл)</b>	<b>Внешний вид при визуальной оценке при 2-8°C</b>
ФСБ-Т, pH 6,1	29,3	непрозрачный
pH 5,5, 10 мМ ацетата Na, 0,05 М NaCl	24,1	слегка мутный
pH 5,1, 10 мМ ацетата Na, 0,05 М NaCl	21,1	прозрачный
pH 5,1, 10 мМ ацетата Na, 0,1 мг/мл PS80	38,1	прозрачный
pH 6,1, 10 мМ фосфата Na, 0,1 мг/мл PS80	39,4	прозрачный
pH 5,1, 10 мМ ацетата Na, 9% сахарозы, 0,1 мг/мл PS80	25,1	прозрачный
pH 5,1, 10 мМ ацетата Na, 9% сахарозы, 0,1 мг/мл PS80	24,5	прозрачный

**[00181]** Стабильность эноблитузумаба сравнивали между pH 5,1 (10 мМ ацетатный буфер), pH 5,5 (10 мМ ацетатный буфер) и pH 6,1 (10 мМ фосфатный буфер) в присутствии сахарозы, хлорида натрия и полисорбата 80 (PS80). Как показано в **Таблице 2**, улучшенная растворимость эноблитузумаба обусловлена или снижением pH и/или удалением NaCl. Кроме того, скорость потока во время диафильтрации при pH 5,1 и pH 6,1 показала значительно более высокую эффективность обмена для условия pH 5,1. Разница в потоке диафильтрации соответствовала более высокой растворимости эноблитузумаба при pH 5,1. Дополнительные оценки концентратов диафильтрованного эноблитузумаба в присутствии 10 мМ ацетата натрия при pH 5,1 позволили установить его совместимость и молекулярную стабильность без наблюдаемого изменения содержания мономера. Этот состав приводил к получению прозрачного раствора антитела, который легко фильтровали через мембраны с размером пор 0,2 мкм. Чтобы подавить образование невидимых частиц, которые часто индуцируются при перемешивании белковых растворов, к отфильтрованному эноблитузумабу добавляли 0,1 мг/мл PS80. Таким образом, в данном примере 10 мМ натрий-ацетатный буфер (3 мМ ледяной уксусной кислоты, 7 мМ ацетата натрия) pH 5,1 и 0,1 мг/мл PS80 выбрали в качестве буфера для дальнейшей разработки состава.

### 1.2.1. Оценка вспомогательных веществ

[00182] Кроме того, проводили исследования для идентификации вспомогательных веществ, способных повышать стабильность эноблитузумаба при хранении (например, при охлаждении или замораживании). Составы эноблитузумаба, содержащие 10 мМ ацетата натрия и 0,1 мг/мл PS-80 при pH 5,1 или 10 мМ фосфата натрия и 0,1 мг/мл PS-80 при pH 6,1, также изготавливали путем добавления различных вспомогательных веществ. Один состав с pH 6,1 и семь других составов с pH 5,1 готовили путем добавления комбинаций сахарозы, трегалозы, сорбита, аргинина, лизина, глутамина и NaCl с получением почти изотонических смесей. Стабильность продукта эноблитузумаба в этих составах оценивали при различных температурах хранения, стрессе при перемешивании при комнатной температуре и в условиях замораживания и оттаивания. Восемь протестированных составов эноблитузумаба представлены в **Таблице 3**, и результаты исследования представлены ниже.

### 1.2.2. Визуальная оценка внешнего вида

[00183] Влияние выбранных вспомогательных веществ сначала оценивали с помощью визуальной оценки внешнего вида смесей при 2-8°C. Растворы эноблитузумаба при pH 5,1 (ацетат) или pH 6,1 (фосфат) становились мутными с включениями при добавлении 50 мМ NaCl, 50 мМ аргинина и 3% сахарозы (см. №5, №6 в **Таблице 3**). Другие комбинации основных аминокислот с 3-6% сахарозы также оставались мутными после смешивания (см. №3, №7, №8 в **Таблице 3**). Прозрачность была достигнута только для условий без соли и без аргинина (см. №1, №2, №4 в **Таблице 3**).

**Таблица 3: Влияние вспомогательных веществ состава и pH на внешний вид при визуальной оценке, криостабильность и агрегацию эноблитузумаба**

№	Вспомогательное(ые) вещество(а) состава (%=масс./об.)	pH	Внешний вид при 2-8°C	Замораживание-оттаивание (% изменения содержания агрегатов после 1 и 5 циклов)	37°C (% изменения содержания агрегатов через 2 и 4 недели) <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	9% сахарозы	5,1	прозрачный	0,16, -0,18	0,12, 0,87
2 <sup>a</sup>	10% трегалозы	5,1	прозрачный	-0,07, 0,45	0,36, 0,38
3 <sup>a</sup>	6% сахарозы, 0,05 М аргинина	5,1	мутный	-0,09, -0,09	0,67, 1,05
4 <sup>a</sup>	6% сахарозы, 1,5%	5,1	прозрачный	-0,16, -0,18	0,27, 0,76

**Таблица 3: Влияние вспомогательных веществ состава и pH на внешний вид при визуальной оценке, криостабильность и агрегацию эноблитузумаба**

№	Вспомогательное(ые) вещество(а) состава (%=масс./об.)	pH	Внешний вид при 2-8°C	Замораживание-оттаивание (% изменения содержания агрегатов после 1 и 5 циклов)	37°C (% изменения содержания агрегатов через 2 и 4 недели) <sup>c</sup>
	сорбита				
5 <sup>a</sup>	3% сахарозы, 0,05 М аргинина, 0,05 М NaCl	5,1	мутный с включениями	-0,07, 0,05	0,70, 1,39
6 <sup>b</sup>	3% сахарозы, 0,05 М аргинина, 0,05 М NaCl	6,1	мутный с включениями	0,04, 0,04	0,9, 1,32
7 <sup>a</sup>	3% сахарозы, 0,05 М лизина, 0,05 М NaCl	5,1	мутный	0,37, 0,59	1,24, 3,25
8 <sup>a</sup>	3% сахарозы, 0,05 М глутамина, 0,05 М NaCl	5,1	мутный	-0,04, 0,12	0,65, 2,16

<sup>a</sup> основной состав с 10 мМ ацетата натрия и 0,1 мг/мл PS-80

<sup>b</sup> основной состав с 10 мМ фосфата натрия и 0,1 мг/мл PS-80

<sup>c</sup> Образование агрегатов не является линейным с течением времени; сообщенная скорость является инкрементным значением

### 1.2.3. Исследование замораживания-оттаивания

[00184] Выполняли исследование замораживания/оттаивания для оценки влияния замораживания при -80°C и оттаивания при 25°C в течение пяти циклов на стабильность эноблитузумаба в 7 иллюстративных составах при pH 5,1 и в одном иллюстративном составе при pH 6,1. Образцы анализировали в начале и после 1 и 5 циклов на внешний вид, % агрегатов методом эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии («Э-ВЭЖХ»). Криозащита была близкой для всех составов, за исключением составов, содержащих трегалозу при pH 5,1 (№2), и комбинация сахароза-лизин-NaCl при pH 5,1 показала несколько более высокие уровни образования агрегатов после повторного замораживания и оттаивания (№7). Состав с 9% сахарозы был одним из двух составов из восьми протестированных, который был наиболее совместим как по внешнему виду, так и

по защите от агрегации при замораживании-оттаивании. Результаты анализа обобщены в **Таблице 3**.

**[00185]** Полученные результаты показывают, что после замораживания/оттаивания в присутствии хлорида натрия образуется значительно больше невидимых частиц. В исследовании замораживания/оттаивания состав с 9% (90 мг/мл) сахарозы, 0,01% (0,1 мг/мл) PS80, 10 мМ ацетата, рН 5,1 был наиболее стабильным из иллюстративных составов для эноблитузумаба.

#### **1.2.4. Исследование агрегации**

**[00186]** Затем проводили ускоренные исследования стабильности эноблитузумаба в стеклянных флаконах при повышенной температуре хранения 37°C, как показано в **Таблице 3**. Эти условия искусственно повышают скорость образования агрегатов и фрагментации, что может помочь дифференцировать потенциальные стабилизирующие свойства добавленных вспомогательных веществ. Комбинация аргинин-сахароза (№3) и четыре состава, содержащие NaCl (№5, №6, №7, №8), по-видимому, дестабилизировали эноблитузумаб при повышенной температуре. Добавление 9% сахарозы (№1) по сравнению с другими изоосмоляльными составами обеспечивало постоянное улучшение внешнего вида и стабильности. Таким образом, исследования агрегации также подтвердили, что состав, содержащий 10 мМ ацетата натрия при рН 5,1, содержащий 9% сахарозы и 0,1 мг/мл PS80, был наиболее стабильным из иллюстративных составов для эноблитузумаба.

### **1.3. Разработка композиции лекарственного продукта (ЛП) эноблитузумаба в 20 мМ ацетате**

**[00187]** Выполняли исследования для оценки дополнительных иллюстративных составов, в частности, ацетатных составов, не содержащих антиоксидантов, для концентраций эноблитузумаба  $\geq 60$  мг/мл.

#### **1.3.1. Анализ сдвига рН**

**[00188]** Для этого исследования выбрали 20 мМ натрий-ацетатные буферы с рН 3,7-5,0 для оценки сдвига рН при более высокой концентрации 60 мг/мл. В общих чертах, буфер эноблитузумаба, не включенного в состав, дважды заменяли 20 мМ буферами для составов, имеющими начальный рН 3,7, 4,3, 4,5, 4,8 или 5,0, с использованием диализных кассет. Полученный материал затем концентрировали до 60 мг/мл и добавляли сахарозу (конечное содержание 9%) и PS80 (конечное содержание 0,1%). рН, концентрацию белка (Solo-VPE) и процент высокомолекулярных соединений (% ВМС) согласно Э-ВЭЖХ

измеряли для оценки сдвига рН и уровня агрегатов каждого состава. Результаты представлены в **Таблице 4**.

<b>Таблица 4: Результаты анализа сдвига рН эноблитузумаба</b>			
<b>Условия начального буфера состава для диализа</b>	<b>Фактический рН после диализа</b>	<b>Конц. белка (мг/мл)</b>	<b>% ВМС согласно Э-ВЭЖХ</b>
20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы, 0,01% PS80, рН 3,7	4,5	60,7	1,7
20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы, 0,01% PS80, рН 4,3	4,8	61,2	1,8
20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы, 0,01% PS80, рН 4,5	4,9	61,4	1,8
20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы, 0,01% PS80, рН 4,8	5,0	61,1	1,8
20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы, 0,01% PS80, рН 5,0	5,2	60,8	2,0

**[00189]** Наблюдали, что все составы имели сдвиг рН после обмена буфера на целевой состав. Сдвиг рН является более значительным, когда рН исходного буфера находится дальше от рI молекулы 8,65. Наблюдали сдвиг рН на 0,8 единицы для рН буфера, начиная с 3,7, в результате чего состав имел рН 4,5, и сдвиг рН снижался до 0,2 при использовании буфера с исходным рН 5,0, что приводило к рН 5,2 в готовом составе. Эноблитузумаб в концентрации >60 мг/мл, изготовленный в 20 мМ натрий-ацетатном буфере при более низком рН 4,5, имел самый низкий % ВМС, составляющий 1,7%, по сравнению с составом при рН 5,2 с самым высоким % ВМС, составляющим 2,0%. Результаты по % ВМС показали небольшую зависимость от рН для образования агрегатов, при этом более низкий % ВМС наблюдали в составах с более низким рН.

**[00190]** Эффекты сдвига рН наблюдаются, поскольку эноблитузумаб представляет собой высокозаряженное антитело с рI при рН 8,65, что определяется с помощью визуализирующей капиллярной изоэлектрической фокусировки (iCIEF). Это исследование продемонстрировало, что составы эноблитузумаба, в частности, составы с высокой концентрацией, подвержены сдвигу рН. Сдвиг рН постепенно уменьшался с увеличением рН. Кроме того, образование агрегатов частично зависит от рН, поскольку более низкий % содержания агрегатов наблюдали в условиях более низкого рН. Таким образом, использование более высокой концентрации буфера (например, 20 мМ), при которой

оптимальный pH эффективнее достигается и поддерживается, повысит долгосрочную стабильность составов с высокой концентрацией эноблитузумаба.

### 1.3.2. Ускоренное исследование и исследование в условиях теплового стресса

[00191] Проводили краткосрочное исследование стабильности для мониторинга стабильности эноблитузумаба в дополнительных иллюстративных составах эноблитузумаба при хранении в замороженном состоянии (от -60°C до -80°C), нормальных условиях хранения (2-8°C), в условиях ускоренного исследования хранения (23-27°C) и стрессовых условиях хранения (38-42°C). В этом исследовании оценивали два состава с высокой концентрацией ацетата 20 мМ, содержащие 60 мг/мл эноблитузумаба, и состав с низкой концентрацией ацетата 10 мМ, содержащий 25 мг/мл, компоненты состава, концентрации целевого белка и pH приведены в **Таблице 5**. Составы эноблитузумаба готовили и стерильно фильтровали с использованием фильтра с размером пор 0,22 мкм SterileFlip (PVDF) перед внесением в стерильные 2 мл стеклянные флаконы типа 1, соответствующие требованиям Фарм. США. Каждый флакон закрывали пробкой и укупоривали в асептических условиях. Флаконы хранили замороженными (от -60°C до -80°C), в нормальных условиях хранения (2-8°C), в условиях хранения в ускоренном исследовании (23-27°C) и стрессовых условиях хранения (38-42°C). Качество продукта эноблитузумаба оценивали на основании визуального осмотра, концентрации белка (УФ при 280 нм с использованием спектрофотометра Solo-VPE), pH, осмоляльности, невидимых частиц (световое затемнение, ИАС, выбранные моменты времени), % высокомолекулярных соединений (% ВМС) (Э-ВЭЖХ) и распределения вариантов, отличающихся зарядами (ИО-ВЭЖХ). Матрица исследования стабильности, включая временные точки и условия хранения, приведена в **Таблице 6**.

<b>Таблица 5: Перечень составов для краткосрочного исследования стабильности</b>					
<b>Код состава</b>	<b>Буфер</b>	<b>% сахарозы (масс./об.)</b>	<b>% PS80 (масс./об.)</b>	<b>Конц. белка (мг/мл)</b>	<b>pH буфера</b>
20A48-60	20 мМ ацетата натрия	9%	0,01%	60	4,8
20A51-60	20 мМ ацетата натрия	9%	0,01%	60	5,1
10A50-25	10 мМ ацетата натрия	9%	0,01%	25	5,0

<b>Таблица 6: Матрица исследования стабильности состава эноблитузумаба</b>							
<b>Температура/время</b>	<b>0</b>	<b>1 неделя</b>	<b>2 недели</b>	<b>4 недели</b>	<b>2 месяца</b>	<b>3 месяца</b>	<b>6 месяцев</b>
-70 ± 2°C				X		X	X
5 ± 3°C	X*			X	X	X	X*
25 ± 2°C			X	X		X	X
40 ± 2°C		X	X	X			

\*Для этой временной точки выполняли подсчет невидимых частиц с помощью НІАС.

**[00192]** Результаты исследования стабильности обобщены в **Таблицах 7-15**. По наблюдениям все три состава были прозрачными, бледно-желтыми, по существу не содержали видимых посторонних частиц и белковых частиц. Концентрация белка, рН и осмоляльность, измеренные при T=0, показаны в **Таблице 7**. Эноблитузумаб, изготовленный в 10 мМ ацетате натрия при рН 5 с концентрацией 25 мг/мл (10A50-25), не показал увеличения % ВМС при всех условиях хранения до 6 месяцев. Эноблитузумаб, изготовленный в 20 мМ ацетате натрия при более высокой концентрации 60 мг/мл при рН 4,8 (20A48-60) и 5,1 (20A51-60), не показал значительного увеличения % ВМС при хранении в замороженном состоянии (-70 ± 10°C) и нормальных условиях хранения (5 ± 3°C) в течение периода до 6 месяцев (**Таблица 8** и **Таблица 9**). Некоторое увеличение % ВМС наблюдали для составов с высокой концентрацией (60 мг/мл) в ускоренных исследованиях стабильности (25 ± 2°C) и стрессовых (40 ± 2°C) условиях (**Таблица 10** и **Таблица 11**). Состав с высокой концентрацией при рН 4,8 (20A48-60) показал несколько более низкий % образования высокомолекулярных соединений по сравнению с составом с высокой концентрацией при рН 5,1 (20A51-50). Состав с высокой концентрацией при рН 4,8 показал увеличение на 0,3% (от 1,1% до 1,4%) при 25 ± 2°C через 3 месяца и увеличение на 0,4% (от 1,1% до 1,5%) при 40 ± 2°C через 4 недели. Для сравнения, состав с высокой концентрацией при рН 5,1 показал увеличение на 0,4% (от 1,1% до 1,5%) и 0,6% (от 1,1% до 1,7%), соответственно, в тех же условиях хранения.

**[00193]** Тенденции распределения заряженных вариантов по данным ИО-ВЭЖХ были сходными для всех трех составов в течение 6-месячного хранения. Не наблюдали значительных изменений процента главного пика заряда (%МСП) при хранении в замороженном состоянии (-70 ± 10°C) и рекомендуемых (5 ± 3°C) условиях хранения до 6 месяцев (**Таблица 12** и **Таблица 13**). Однако %МСП уменьшился с ~32% до ~24% в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении при 25 ± 2°C через 3 месяца (**Таблица 14**) и уменьшился с ~32% до ~16% в стрессовых условиях хранения при

40 ± 2°C через 4 недели (Таблица 15). Это уменьшение сопровождалось увеличением уровня как кислотных вариантов (AV), так и основных вариантов (BV). Данные по вариантам, отличающимся зарядами, показывают отсутствие зависимости склонности к разрушению от рН или концентрации.

<b>Таблица 7: Результаты визуальной оценки и осмоляльности в краткосрочных исследованиях стабильности</b>						
Код состава	Визуальная оценка <sup>А</sup>			Концентрация (мг/мл)	рН	Осмоляльность
	Прозрачность	Цвет	Частица			
20А48-60	П	БЖ	FPP, FNP	61,8	4,8	328
20А51-60	П	БЖ	FPP, FNP	59,1	5,0	348
10А50-25	П	БЖ	FPP, FNP	25,3	5,0	331

Сокращения, используемые в Таблице 5: П = прозрачный; БЖ = бледно-желтый; FPP = по существу не содержит видимых белковых частиц; FNP = по существу не содержит видимых посторонних частиц.

<b>Таблица 8: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при -70 ± 2°C</b>						
Код состава	Т=0			1 месяц		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
20А48-60	1,1	98,8	0,1	1,0	98,9	0,1
20А51-60	1,1	98,8	0,1	1,1	98,8	0,1
10А50-25	1,1	98,8	0,1	1,0	98,9	0,1
Код состава	3 месяца			6 месяцев		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
20А48-60	1,1	98,8	0,2	1,1	98,8	0,1
20А51-60	1,1	98,7	0,1	1,1	98,8	0,1
10А50-25	1,1	98,8	0,2	1,1	98,8	0,2

<b>Таблица 9: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при 5 ± 3°C</b>									
Код состава	Т=0			1 месяц			2 месяца		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
20А48-60	1,1	98,8	0,1	1,0	98,8	0,1	1,1	98,7	0,2



20A51-60	1,1	98,8	0,1	1,1	98,8	0,1	1,2	98,6	0,2
10A50-25	1,1	98,8	0,1	1,0	98,9	0,1	1,0	98,8	0,2
<b>Код состава</b>	<b>3 месяца</b>			<b>6 месяцев</b>					
	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>			
20A48-60	1,1	98,7	0,2	1,2	98,7	0,2			
20A51-60	1,2	98,6	0,2	1,2	98,6	0,2			
10A50-25	1,0	98,8	0,2	1,0	98,8	0,2			

**Таблица 10: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$**

<b>Код состава</b>	<b>T=0</b>			<b>2 недели</b>		
	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>
20A48-60	1,1	98,8	0,1	1,1	98,7	0,2
20A51-60	1,1	98,8	0,1	1,2	98,6	0,2
10A50-25	1,1	98,8	0,1	1,0	98,9	0,1
<b>Код состава</b>	<b>1 месяц</b>			<b>3 месяца</b>		
	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>
20A48-60	1,1	98,6	0,3	1,4	98,1	0,6
20A51-60	1,3	98,5	0,2	1,5	98,0	0,5
10A50-25	1,0	98,8	0,2	1,1	98,5	0,4

**Таблица 11: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при  $40 \pm 2^\circ\text{C}$**

<b>Код состава</b>	<b>T=0</b>			<b>1 неделя</b>		
	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>
20A48-60	1,1	98,8	0,1	1,3	98,4	0,3
20A51-60	1,1	98,8	0,1	1,4	98,4	0,2
10A50-25	1,1	98,8	0,1	1,0	98,7	0,2
<b>Код состава</b>	<b>2 недели</b>			<b>4 недели</b>		
	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>	<b>% Н</b>	<b>% М</b>	<b>% L</b>
20A48-60	1,4	98,1	0,6	1,5	97,5	1,0
20A51-60	1,5	98,0	0,5	1,7	97,5	0,8
10A50-25	1,1	98,5	0,4	1,1	98,2	0,7

Сокращения, используемые в Таблицах 8-11: Н = высокомолекулярные соединения, М = мономер, L = низкомолекулярные соединения

**Таблица 12: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при  $-70 \pm 2^\circ\text{C}$**

Код состава	Т=0			1 месяц		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24,7	32,5	42,7	24,7	32,9	42,4
20A51-60	25,2	32,1	42,7	24,6	32,7	42,7
10A50-25	25,1	32,3	42,6	24,7	33,1	42,2
Код состава	3 месяца			6 месяцев		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	25,3	31,8	43,0	24,8	32,9	42,3
20A51-60	25,1	31,8	43,1	25,0	32,3	42,7
10A50-25	25,4	32,0	42,7	24,9	32,5	42,5

**Таблица 13: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при  $5 \pm 3^\circ\text{C}$**

Код состава	Т=0			1 месяц			2 месяца		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24,7	32,5	42,7	24,8	33,3	42,0	24,7	32,8	42,5
20A51-60	25,2	32,1	42,7	24,5	33,5	42,0	25,0	32,2	42,8
10A50-25	25,1	32,3	42,6	24,7	32,4	42,9	24,9	32,1	42,9
Код состава	3 месяца			6 месяцев					
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV			
20A48-60	24,9	31,7	43,4	24,6	30,9	44,5			
20A51-60	25,0	31,5	43,5	24,8	31,2	44,0			
10A50-25	25,3	31,5	43,2	24,6	31,7	43,6			

**Таблица 14: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$**

Код состава	T=0			2 недели		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24,7	32,5	42,7	24,6	30,5	44,9
20A51-60	25,2	32,1	42,7	23,8	31,8	44,4
10A50-25	25,1	32,3	42,6	24,0	31,7	44,4
Код состава	1 месяц			3 месяца		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	23,7	31,7	44,6	26,4	23,8	49,8
20A51-60	23,9	31,3	44,8	27,0	24,1	48,9
10A50-25	23,9	31,2	45,0	26,6	23,9	49,4

**Таблица 15: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при  $40 \pm 2^\circ\text{C}$**

Код состава	T=0			1 неделя		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24,7	32,5	42,7	27,4	25,6	47,0
20A51-60	25,2	32,1	42,7	27,9	25,5	46,6
10A50-25	25,1	32,3	42,6	27,8	25,5	46,7
Код состава	2 недели			4 недели		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	27,7	21,0	51,3	29,6	16,1	54,3
20A51-60	27,9	21,5	50,7	30,1	16,3	53,6
10A50-25	29,6	23,4	47,0	30,2	16,8	53,1

Сокращения, используемые в **Таблицах 12-15**: AV = кислотные варианты; MC = главный пик заряда; BV = основные варианты

**[00194]** Подытоживая, данное краткосрочное исследование стабильности продемонстрировало стабильность всех трех иллюстративных составов эноблитузумаба как при замораживании (от  $-60^\circ\text{C}$  до  $-80^\circ\text{C}$ ), так и в условиях хранения при  $2-8^\circ\text{C}$  без существенного изменения качества продукта как для распределения молярной массы по данным Э-ВЭЖХ, так и для распределения вариантов, отливающихся зарядами, по данным ИО-ВЭЖХ после 6 месяцев хранения. Результаты данного исследования

показывают, что состав с высокой концентрацией (60 мг/мл, 20 мМ натрий-ацетатного буфера, 9% сахарозы и 0,01% PS80) является несколько более стабильным при изготовлении при рН 4,8 по сравнению с рН 5,1 на основе % образования высокомолекулярных соединений в условиях ускоренного исследования стабильности ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) и стрессовых условиях ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Распределение вариантов, отличающихся зарядами, не показало разложения, зависящего от концентрации или рН, в условиях ускоренного исследования стабильности ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) и стрессовых ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ) условиях.

#### **1.4. Краткое описание разработки состава**

**[00195]** Упомянутые выше исследования по разработке состава демонстрируют, что эноблитузумаб был стабильным как в замороженном состоянии (от  $-60^\circ\text{C}$  до  $-80^\circ\text{C}$ ), так и в нормальных условиях хранения ( $2-8^\circ\text{C}$ ) без существенного изменения качества продукта как для распределения молярной массы по данным Э-ВЭЖХ, так и для распределения вариантов, отличающихся зарядами, по данным ИО-ВЭЖХ после 6 месяцев хранения при изготовлении в 10 мМ ацетатном составе (25 мг/мл эноблитузумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН  $5,1 \pm 0,4$ ) и в 20 мМ ацетатном составе (60 мг/мл, 20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН  $4,8 \pm 0,4$ ).

**[00196]** Эти исследования также демонстрируют, что, в отличие от других описанных композиций антител, эноблитузумаб может быть изготовлен без применения антиоксидантов (например, гистидина, метионина) в ацетатном буфере от приблизительно 10 мМ до приблизительно 20 мМ ацетата, содержащем сахарозу и PS80, имеющем рН от 4,4 до 5,5. В частности, эти исследования подтверждают применение 20 мМ ацетата, сахарозы и PS80 (например, 20 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН  $4,8 \pm 0,4$ ) в качестве жидкого состава для композиций ЛП с высокой концентрацией эноблитузумаба. Как более подробно описано ниже, также выполняли дополнительные исследования составов с высокой концентрацией эноблитузумаба. На основании этих исследований разработки состава установили исходную композицию ЛП (25 мг/мл эноблитузумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН  $5,1 \pm 0,4$ ) (в настоящей заявке называется «эноблитузумаб DP1»). Кроме того, установили вторую композицию ЛП (25 мг/мл эноблитузумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН  $5,0 \pm 0,4$ ) (в настоящей заявке называется «эноблитузумаб DP2»).

#### **1.5. Как поставляется композиция эноблитузумаба DP1**

**[00197]** Компоненты отобранных композиций эноблитузумаба DP1 и DP2 представлены ниже в **Таблицах 16А** и **16В**, соответственно. Композиции эноблитузумаба DP1 и DP2 поставлялись во флаконах из боросиликатного стекла типа 1 объемом 10 мл или 20 мл, как

показано в **Таблицах 16А-16В**: 250 мг/10 мл (флакон объемом 10 мл) или 425 мг/17 мл (флакон объемом 20 мл). Композиции DP1 (**Таблица 16А**) и DP2 (**Таблица 16В**) обе содержат 25 мг/мл эноблитузумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% сахарозы и 0,01% PS80, но имеют разные концентрации ионов и несколько разные целевые рН. Состав DP2 обеспечивает достижение и поддержание правильного целевого рН 5,0 во время долгосрочного исследования стабильности.

<b>Таблица 16А: Композиция эноблитузумаба DP1 (флаконы 250 мг и 425 мг) с рН 5,1±0,4</b>				
<b>Компоненты композиции ЛП</b>	<b>Композиция ЛП</b>	<b>Количество</b>		
		<b>Каждый мл</b>	<b>10 мл/флакон</b>	<b>17 мл/флакон</b>
Эноблитузумаб	25 мг/мл	25 мг	250 мг	425 мг
Ледяная уксусная кислота	0,18 мг/мл	0,18 мг	1,8 мг	3,06 мг
Тригидрат ацетата натрия	0,95 мг/мл	0,95 мг	9,5 мг	16,15 мг
Сахароза (9%)	90 мг/мл	90 мг	900 мг	1530 мг
Полисорбат-80 («PS80») (0,01%)	0,10 мг/мл	0,10 мг	1,0 мг	1,7 мг
Вода для инъекции	в достаточном количестве до 1 мл	в достаточном количестве до объема	в достаточном количестве до объема	в достаточном количестве до объема

**Таблица 16В: Композиция эноблитузумаба DP2 (флаконы 125 мг, 250 мг, 425 мг и 500 мг) с pH 5,0±0,4**

Компоненты композиции ЛП	Композиция ЛП	Количество			
		5 мл/флакон	10 мл/флакон	17 мл/флакон	20 мл/флакон
Эноблитузумаб	25 мг/мл	125 мг	250 мг	425 мг	500 мг
Ледяная уксусная кислота	0,27 мг/мл	1,35 мг	2,7 мг	4,59 мг	5,4 мг
Тригидрат ацетата натрия	0,74 мг/мл	3,7 мг	7,4 мг	12,58 мг	14,8 мг
Сахароза (9%)	90 мг/мл	450 мг	900 мг	1530 мг	1800 мг
Полисорбат-80 («PS80») (0,01%)	0,10 мг/мл	0,5 мг	1,0 мг	1,7 мг	2,0 мг
Вода для инъекции	в достаточном количестве до 1 мл	в достаточном количестве до объема	в достаточном количестве до объема	в достаточном количестве до объема	в достаточном количестве до объема

**[00198]** Композиции эноблитузумаба DP1 и DP2 поставлялись в виде стерильного забуференного водного раствора и представлены во флаконах из боросиликатного стекла типа I, соответствующих требованиям Фарм. США и Евр. фарм., вместимостью 10 мл (250 мг/флакон) или 20 мл (425 мг/флакон), закупоренных 20 мм пробками из бутилкаучука с покрытием FluroTec® и B2-40. Номинальная вместимость каждого флакона составляла 10 мл или 17 мл. Каждый флакон заполняли при переливе жидкости 0,6 мл. Перелив добавляли, чтобы обеспечить достаточный объем для извлечения 10 мл (250 мг) и 17 мл (425 мг) эноблитузумаба для доставки дозы. Целевой объем наполнения, доставляемый объем и объем, удерживаемый во флаконе/шприце, определяли путем тестирования извлекаемого объема. Композиции эноблитузумаба DP1 и DP2 представляют собой прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или бледно-желтый или бледно-коричневый раствор. Может присутствовать некоторое количество белковых частиц

эноблитузумаба. Композицию ЛП эноблитузумаба, поставляемую, как описано в этом разделе, использовали в исследованиях совместимости при введении и долгосрочных и ускоренных исследованиях стабильности, описанных ниже.

## Пример 2

### Исследования совместимости композиции эноблитузумаба DP1 с в/в введением

[00199] Композиция эноблитузумаба DP1 доступна во флаконе с однократной дозой и вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии после разведения в физиологическом растворе (0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, Фарм. США). Разведение рассчитывают на основании количества, подлежащего введению, например, для дозы на основании массы тела для расчета количества применяют массу тела пациента и дозу. Тестировали совместимость для большого диапазона доз: от 0,01 мг/кг до 15 мг/кг.

#### 2.1. Обзор исследований совместимости использования с эноблитузумабом DP1

[00200] Для приготовления инфузии разведение раствора эноблитузумаба DP1 выполняют в шприце или пакете для в/в введения, содержащем физиологический раствор. Инфузионный раствор вводят пациенту из пакета для в/в введения или шприца с 0,9% хлоридом натрия, в котором приготовлена доза, с использованием коммерчески доступного насоса для в/в введения и набора трубок для в/в введения. Как более подробно описано ниже, исследования стабильности и совместимости выполняли при разведении и хранении приготовленной дозы эноблитузумаба до 24 часов при 25°C и в/в введении эноблитузумаба с использованием наборов для в/в инфузии с фильтром или без него в течение 120-минутных периодов в/в инфузии.

[00201] В первоначальных исследованиях совместимости композицию ЛП эноблитузумаба разводили в шприцах из того же материала, что и обычно применяемый в клинике, т.е. полипропилена, или в пакетах для в/в введения из того же материала, что и обычно применяемый в клинике, т.е. полиолефина, которые выдерживали при 25°C. Схема разведения в тестируемых шприцах следовала подходу, позволяющему ограничиться проведением исследований крайних вариантов (брекетинг), при котором две дозы (0,0450 мг/мл и 5,59 мг/мл) тестировали в полипропиленовых шприцах объемом 20 мл с удлинительными наборами для в/в введения малого диаметра, представляющими концентрации эноблитузумаба в высокой и низкой дозах. Схема разведения в тестируемых пакетах для в/в введения следовала подходу бреккетинга, в соответствии с которым несколько концентраций лекарственного средства (0,0270 мг/мл, 0,135 мг/мл и 5,59 мг/мл) тестировали в полиолефиновых пакетах для в/в введения (размером 50 мл и 250 мл) со стандартными наборами для в/в введения, представляющими концентрации

эноблитузаба в высокой и низкой дозах. Обобщенная информация о подходе бреккетинга и используемых материалах приведена в **Таблице 17**.

<b>Таблица 17: Подход бреккетинга к разведению композиции ЛП эноблитузаба</b>		
<b>Тестируемая концентрация</b>	<b>Сосуд для введения</b>	<b>Набор для в/в введения</b>
0,045 мг/мл	Полипропиленовый шприц объемом 20 мл	Удлинительный набор для в/в введения малого диаметра
5,59 мг/мл	Полипропиленовый шприц объемом 20 мл	Удлинительный набор для в/в введения малого диаметра
0,027 мг/мл	Полиолефиновый пакет для в/в введения объемом 250 мл	Стандартный набор для в/в введения
0,135 мг/мл	Полиолефиновый пакет для в/в введения объемом 50 мл	Стандартный набор для в/в введения
5,59 мг/мл	Полиолефиновый пакет для в/в введения объемом 50 мл Полиолефиновый пакет для в/в введения объемом 250 мл	Стандартный набор для в/в введения

**[00202]** Структурная целостность эноблитузаба поддерживалась во всех условиях и во всех временных точках, согласно оценке с помощью эксклюзионной хроматографии (Э-ВЭЖХ) и установления концентрации белка с помощью УФ-спектрофотометрии. Эти исследования подтверждают стабильность эноблитузаба и его совместимость для клинического применения при разведении в 0,9% хлориде натрия в полипропиленовых шприцах и полиолефиновых пакетах для в/в введения.

## **2.2. Оценка совместимости использования композиции эноблитузаба DP1 с полипропиленовыми шприцами и удлинительными наборами для в/в введения малого диаметра**

**[00203]** Для оценки совместимости и стабильности эноблитузаба в полипропиленовых шприцах объемом 20 мл каждую из двух тестируемых концентраций эноблитузаба готовили в нескольких шприцах, а затем инкубировали при 25°C.

### **2.2.1. Дизайн исследования**

**[00204]** Эноблитузаб разбавляли физиологическим раствором в концентрациях 0,045 мг/мл и 5,59 мг/мл в полипропиленовых шприцах объемом 20 мл, содержащих физиологический раствор (**Таблица 15**). Затем шприцы выдерживали при 25°C в течение 0, 4, 8 и 24 часов. Контрольные образцы, которые не подвергались воздействию



полипропиленовых шприцев, готовили параллельно и выдерживали при 2-8°C в течение 0, 4, 8 и 24 часов. Образцы отбирали из каждого шприца после завершения приготовления дозы (T=0) и в каждой из временных точек (4, 8 и 24 часа). Для каждой временной точки образцы отбирали из двух шприцев для анализа. Каждый шприц использовали только для одной временной точки.

**[00205]** Для оценки совместимости и стабильности эноблитузумаба при прохождении через удлинительные наборы для в/в введения малого диаметра (используемые со шприцами объемом 20 мл) каждую из двух тестируемых концентраций эноблитузумаба готовили в четырех шприцах объемом 20 мл и инкубировали при 25°C в течение 4-6 часов. Содержимое двух шприцев при каждой концентрации затем извлекали в качестве контрольных образцов для исследования удлинительного набора для в/в введения. Остальные шприцы присоединяли к удлинительным наборам для в/в введения малого диаметра, и их содержимое проходило через удлинительные наборы в течение 120 минут с использованием шприцевых насосов. Все содержимое одного шприца собирали в один контейнер и анализировали. Для каждой концентрации анализировали два набора для введения.

### **2.2.2. Результаты**

**[00206]** Результаты этих исследований демонстрируют отсутствие значительных изменений в извлечении белка (концентрация IgG), а также внешнего вида и распределения по размерам (Э-ВЭЖХ) до 24 часов инкубации в полипропиленовых шприцах или при прохождении через удлинительные наборы для в/в введения малого диаметра для всех тестируемых групп. Извлечение эноблитузумаба после инкубации до 24 часов в шприцах объемом 20 мл или после прохождения через удлинительные наборы для в/в введения составило  $\geq 97,2\%$  без значительного изменения относительного количества мономера IgG (% мономера), агрегатов (% ВМС) или относительного количества фрагментов, усеченных форм антитела и свободных легких или тяжелых цепей (% НМС).

**[00207]** Типичные результаты исследований совместимости использования с физиологическим раствором в качестве смеси для введения с помощью полипропиленовых шприцев и удлинительных наборов для в/в введения малого диаметра приведены в **Таблице 18** и **Таблице 19**. В каждой из указанных временных точек (0, 4, 8 и 24 часа) образцы отбирали из двух шприцев для анализа; показаны индивидуальные результаты для каждого из двух шприцев. Каждый шприц использовали только для одной временной точки и анализировали на концентрацию белка (% извлечения IgG) и структурную целостность (с помощью Э-ВЭЖХ).

**Таблица 18: Совместимость и стабильность эноблитузумаба в полипропиленовых шприцах объемом 20 мл**

Тестируемая концентрация	Временная точка	% Извлечения IgG <sup>a</sup>	Э-ВЭЖХ		
			% мономера <sup>b</sup>	% ВМС <sup>c</sup>	% НМС <sup>d</sup>
0,0450 мг/мл	Контроль	104,0	99,1	0,9	0,1
	0 ч	97,2	99,0	0,9	0,1
		99,6	98,9	1,0	0,1
	4 ч	103,0	98,9	0,9	0,2
		97,2	98,7	1,2	0,1
	8 ч	111,3	99,0	1,0	0,1
		110,5	99,1	0,8	0,0
	24 ч	111,1	99,0	1,0	0,0
		113,5	99,2	0,7	0,0
	5,59 мг/мл	Контроль	98,9	98,6	1,4
0 ч		100,4	99,0	1,1	0,0
		100,4	98,6	1,3	0,1
4 ч		101,6	98,7	1,3	0,0
		101,8	98,5	1,5	0,0
8 ч		101,8	98,6	1,4	0,1
		102,2	98,6	1,4	0,0
24 ч		102,4	98,9	1,1	0,1
		102,0	98,3	1,7	0,1

**Таблица 19: Совместимость и стабильность эноблитузумаба в удлинительных наборах для в/в введения малого диаметра**

Тестируемая концентрация	Временная точка	% Извлечения IgG <sup>a</sup>	Э-ВЭЖХ		
			% мономера <sup>b</sup>	% ВМС <sup>c</sup>	% НМС <sup>d</sup>
0,0450 мг/мл	Контроль	106,2	98,7	1,2	0,1
		105,8	99,0	1,0	0,1
	Трубки после в/в введения	103,6	99,2	0,8	0,0
		102,5	99,3	0,7	0,0
5,59 мг/мл	Контроль	100,4	99,0	0,8	0,0
		100,0	98,7	1,3	0,1
	Трубки после в/в введения	101,6	98,6	1,5	0,0
		101,4	98,8	1,2	0,0

Сноски, используемые в **Таблице 18** и **Таблице 19**:

- a Процент (%) извлечения IgG рассчитывают как измеренную концентрацию IgG тестируемого изделия, деленную на соответствующее референсное значение. Референсным значением для контрольного образца была теоретическая тестируемая концентрация. Референсное значение образцов T=0, T=4, T=8 и T=24 часа или образцов из трубок после в/в введения представляло собой среднее измеренное значение для двух контрольных образцов.
- b Процент (%) мономера рассчитывают как площадь пика мономера по данным Э-ВЭЖХ, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) мономера для каждого тестируемого образца следует сравнивать с контрольными образцами с тем же уровнем дозы.
- c Процент (%) ВМС, высокомолекулярных соединений, включая димеры и более крупные формы, рассчитывают как сумму всех пиков по данным Э-ВЭЖХ с кажущейся молекулярной массой, превышающей массу мономера IgG, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) ВМС для каждого образца сравнивают с контрольными образцами с тем же уровнем дозы.

- d НМС - низкомолекулярные соединения; соединения с кажущейся молекулярной массой, которая меньше массы мономера IgG, включая фрагменты антител и неассоциированные тяжелые или легкие цепи. Процент (%) НМС рассчитывают как сумму всех пиков по данным Э-ВЭЖХ с кажущейся молекулярной массой, которая меньше массы мономера IgG, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) НМС для каждого образца сравнивают с контрольными образцами с тем же уровнем дозы.

### **2.3. Оценка совместимости использования композиции ЛП эноблитузумаба с полиолефиновыми пакетами для в/в введения и стандартными наборами для в/в введения**

**[00208]** Для оценки совместимости и стабильности композиции эноблитузумаба DP1 в полиолефиновых пакетах для в/в введения готовили пакеты для в/в введения объемом 50 мл и 250 мл с их соответствующими низкими и высокими концентрациями композиции эноблитузумаба DP1 (**Таблица 16А**), а затем инкубировали при 25°C.

#### **2.3.1. Дизайн исследования**

**[00209]** Композицию эноблитузумаба DP1 разводили с получением трех концентраций (0,027 мг/мл, 0,135 мг/мл и 5,59 мг/мл) в полиолефиновых пакетах для в/в введения, содержащих физиологический раствор (50 мл или 250 мл). Два тестовых пакета готовили для каждого размера и концентрации в отдельные дни (исследование 1 и исследование 2). Затем пакеты для в/в введения выдерживали при 25°C в течение 0, 4, 8 и 24 часов. Контрольные образцы готовили параллельно и выдерживали при 2-8°C в течение 0, 4, 8 и 24 часов. Для каждой временной точки образцы отбирали из каждого пакета для в/в введения для анализа.

**[00210]** Низкие концентрации, протестированные в пакетах для в/в введения, были основаны на расчетной низкой дозе 6,75 мг, что эквивалентно клиническому субъекту массой 45 кг, получающему уровень дозы 0,15 мг/кг. Соответствующие протестированные низкие концентрации составляли 0,0270 мг/мл в пакетах для в/в введения объемом 250 мл и 0,135 мг/мл в пакетах для в/в введения объемом 50 мл. Протестированная высокая концентрация основывалась на расчетной высокой дозе 1800 мг, эквивалентной субъекту массой 120 кг, получающему уровень дозы 15 мг/кг. Эту дозу тестировали в пакетах для в/в введения объемом 250 мл с получением конечной концентрации 5,59 мг/мл (72,0 мл 25 мг/мл лекарственного продукта, добавленного в пакет для в/в введения, содержащий 250 мл физиологического раствора). Эту концентрацию 5,59 мг/мл также тестировали в качестве крайней верхней концентрации в пакетах для в/в введения объемом 50 мл.

[00211] Моделирование инфузии через стандартные наборы трубок для в/в введения было достигнуто путем присоединения наборов трубок к пакетам для в/в введения после завершения 4-6-часовой инкубации разведенной композиции ЛП эноблитузумаба в пакете для в/в введения. Контрольный образец (5 мл) извлекали непосредственно из пакета для в/в введения в начале моделирования инфузии, а оставшийся инфузионный раствор оставляли проходить через наборы трубок в течение приблизительно 120 минут. Содержимое одного пакета для в/в введения собирали в один контейнер для образцов и анализировали. Каждую из трех тестируемых концентраций тестировали дважды, используя наборы для в/в введения как без фильтров, так и с фильтрами (стерильный, апиrogenный, связывающий незначительное количество белка полиэфирсульфоновый (PES) встроенный фильтр с размером пор 0,2 мкм) в отдельные дни (исследование 1 и исследование 2).

### 2.3.2. Результаты

[00212] Результаты этих исследований демонстрируют отсутствие значительных изменений в извлечении белка (концентрация IgG), а также внешнего вида и распределения по размерам (Э-ВЭЖХ) до 24 часов инкубации в полиолефиновых пакетах для в/в введения в физиологическом растворе или при прохождении через стандартные удлинительные наборы для в/в введения для всех тестируемых групп. Извлечение эноблитузумаба после инкубации до 24 часов в пакетах для в/в введения или после прохождения через удлинительные наборы для в/в введения (без фильтра или с фильтром; за 120 минут) составляло  $\geq 85,9\%$  и  $\geq 95,2\%$ , соответственно, без значительного изменения относительного количества мономера IgG (% мономера), агрегатов (% ВМС) или относительного количества фрагментов, усеченных форм антитела и свободных легких или тяжелых цепей (% НМС).

[00213] Типичные результаты исследований совместимости использования с физиологическим раствором в качестве смеси для введения с помощью полиолефиновых пакетов для в/в введения и стандартных удлинительных наборов для в/в введения показаны в **Таблицах 20-22**. В каждой из указанных временных точек (0, 4, 8 и 24 часа) образцы извлекали из пакета для в/в введения для анализа. В каждом исследовании (исследование 1 и исследование 2) готовили один пакет при каждой тестируемой концентрации, из которого отбирали образцы для T=0, 4, 8 и 24 часа. Каждый образец использовали только для одной временной точки и анализировали на концентрацию белка (% извлечения IgG) и структурную целостность (с помощью Э-ВЭЖХ).

**Таблица 20: Совместимость и стабильность эноблитузумаба в полиолефиновых пакетах для в/в введения объемом 50 мл**

Тестируемая концентрация	Временная точка	% Извлечения IgG <sup>a</sup>	Э-ВЭЖХ		
			% мономера <sup>b</sup>	% ВМС <sup>c</sup>	% НМС <sup>d</sup>
0,135 мг/мл, Исследование 1	Контроль	103,7	99,1	0,9	0,0
	0 ч	97,9	99,2	0,9	0,0
	4 ч	97,1	99,3	0,7	0,0
	8 ч	95,0	99,3	0,8	0,0
	24 ч	95,0	99,4	0,7	0,0
0,135 мг/мл, Исследование 2	Контроль	102,2	99,0	0,9	0,0
	0 ч	97,1	99,0	0,9	0,0
	4 ч	96,4	99,3	0,6	0,0
	8 ч	95,7	99,3	0,7	0,0
	24 ч	94,2	99,2	0,8	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 1	Контроль	101,1	99,0	1,0	0,0
	0 ч	98,9	98,8	1,3	0,0
	4 ч	99,3	98,8	1,3	0,0
	8 ч	99,3	98,6	1,3	0,0
	24 ч	100,7	98,6	1,4	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 2	Контроль	101,6	98,7	1,3	0,0
	0 ч	98,6	98,7	1,3	0,0
	4 ч	98,4	98,6	1,4	0,0
	8 ч	97,9	98,9	1,2	0,0
	24 ч	98,4	98,7	1,3	0,0

**Таблица 21: Совместимость и стабильность эноблитузумаба в полиолефиновых пакетах для в/в введения объемом 250 мл**

Тестируемая концентрация	Временная точка	% Извлечения IgG <sup>a</sup>	Э-ВЭЖХ		
			% мономера <sup>b</sup>	% ВМС <sup>c</sup>	% НМС <sup>d</sup>
0,0270 мг/мл, Исследование 1	Контроль	92,2	99,4	0,6	0,0
	0 ч	106,0	99,3	0,7	0,0
	4 ч	103,2	99,3	0,6	0,0
	8 ч	97,6	99,4	0,7	0,0
	24 ч	95,6	99,4	0,7	0,0
0,0270 мг/мл, Исследование 2	Контроль	99,6	98,9	1,1	0,0
	0 ч	88,5	99,0	1,1	0,0
	4 ч	88,8	99,5	0,5	0,0
	8 ч	90,7	99,1	0,9	0,0
	24 ч	85,9	99,4	0,7	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 1	Контроль	101,1	99,0	1,0	0,0
	0 ч	98,9	98,8	1,3	0,0
	4 ч	99,8	98,8	1,3	0,0
	8 ч	99,1	98,7	1,3	0,0
	24 ч	101,2	98,8	1,2	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 2	Контроль	101,6	98,7	1,3	0,0
	0 ч	99,5	98,7	1,3	0,0
	4 ч	101,8	98,6	1,5	0,0
	8 ч	98,8	98,9	1,2	0,0
	24 ч	99,5	98,8	1,2	0,0

<b>Таблица 22: Совместимость и стабильность эноблитузумаба в стандартных наборах для в/в введения</b>					
<b>Тестируемая концентрация</b>	<b>Временная точка</b>	<b>% Извлечения IgG<sup>a</sup></b>	<b>Э-ВЭЖХ</b>		
			<b>% мономера<sup>b</sup></b>	<b>% ВМС<sup>c</sup></b>	<b>% НМС<sup>d</sup></b>
<b>Стандартные наборы для в/в введения без фильтра</b>					
0,0270 мг/мл, Исследование 1	Контроль	93,3	99,2	0,8	0,0
	Трубки после в/в введения	95,2	99,3	0,7	0,0
0,0270 мг/мл, Исследование 2	Контроль	88,9	99,4	0,5	0,0
	Трубки после в/в введения	97,1	99,0	0,9	0,0
0,135 мг/мл, Исследование 1	Контроль	100,7	99,2	0,8	0,0
	Трубки после в/в введения	100,0	99,2	0,8	0,0
0,135 мг/мл, Исследование 2	Контроль	98,5	99,2	0,9	0,0
	Трубки после в/в введения	100,8	99,0	0,9	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 1	Контроль	101,4	98,7	1,2	0,0
	Трубки после в/в введения	99,3	98,5	1,5	0,1
5,59 мг/мл, Контроль	Контроль	101,1	98,7	1,3	0,0



Исследование 2	ь				
	Трубки после в/в введения	99,1	98,5	1,5	0,0
<b>Стандартные наборы для в/в введения с фильтром (0,2 мкм)</b>					
0,0270 мг/мл, Исследование 1	Контроль	90,4	99,3	0,6	0,0
	Трубки после в/в введения	103,7	99,3	0,7	0,0
0,0270 мг/мл, Исследование 2	Контроль	87,0	99,3	0,7	0,0
	Трубки после в/в введения	102,1	99,3	0,7	0,0
0,135 мг/мл, Исследование 1	Контроль	100,7	99,2	0,8	0,0
	Трубки после в/в введения	98,5	99,2	0,8	0,0
0,135 мг/мл, Исследование 2	Контроль	99,3	99,1	0,9	0,0
	Трубки после в/в введения	99,3	99,2	0,9	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 1	Контроль	101,1	98,8	1,1	0,0
	Трубки после в/в введения	99,5	98,7	1,2	0,0
5,59 мг/мл, Исследование 2	Контроль	100,7	98,6	1,4	0,0
	Трубки	99,6	98,3	1,7	0,0

	после в/в введения				
--	--------------------	--	--	--	--

Сноски, используемые в **Таблицах 20-22**:

- a Процент (%) извлечения IgG рассчитывают как измеренную концентрацию IgG тестируемого изделия, деленную на соответствующее референсное значение. Референсным значением для контрольного образца была теоретическая тестируемая концентрация. Референсное значение образцов T=0, T=4, T=8 и T=24 часа или образцов из трубок после в/в введения представляло собой измеренное значение для контрольного образца из одного и того же исследования (1 или 2).
- b Процент (%) мономера рассчитывают как площадь пика мономера по данным Э-ВЭЖХ, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) мономера для каждого тестируемого образца следует сравнивать с контрольным образцом с тем же уровнем дозы.
- c Процент (%) ВМС, высокомолекулярных соединений, включая димеры и более крупные формы, рассчитывают как сумму всех пиков по данным Э-ВЭЖХ с кажущейся молекулярной массой, превышающей массу мономера IgG, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) агрегатов для каждого образца следует сравнивать с контрольным образцом с тем же уровнем дозы.
- d НМС - низкомолекулярные соединения; соединения с кажущейся молекулярной массой, которая меньше массы мономера IgG, включая фрагменты антитела и неассоциированные тяжелые или легкие цепи. Процент (%) НМС рассчитывают как сумму всех пиков по данным Э-ВЭЖХ с кажущейся молекулярной массой меньшей, чем масса мономера IgG, деленную на сумму всех пиков. Процент (%) НМС для каждого образца следует сравнивать с контрольным образцом с тем же уровнем дозы.

### **2.3.3. Выводы исследований совместимости композиции ЛП эноблитузумаба**

[00214] Было показано, что композиция эноблитузумаба DP1 совместима с физиологическими растворами в полипропиленовых шприцах объемом 20 мл при концентрациях в диапазоне 0,05-5,6 мг/мл и в полиолефиновых пакетах для в/в введения при концентрациях 0,03-5,6 мг/мл. Также было показано, что композиция ЛП эноблитузумаба совместима с удлинительными наборами для в/в введения малого диаметра и стандартными наборами для в/в введения. Результаты подтверждают время в/в введения раствора эноблитузумаба 120 минут и хранение препарата в пакете для в/в введения до 6 часов при комнатной температуре и 24 часа при 2-8°C. Кроме того,

результаты подтверждают использование 0,2 мкм встроенных PES-фильтров для внутривенной инфузии эноблитузумаба.

### **Пример 3**

#### **Долгосрочные и ускоренные исследования стабильности композиции эноблитузумаба DP1**

**[00215]** Выполняли долгосрочные и ускоренные исследования стабильности композиции эноблитузумаба DP1 в стеклянных флаконах объемом 10 мл или 20 мл, закрытых пробкой. Стабильность оценивали для композиции эноблитузумаба DP1, хранившейся в рекомендуемых условиях при 2-8°C до 48 месяцев и хранившейся в условиях ускоренного исследования при 23-27°C до 6 месяцев.

#### **3.1. Экспериментальный план**

**[00216]** Обобщенная информация о выполненных тестах и интервалах, обычно оцениваемых в условиях хранения при 2-8°C и 23-27°C, представлена в **Таблицах 23А** и **23В**, соответственно. Эти исследования выполняли на 17 различных сериях композиции эноблитузумаба DP1. Большинство исследований проводили с вертикальными флаконами и по меньшей мере одно исследование проводили с перевернутыми флаконами.

**Таблица 23А: Тестирование стабильности композиции эноблитузумаба DP1 в перевернутых флаконах при 2-8°C**

Описание теста	Интервал тестирования (месяцы)										
	0	3	6	9	12	18	24	30 <sup>c</sup>	33 <sup>c</sup>	36	48
Концентрация белка по A <sub>280</sub>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Активность на основании связывания B7-НЗ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Активность на основании связывания FcγRIIIa	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Э-ВЭЖХ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Электрофорез в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Стерильность	X	Н/З	Н/З	Н/З	X	Н/З	X	Н/З	X	X	X
ИО-ВЭЖХ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Внешний вид	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Осмоляльность	X	Н/З	X	Н/З	X	Н/З	X	X	X	X	X
Невидимые частицы	X	Н/З	X	Н/З	X	Н/З	X	X	X	X	X

<b>Таблица 23В: Тестирование стабильности композиции эноблитузумаба DP1 в вертикальных флаконах при 23-27°C</b>					
<b>Описание теста<sup>a</sup></b>	<b>Интервал тестирования (месяцы)</b>				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Концентрация белка по A <sub>280</sub>	X	X	X	X	X
Активность на основании связывания В7-НЗ	X	X	X	X	X
Активность на основании связывания FcγRIIIa	X	X	X	X	X
Э-ВЭЖХ	X	X	X	X	X
КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях	X	X	X	X	X
Электрофорез в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях	X	X	X	X	X
ИО-ВЭЖХ	X	X	X	X	X
Внешний вид	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
Осмоляльность	X	Н/З	Н/З	Н/З	X
Невидимые частицы	X	X	X	X	X

Сокращения, используемые в **Таблицах 23А-23В**: КЭ-ДСН = капиллярный электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия; Э-ВЭЖХ = эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография; SDS-PAGE= электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия; ИО-ВЭЖХ = ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография; Н/З = не запланировано (указывает, что анализ не требуется для этой временной точки).

### **3.2. Результаты**

[00217] Результаты всех тестов типичной серии композиции ЛП эноблитузумаба, хранившейся в течение 48 месяцев при 2-8°C и в течение 6 месяцев при 25°C, представлены в **Таблицах 24А-24В** и **Таблице 25**, соответственно. Дополнительные сведения об анализе активности, чистоты и стабильности белка (мономеры и кислотные и основные варианты) обобщенно представлены ниже.

**Таблица 24А: Данные по стабильности, композиция эноблитузумаба DP1 (2-8°C; перевернутый флакон)**

Тест		Время (месяцы)				
		0	3	6	9	12
Концентрация белка (мг/мл)		24,9	25,0	25,0	25,1	25,2
Активность, связывание В7-Н3 (%)		96	88	93	83	104
Активность, связывание FcγRIIIa (%)		115	99	106	104	110
Э-ВЭЖХ	% Мономера	97,7	97,6	97,5	97,3	97,3
	% ВМС	2,1	2,3	2,4	2,6	2,6
	% НМС	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях		97,8	98,6	98,0	97,9	98,5
Электрофорез в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях		98,2	98,6	98,5	97,1	98,3
ИО-ВЭЖХ	% МСР	21,6	26,1	25,8	29,9	28,0
	% AV	33,8	31,3	35,5	28,3	30,2
	% BV	44,6	42,6	38,7	41,8	41,8
Внешний вид, прозрачность		П	П	П	П	П
Внешний вид, цвет		Ж	БЖ	БЖ	БЖ	БЖ
Внешний вид, видимые частицы		FNP, CPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
pH		5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O)		300	Н/З	291	Н/З	305
Невидимые частицы	P <sub>≥2</sub> мкм	8182	Н/З	8160	Н/З	75708
	P <sub>≥10</sub> мкм	130	Н/З	134	Н/З	252
	P <sub>≥25</sub> мкм	3	Н/З	58	Н/З	2
Стерильность		Н/Р	Н/З	Н/З	Н/З	Н/Р

**Таблица 24В: Данные по стабильности, композиция эноблитузумаба DP1 (2-8°C; перевернутый флакон)**

Тест	Время (месяцы)					
	18	24	30	33	36	48

**Таблица 24В: Данные по стабильности, композиция эноблитузумаба DP1 (2-8°C; перевернутый флакон)**

Тест		Время (месяцы)					
		18	24	30	33	36	48
Концентрация белка (мг/мл)		25,1	25,5	25,1	25,0	25,0	25,1
Активность, связывание В7-НЗ (%)		103	89	89	95	94	113
Активность, связывание FcγRIIIa (%)		116	116	116	110	130	108
Э-ВЭЖХ	% Мономера	97,3	97,3	97,0	96,7	97,0	96,8
	% ВМС	2,5	2,5	2,8	2,9	2,7	2,9
	% НМС	0,2	0,2	0,2	0,5	0,2	0,3
КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях		98,0	99,1	98,1	98,4	98,0	97,0
Электрофорез в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях		98,0	98,5	97,2	95,0	97,3	95,9
ИО-ВЭЖХ	% МСР	28,7	30,1	29,8	30,0	29,9	25,6
	% AV	33,1	28,8	28,9	28,2	28,2	33,5
	% BV	38,2	41,1	41,3	41,7	41,8	40,9
Внешний вид, прозрачность		П	СО	П	П	СО	СО
Внешний вид, цвет		БЖ	БЖ	БЖ	БЖ	БЖ	L
Внешний вид, видимые частицы		FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
pH		5,2	5,2	5,2	Н/П	5,2	5,2
Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O)		Н/З	305	294	303	294	289
Невидимые частицы	P <sub>≥2</sub> мкм	Н/З	80925	150765	349455	138794	241511
	P <sub>≥10</sub> мкм	Н/З	1447	2378	4300	662	3458
	P <sub>≥25</sub> мкм	Н/З	35	6	23	1	5
Стерильность		Н/З	Н/Р	Н/Р	Н/Р	Н/П	Н/Р

**Таблица 25: Данные по стабильности, композиция эноблитузумаба DP1 (25 ± 2°C; вертикальный флакон)**

Тест		Время (месяцы)				
		0	1	3	5	6
Концентрация белка (мг/мл)		24,9	25,0	25,0	26,0	25,0
Активность, связывание В7-НЗ (%)		96	93	79	75	68
Активность, связывание FcγRIIIa (%)		115	105	93	93	106
Э-ВЭЖХ	% Мономера	97,7	97,4	97,1	96,8	96,8
	% ВМС	2,1	2,3	2,5	2,6	2,6
	% НМС	0,2	0,3	0,4	0,6	0,7
КЭ-ДСН в восстанавливающих условиях		97,8	97,7	98,3	97,5	98,5
Электрофорез в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях		98,2	98,6	97,8	98,7	98,6
ИО-ВЭЖХ	% МСР	21,6	25,8	23,7	19,6	17,6
	% AV	33,8	34,0	33,2	36,2	37,1
	% BV	44,6	40,2	43,1	44,2	45,2
Внешний вид, прозрачность		П	П	П	П	П
Внешний вид, цвет		Ж	Л	БЖ	БЖ	БЖ
Внешний вид, видимые частицы		FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, FPP
pH		5,2	5,2	5,2	5,2	5,3
Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O)		300	Н/З	Н/З	Н/З	297
Невидимые частицы	P <sub>≥2</sub> мкм	8182	Н/З	Н/З	Н/З	16020
	P <sub>≥10</sub> мкм	130	Н/З	Н/З	Н/З	138
	P <sub>≥25</sub> мкм	3	Н/З	Н/З	Н/З	5

Сокращения, используемые в **Таблицах 24А-24В** и **Таблице 25**: Моно = мономер, ВМС = высокомолекулярные соединения, НМС = низкомолекулярные соединения; МСР = главный пик заряда, AV = кислотные варианты, BV = основные варианты, СО = слегка опалесцирующий; БЖ = бледно-желтый; П = прозрачный; FNP = по существу не содержит видимых посторонних частиц; FPP = по существу не содержит видимых белковых частиц; CPP = содержит видимые белковые частицы; P = частицы; Н/З = не запланирован,



указывает на то, что тест не требуется для этой временной точки, Н/Д= недоступен из-за технической ошибки; Н/Р = нет роста.

**[00218]** Данные по стабильности для всех изученных серий композиции эноблитузумаба DP1 находились в приемлемых пределах в течение 36-48 месяцев в предполагаемых условиях долгосрочного хранения при 2-8°C, за исключением невидимых частиц. Содержание невидимых частиц ( $P \geq 2$  мкм и  $P \geq 10$  мкм) увеличилось в некоторых сериях, начиная приблизительно с 12 месяцев хранения при 2-8°C. Не наблюдали никаких дополнительных изменений, превышающих вариабельность аналитических методик, для других контролируемых параметров.

**[00219]** В ускоренном исследовании стабильности при хранении при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  все изученные серии находились в приемлемых пределах в течение 6 месяцев. Наблюдали незначительное уменьшение активности (связывание В7-Н3) и чистоты по данным Э-ВЭЖХ. Эти изменения активности и чистоты в условиях ускоренного исследования не являются неожиданными для белков, и результаты были вполне в приемлемых пределах. Гетерогенность по данным ИО-ВЭЖХ свидетельствовала об умеренном уменьшении мономерной чистоты и умеренном увеличении уровня кислотных вариантов в некоторых сериях, включая типичную серию. Кислотные варианты содержат в основном продукты дезамидирования. Не наблюдали каких-либо изменений, превышающих вариабельность аналитической методики, ни для одного из других контролируемых параметров в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении, что демонстрирует устойчивую стабильность композиции эноблитузумаба DP1.

### **3.3. Выводы о стабильности**

**[00220]** Приведенные выше анализы количественных данных из методов, указывающих на стабильность, для нескольких серий композиции эноблитузумаба DP1 подтверждают срок годности по меньшей мере 24 месяца при рекомендуемых условиях хранения 2-8°C. Типичные данные по стабильности, приведенные в **Таблицах 24А-24В** и **Таблице 25**, указывают, что все другие тесты, качественные и полуколичественные или неколичественные, также оставались в приемлемых пределах в течение по меньшей мере 24 месяцев и поддерживают срок годности по меньшей мере приблизительно 24 месяца, с верхним пределом от по меньшей мере приблизительно 36 до по меньшей мере приблизительно 48 месяцев.

#### **Пример 4**

#### **Исследования стабильности фармацевтической композиции, содержащей высокие концентрации эноблитузумаба**

[00221] Готовили стабильные фармацевтические композиции без антиоксидантов, содержащие высокие концентрации эноблитузумаба, в виде жидких композиций. Эноблитузумаб изготавливали в концентрациях 60 мг/мл (Ac60) или 120 мг/мл (Ac120) в 20 мМ ацетате натрия, 9% сахарозе и 0,01% PS80 при pH 4,8. Кроме того, эноблитузумаб изготавливали в концентрации 120 мг/мл (His120) в составе с 20 мМ гидрохлорида гистидина (гистидин-HCl), 9% сахарозы, 0,01% PS80 при pH 5,4 для изучения влияния гистидина на внешний вид при визуальной оценке и стабильность.

#### 4.1. Визуальная оценка внешнего вида

[00222] Влияние высоких концентраций эноблитузумаба, ацетатного и гистидин-HCl буферов и pH (4,8 и 5,4) оценивали визуально по внешнему виду смесей при 2-8°C и 25°C. Результаты этих исследований представлены в **Таблицах 26** и **27**. Качество продукта эноблитузумаба оценивали путем визуального осмотра и выявления невидимых частиц. Прозрачность была достигнута для 60 мг/мл эноблитузумаба (Ac60) и 120 мг/мл эноблитузумаба, изготовленного в ацетатном (Ac120) или гистидин-HCl (His120) буферах, после хранения при 2-8°C до 3 месяцев (**Таблица 26**). Составы с гистидином-HCl стали более опалесцирующими, чем ацетатные составы, после 1 месяца хранения при 25°C (**Таблица 27**). Визуальное наблюдение в этом исследовании показывает, что ацетатный буфер при более низком pH является лучшим жидким составом для эноблитузумаба.

**Таблица 26: Визуальная оценка внешнего вида составов с высокой дозой эноблитузумаба, хранившихся при 2-8°C**

Код состава и композиция	Концентрация эноблитузумаба (мг/мл)	T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
<b><u>Ac60</u></b> pH 4,8, 20 мМ ацетата, 9% сахарозы, 0,01% PS80	60	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP
<b><u>Ac120</u></b> pH 4,8, 20 мМ ацетата, 9% сахарозы, 0,01% PS80	120	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP
<b><u>His120</u></b> pH 5,4, 20 мМ гистидина-HCl, 9% сахарозы, 0,01% PS80	120	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP

**Таблица 27: Визуальная оценка внешнего вида составов с высокой дозой эноблитузумаба, хранившихся при 25°C**

Код состава и композиция	Концентрация эноблитузумаба (мг/мл)	T = 0	T = 1 месяц	T = 3 месяца
<b><u>Ac60</u></b> pH 4,8, 20 mM ацетата, 9% сахарозы, 0,01% PS80	60	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP
<b><u>Ac120</u></b> pH 4,8, 20 mM ацетата, 9% сахарозы, 0,01% PS80	120	П, КЖ, FPP	П, КЖ, FPP	П, КЖ, MPP
<b><u>His120</u></b> pH 5,4, 20 mM гистидина-HCl, 9% сахарозы, 0,01% PS80	120	П, КЖ, FPP	СО, КЖ, MPP	СО, КЖ, MPP

Сокращения, используемые в **Таблицах 26 и 27**: П = прозрачный; КЖ = коричнево-желтый; FPP = без видимых белковых частиц; MPP = может содержать белковые частицы.

#### 4.2. Краткосрочные исследования стабильности

[00223] Краткосрочные исследования стабильности проводили для мониторинга стабильности эноблитузумаба в составах с высокой концентрацией эноблитузумаба в нормальных условиях хранения (2-8°C), условиях ускоренного исследования стабильности при хранении (25°C) и стрессовых условиях (40 ± 2°C). Качество продукта эноблитузумаба оценивали с использованием % высокомолекулярных соединений (% ВМС) (Э-ВЭЖХ) и распределения вариантов, отличающихся зарядами (ИО-ВЭЖХ). Результаты исследования стабильности приведены в **Таблицах 28-33**. Анализ молекулярной массы образцов, хранившихся при 2-8°C (**Таблица 28**), показал, что % мономера уменьшился на ~0,6-0,9% за 3 месяца. Уменьшение на ~2,4-3,0% процентного содержания мономера наблюдали в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении при 25°C (**Таблица 29**). Больше снижение % мономера наблюдали при стрессовых условиях хранения при 40°C (**Таблица 30**). Различия в проценте мономера для образцов, хранившихся при 2-8°C, не были значительными для ацетатных составов 60 мг/мл и 120 мг/мл при pH 4,8, а также для гистидинового состава 120 мг/мл при pH 5,4, как показано с помощью ЭХ.

**Таблица 28: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при 2-8°C**

Код состава	T=0			1 месяц			3 месяца		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
Ac60	1,62	96,93	1,44	1,94	96,57	1,49	1,84	95,94	2,17
Ac120	1,8	96,63	1,23	2,15	96,37	1,44	2,17	96,02	1,81
His120	1,77	96,55	1,34	2,19	96,39	1,37	2,2	95,79	1,98

**Таблица 29: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при 25°C**

Код состава	T=0			1 месяц			3 месяца		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
Ac60	1,62	96,93	1,44	1,94	95,93	2,13	1,85	94,74	3,41
Ac120	1,8	96,63	1,23	2,44	95,41	2,11	2,63	93,69	3,69
His120	1,77	96,55	1,63	2,40	95,46	2,13	2,67	93,71	3,62

**Таблица 30: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом Э-ВЭЖХ при 40°C**

Код состава	T=0			2 недели			1 месяц		
	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L	% Н	% М	% L
Ac60	1,62	96,93	1,44	1,69	93,38	4,93	1,83	90,87	7,26
Ac120	1,8	96,63	1,23	2,18	93,18	4,64	2,2	90,85	6,33
His120	1,77	96,55	1,63	2,38	93,37	4,24	1,85	90,9	7,21

Сокращения, используемые в **Таблицах 28-30**: Н = высокомолекулярные соединения, М = мономер, L = низкомолекулярные соединения

**[00224]** Распределение вариантов, отличающихся зарядами, для каждого состава, хранившегося при 2-8°C, 25°C и 40°C, показано в **Таблицах 31, 32 и 33**, соответственно. В целом, изменения % главного пика заряда незначительны для нормальных условий хранения при 2-8°C. В условиях ускоренного исследования стабильности при хранении при 25°C, для концентрации 120 мг/мл, % главного пика заряда уменьшался приблизительно на 3,5%-4,5%. Более значительное уменьшение % главного пика заряда наблюдали в стрессовых условиях хранения при 40°C. Никаких четких тенденций не наблюдали для % кислотных вариантов (AV) и % основных вариантов (BV) в любых протестированных условиях (2-8°C, 25°C и 40°C).

**Таблица 31: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при 2-8°C**

Код состава	T=0			1 месяц			3 месяца		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25,79	27,03	47,18	26,48	26,19	47,34	26,44	25,72	47,84
Ac120	25,78	26,84	47,38	26,67	26,44	46,89	25,64	26,93	47,42
His120	25,08	26,76	48,17	26,66	26,55	46,78	26,77	26,91	46,32

**Таблица 32: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при 25°C**

Код состава	T=0			1 месяц			3 месяца		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25,79	27,03	47,18	26,55	25,26	48,19	25,32	22,11	52,58
Ac120	25,78	26,84	47,38	27,19	26,34	47,47	26,38	21,41	51,61
His120	25,08	26,76	48,17	27,2	25,05	47,75	25,57	22,92	48,51

**Таблица 33: Результаты краткосрочного исследования стабильности методом ИО-ВЭЖХ при 40°C**

Код состава	T=0			1 месяц			3 месяца		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25,79	27,03	47,18	26,29	20,21	53,5	26,29	20,21	53,5
Ac120	25,78	26,84	47,38	26,3	20,52	53,18	26,3	20,52	53,18
His120	25,08	26,76	48,17	25,84	20,83	53,33	25,84	20,83	53,33

Сокращения, используемые в **Таблицах 31-33**: AV = кислотные варианты; MCP = главный пик заряда; BV = основные варианты

**[00225]** Таким образом, краткосрочные исследования стабильности продемонстрировали, что эноблитузумаб стабилен в высоких концентрациях 60 мг/мл и 120 мг/мл при изготовлении в 20 мМ ацетатном буфере с 9% сахарозы и 0,1% PS80 при pH 4,8 без существенного изменения качества продукта как для распределения по молярной массе согласно Э-ВЭЖХ, так и для распределения вариантов, отличающихся зарядами, согласно

ИО-ВЭЖХ после 3 месяцев хранения в нормальных условиях хранения (2-8°C) и условиях ускоренного исследования стабильности при хранении (25°C).

### Пример 5

#### Материалы и методы

##### 5.1. Концентрация белка по $A_{280}$

[00226] Концентрацию белка эноблитузумаба определяли путем измерения поглощения образца в кювете с помощью УФ-спектрофотометра или системы SoloVPE (УФ-система с изменяющейся длиной пути SoloVPE от C Technologies, Inc.).

[00227] Для метода с использованием кюветы концентрацию белка рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Концентрация белка (в мг/мл)} = [(\text{скорректированная } A_{280})/\epsilon] \times DF$$

где  $\epsilon$  представляет собой, и DF представляет собой коэффициент разведения испытуемого препарата.

[00228] В системе SoloVPE применяется метод угловой спектроскопии, основанный на законе Бера-Ламберта и наклоне, полученном на основании линейной регрессии измерений поглощения при 280 нм, выполненных при нескольких длинах пути. Концентрацию белка рассчитывали с использованием следующего уравнения угловой спектроскопии:

$$\text{Концентрация белка (мг/мл)} = c = M/\epsilon$$

где  $c$  представляет собой концентрацию,  $M$  представляет собой наклон линии регрессии, и  $\epsilon$  представляет собой коэффициент экстинкции [ $1,43 \text{ (мг/мл)}^{-1}\text{см}^{-1}$ ], который рассчитывается на основании последовательности аминокислот эноблитузумаба.

##### 5.2. Невидимые частицы путем подсчета частиц в жидкости НИАС

[00229] Невидимые частицы в лекарственном продукте детектировали, измеряли размер и подсчитывали с использованием метода, описанного в Фарм. США <788> и Евр. фарм. 2.9.19. Применяется электронная система подсчета частиц взвеси с использованием датчика затемнения света. Частицы подсчитывали в трех диапазонах размера:  $\geq 2$  мкм (только информация о характеристиках),  $\geq 10$  мкм и  $\geq 25$  мкм с использованием электронной системы подсчета частиц взвеси с использованием датчика затемнения света (НИАС). Для анализа объединяли десять флаконов (10 мл/флакон) лекарственного продукта.

### **5.3. Внешний вид**

[00230] Внешний вид оценивали визуально в соответствии с Фарм. США<1>, Евр. фарм. 2.2.2 и Евр. фарм. 2.9.20 при видимом свете, соответствующем требованиям минимальной интенсивности, на белом и черном фоне. Аликвоты образцов оценивали в прозрачных стеклянных флаконах. Исследуемые характеристики включают цвет раствора и прозрачность раствора. Степень окраски определяли с использованием цветowych стандартов, сертифицированных согласно требованиям Евр. фарм. Степень прозрачности определяли с использованием референсных стандартов суспензии, сертифицированных согласно требованиям Евр. фарм.

### **5.4. pH-тестирование**

[00231] pH раствора измеряли потенциометрически с использованием откалиброванного pH-метра в соответствии с методами сборников [Фарм. США<791>, Евр. фарм. 2.2.3]. Перед тестированием образцов pH-метр калибровали по 3 точкам с использованием сертифицированных стандартов pH, начиная со стандартного буфера pH 7, затем переходили к стандартному буферу pH 4, а затем к pH 10. После калибровки выполняли проверку пригодности системы с использованием двух сертифицированных буферов для определения pH при pH 5 и pH 8.

### **5.5. Мономерная чистота по данным эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Э-ВЭЖХ)**

[00232] Эксклюзионную высокоэффективную жидкостную хроматографию (Э-ВЭЖХ) использовали для измерения чистоты продукта и для измерения примесей, в частности, агрегатов IgG. Анализ включает референсный стандарт эноблитузумаба в качестве контрольного образца для определения идентичности пика мономера IgG и пригодности системы. Образцы впрыскивали на колонку Э-ВЭЖХ и элюировали изократически буфером с фосфатом натрия/сульфатом натрия. Элюированные белки детектировали с использованием поглощения ультрафиолетового (УФ) света при 280 нм. Сообщаемым результатом была чистота продукта, рассчитанная как процент площади пика мономера продукта (по сравнению со всеми пиками, за исключением пиков вспомогательных веществ). Также сообщали общий процент всех соединений с кажущейся молекулярной массой, превышающей массу мономера IgG (называемых высокомолекулярными соединениями или ВМС), процент димера (который является одним из потенциальных компонентов ВМС) и общий процент всех соединений с кажущейся молекулярной массой, которая меньше массы мономера IgG (называемых низкомолекулярными соединениями или НМС).

## 5.6. Гетерогенность заряда и идентичность по данным ИО-ВЭЖХ

**[00233]** Гетерогенность заряда и идентичность эноблитузумаба оценивали с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ИО-ВЭЖХ). Анализ включает референсный стандарт эноблитузумаба в качестве контрольного образца для определения идентичности и пригодности системы. Образцы впрыскивали на колонку Thermo WCX-10 или ее эквивалент и элюировали градиентом соли при постоянном рН. Элюированные белки детектируют с использованием поглощения ультрафиолетового (УФ) света при 280 нм. Сообщаемым результатом был % площади главного пика (процент всех детектированных пиков, за исключением пиков буфера/вспомогательных веществ), а также общий % площади всех кислотных вариантов (AV; или APG, группа кислотного пика: пики, элюируемые до главного пика) и общий % площади всех основных вариантов (BV; или BPG, группа основного пика: пики, элюируемые после главного пика).

## 5.7. Гетерогенность заряда и идентичность по данным cIEF

**[00234]** В качестве альтернативы, гетерогенность заряда и идентичность эноблитузумаба можно оценить с помощью капиллярной изоэлектрической фокусировки (cIEF). Например, cIEF можно выполнять с использованием системы iCE3 с автоматическим пробоотборником Alcott 720NV (ProteinSimple). Для такого анализа готовят референсный стандарт эноблитузумаба и образцы тестируемого изделия, содержащие амфолиты-носители и маркеры pI, и загружают в капиллярный картридж для анализа. Электролитические баки на каждом конце капилляра заполняют растворами анолита и католита. Прикладывают напряжение и фокусируют образцы в их pI. Камера регистрирует изображение поглощения ультрафиолетового света всей капиллярной колонки через частые регулярные промежутки времени (например, каждые 30 секунд), что позволяет отслеживать этап фокусировки в реальном времени. Полученное изображение профиля разделения регистрируют и анализируют с помощью программного обеспечения для анализа данных хроматографической системы. Электрофоретический профиль тестируемого изделия сравнивают с электрофоретическим профилем референсного стандарта. Сообщаемыми результатами анализа являются средний % площади главного пика заряда, средний % площади кислотных вариантов и средний % площади основных вариантов дублирующихся препаратов.

**[00235]** Для подтверждения идентичности, при необходимости, значение pI главного пика тестируемого изделия должно быть в пределах 0,5 единицы pI от pI главного пика референсного стандарта эноблитузумаба, и профиль тестируемого изделия должен



качественно совпадать с профилем референсного стандарта в пределах данного набора образцов.

#### **5.8. Чистота по данным КЭ-ДСН и ЛДН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях**

[00236] Капиллярный электрофорез с додецилсульфатом натрия (КЭ-ДСН) или капиллярный электрофорез с лаурилсульфатом натрия (КЭ-ЛДН) в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях предоставляет количественную информацию о чистоте продукта, а также качественную информацию о природе примесей, аддуктов и фрагментов продукта и ковалентно связанных соединений. Образцы для способа в восстанавливающих условиях денатурировали и восстанавливали путем нагревания в буфере для образцов с ДСН, содержащем восстановитель 2-меркаптоэтанол (βМЕ). Затем образцы подвергали электрофорезу с использованием системы капиллярного электрофореза Sciex PA800/PA800 Plus (ранее Beckman Coulter и AB Sciex). Тестируемое изделие и образцы референсного стандарта загружали на капиллярный картридж, и чистоту продукта определяли путем детектирования поглощения УФ-света (220 нм). Сообщаемый результат для тестируемого изделия был % чистоты, определяемый как сумма скорректированных по скорости относительных процентов площади пика, соответствующих тяжелой цепи и легкой цепи, зарегистрированный с точностью до 0,1%. Для способов в невосстанавливающих условиях образцы не восстанавливали, и анализ выполняли аналогично восстановленным образцам. % чистоты определяли как площадь под пиком интактной молекулы IgG, наблюдаемую на профиле.

#### **5.9. Чистота по данным электрофореза в ДСН-ПААГ в невосстанавливающих условиях**

[00237] Электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE) в невосстанавливающих условиях предоставляет количественную информацию о чистоте продукта, а также качественную информацию о природе примесей, аддуктов, фрагментов продукта и ковалентно связанных соединений. Образцы смешивали с буфером для образцов SDS-PAGE без восстанавливающего агента. Затем образцы подвергали электрофорезу с использованием градиентных полиакриламидных гелей. На гель для электрофореза загружали две концентрации образца: «низкую» нагрузку, используемую для количественного определения, и «высокую» нагрузку, используемую для качественного сравнения тестируемого изделия с референсным стандартом. Каждое тестируемое изделие анализировали отдельно на одном геле, и каждый гель также содержал референсный стандарт эноблитузумаба при низких и высоких нагрузках. После

завершения электрофореза гели окрашивали, используя окрашивание Кумасси синим, а затем обесцвечивали. Окрашенные гели сканировали и анализировали с помощью цифрового сканера и программного обеспечения для денситометрии. Рассчитывали процент площади каждой видимой полосы относительно общей площади всех видимых полос. Сообщаемым результатом была чистота продукта, определяемая как сумма процентов площади (в дорожках с «низкой» нагрузкой) всех полос, представляющих интактный мономерный IgG. Процент площади полосы рассчитывали относительно общей площади всех видимых полос.

#### **5.10. Активность по данным В7-Н3-связывающего ИФА**

**[00238]** Непрямой твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), который позволяет количественно определить активность связывания эноблитузумаба с В7-Н3, использовали для оценки активности. Рекомбинантный человеческий В7-Н3 наносили в виде покрытия на твердую фазу (96-луночные планшеты для анализа). Образцу эноблитузумаба давали связываться с иммобилизованным В7-Н3. Серию разведений тестируемого изделия и референсного стандарта эноблитузумаба тестировали таким образом, чтобы получить кривые зависимости ответа от дозы. Затем добавляли конъюгированное со щелочной фосфатазой (ЩФ) антитело к каппа-цепи человека и оставляли связываться с комплексом эноблитузумаба и В7-Н3. Количественное определение связанного ЩФ-конъюгированного антитела достигали путем добавления субстрата 4-метилумбеллиферилфосфата (4-MUP). Дефосфорилирование добавленного субстрата 4-MUP конъюгированным со ЩФ антителом дает высокофлуоресцентный стабильный продукт, 4-метилумбеллиферон, который измеряют с помощью флуоресцентного считывающего устройства для микропланшетов. Уровень сигнала флуоресценции был пропорционален количеству захваченного эноблитузумаба. Данные аппроксимировали с использованием четырехпараметрической модели для описания сигнала флуоресценции как функции концентрации эноблитузумаба. Сообщаемый результат, активность тестируемого изделия по отношению к референсному стандарту эноблитузумаба, рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Относительная активность} = 100\% \times \frac{\text{ЭК}_{50} \text{ референсного стандарта В7-Н3}}{\text{ЭК}_{50} \text{ тестируемого изделия}}$$

#### **5.11. Активность и идентичность по данным FcγRIIIa-связывающего ИФА**

**[00239]** Активность домена Fc оценивали с помощью непрямого конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), который позволяет количественно оценить активность связывания эноблитузумаба с рецептором Fcγ подтипа IIIa (FcγRIIIa),

также называемым CD16a. Количественную оценку связывания Fc тестируемого изделия эноблитузумаба с FcγRIIIa измеряли по его способности конкурировать со связыванием конкурентного образца эноблитузумаба, меченного биотином (эноблитузумаб-Bt). Для выполнения анализа твердую фазу (96-луночные планшеты для анализа) покрывали растворимым рекомбинантным человеческим FcγRIIIa. Серии разведений тестируемого изделия эноблитузумаба при постоянной концентрации эноблитузумаб-Bt позволяли связаться с иммобилизованным FcγRIIIa. Серию разведений тестируемого изделия и референсного стандарта эноблитузумаба анализировали таким образом на одном и том же планшете для анализа, чтобы получить кривые зависимости ответа от дозы как для тестируемого изделия, так и для референсного стандарта. Детектирование связанного эноблитузумаб-Bt осуществляли путем добавления щелочной фосфатазы, конъюгированной со стрептавидином (стрептавидин-ЩФ), а затем колориметрического субстрата ЩФ. Интенсивность (поглощение) цветового сигнала измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов. Уровень цветового сигнала был пропорционален количеству связанного эноблитузумаб-Bt. Данные аппроксимировали с использованием четырехпараметрической модели для описания сигнала поглощения как функции концентрации эноблитузумаба. Сообщаемый результат, активность тестируемого изделия по отношению к референсному стандарту эноблитузумаба, рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Относительная активность} = 100\% \times \frac{\text{ЭК}_{50} \text{ референсного стандарта эноблитузумаба}}{\text{ЭК}_{50} \text{ тестируемого изделия}}$$

### **5.12. Осмоляльность**

[00240] Осмоляльность измеряли с помощью осмометра, измеряющего понижение температуры замерзания, с использованием методов, определенных в сборниках [Фарм. США<785>, Евр. фарм. 2.2.35]. NIST-отслеживаемые стандарты использовали для калибровки при каждом измерении. Пригодность системы определяли перед измерением тестируемых изделий путем измерения NIST-отслеживаемого стандарта.

### **5.13. Стерильность**

[00241] Стерильность тестировали с использованием методов, определенных в Фарм. США <71> и Евр. фарм. 2.6.1.

[00242] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы было конкретно и

отдельно указано, что каждая отдельная публикация или патентная заявка полностью включена посредством ссылки.

**[00243]** Настоящее изобретение не должно быть ограничено конкретными вариантами реализации, описанными в настоящей заявке. Многие модификации и вариации могут быть выполнены без отклонения от ее сущности и объема, как будет очевидно для специалистов в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и композиции в пределах объема настоящего изобретения, в дополнение к тем, которые перечислены в настоящей заявке, будут понятны специалистам в данной области техники из приведенных выше описаний. Предполагается, что такие модификации и вариации входят в объем настоящего изобретения и/или прилагаемой формулы изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными способами, соединениями или композициями, которые, безусловно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящей заявке, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
  - a) от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл эноблитузумаба;
  - b) ацетат;
  - c) сахарозу;
  - d) полисорбат-80 («PS80»); и
  - e) воду.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный ацетат присутствует в концентрации от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1 или 2, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ацетат натрия.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:
  - a) от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0; или
  - b) от приблизительно 8 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,6; или
  - c) от приблизительно 16 мМ до приблизительно 24 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,3 до приблизительно 5,3; или
  - d) от приблизительно 8 мМ до приблизительно 12 мМ ацетата, от приблизительно 72 мг/мл до приблизительно 108 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5; или
  - e) приблизительно 10 мМ ацетата, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5; или

- f) приблизительно 20 мМ ацетата, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,6 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанный эноблитузумаб имеет концентрацию от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 60 мг/мл.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,60 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,18 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,27 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,74 мг/мл.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанный эноблитузумаб имеет концентрацию от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5 или 10, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,4 мг/мл до приблизительно 0,65 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 1,2 мг/мл до приблизительно 1,8 мг/мл.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5 или 10-11, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,52 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 1,5 мг/мл.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что указанная концентрация сахарозы составляет приблизительно 90 мг/мл.
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанная концентрация PS80 составляет приблизительно 0,1 мг/мл.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5.
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7 или 12-15, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7 или 12-15, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,27 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 0,74 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.
19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, 9-14 или 16, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 120 мг/мл эноблитузумаба, приблизительно 0,52 мг/мл ледяной уксусной кислоты, приблизительно 1,5 мг/мл тригидрата ацетата натрия, приблизительно 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит антиоксиданта.
21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 24 месяца при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 200 до приблизительно 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 360 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту указанного эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C.
28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту указанного эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности указанного эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при 25°C.
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности указанного эноблитузумаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что указанная вода представляет собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду.
32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что указанная композиция является стерильной.
33. Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-32.



34. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 10 мМ ацетата натрия;
- c) приблизительно 900 мг сахарозы;
- d) приблизительно 1 мг PS80; и
- e) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,5.

35. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты
- c) приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия;
- d) приблизительно 900 мг сахарозы;
- e) приблизительно 1 мг PS80; и
- f) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.

36. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 250 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты
- c) приблизительно 7,4 мг тригидрата ацетата натрия;
- d) приблизительно 900 мг сахарозы;
- e) приблизительно 1 мг PS80; и
- f) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

37. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 1200 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 20 мМ ацетата натрия;

- c) приблизительно 900 мг сахарозы;
- d) приблизительно 1 мг PS80; и
- e) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

38. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 1200 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 5,2 мг ледяной уксусной кислоты
- c) приблизительно 15 мг тригидрата ацетата натрия;
- d) приблизительно 900 мг сахарозы;
- e) приблизительно 1 мг PS80; и
- f) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,4 до приблизительно 5,2.

39. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 10 мМ;
- c) приблизительно 1530 мг сахарозы;
- d) приблизительно 1,7 мг PS80; и
- e) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

40. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит:

- a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба;
- b) приблизительно 3,06 мг ледяной уксусной кислоты
- c) приблизительно 16,15 мг тригидрата ацетата натрия;
- d) приблизительно 1530 мг сахарозы;
- e) приблизительно 1,7 мг PS80; и
- f) воду; и

при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,5.

41. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 17 мл, причем указанный объем содержит:
- a) приблизительно 425 мг эноблитузумаба;
  - b) приблизительно 4,59 мг ледяной уксусной кислоты
  - c) приблизительно 12,58 мг тригидрата ацетата натрия;
  - d) приблизительно 1530 мг сахарозы;
  - e) приблизительно 1,7 мг PS80; и
  - f) воду; и
- при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.
42. Запечатанная упаковка, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-32 или контейнер по любому из пп. 33-41.
43. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-32, контейнер по любому из пп. 33-41 или запечатанную упаковку по п. 42 и необязательно дополнительно содержащий инструкции по введению указанной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
44. Запечатанная упаковка, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-32 или контейнер по любому из пп. 33-41, или набор по п. 43 и необязательно дополнительно содержащая инструкции по введению указанной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
45. Способ лечения рака, включающий введение эноблитузумаба субъекту, нуждающемуся в этом, с применением фармацевтической композиции по любому из пп. 1-32, контейнера по любому из пп. 33-41, запечатанной упаковки по любому из пп. 42 или 44 или набора по любому из пп. 43 или 44.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что указанный способ включает:
- a) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере, содержащем 0,9% хлорид натрия или D5W, с получением раствора для введения дозы;
  - b) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
  - c) присоединение указанного контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения указанному субъекту.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия.

48. Способ по п. 46, отличающийся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий D5W.
49. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-32 при получении лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.
50. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-32, контейнера по любому из пп. 33-41, запечатанной упаковки по любому из пп. 42 или 44 или набора по любому из пп. 43 или 44 для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.
51. Применение по любому из пп. 49 или 50, отличающееся тем, что указанное применение включает:
  - a) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере, содержащем 0,9% хлорид натрия или D5W, с получением раствора для введения дозы;
  - b) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
  - c) присоединение указанного контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения указанному субъекту.
52. Применение по п. 51, отличающееся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий 0,9% хлорид натрия.
53. Применение по п. 51, отличающееся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения или шприц, содержащий D5W.
54. Способ по любому из пп. 45-48 или применение по любому из пп. 49-53, отличающиеся тем, что указанный раствор для введения дозы поддерживает мономерную чистоту указанного эноблитузумаба в течение приблизительно 6 часов при приблизительно 25°C или в течение приблизительно 24 часов при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
55. Способ по любому из пп. 45-48 или 54 или применение по любому из пп. 49-54, отличающиеся тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут.
56. Способ по любому из пп. 45-48 или 54 или применение по любому из пп. 49-54, отличающиеся тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут.
57. Способ по любому из пп. 45-48 или 54 или применение по любому из пп. 49-54, отличающиеся тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 120 минут.

58. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-57 или применение по любому из пп. 49-57, отличающиеся тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг.
59. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-58 или применение по любому из пп. 49-58, отличающиеся тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 15 мг/кг.
60. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-59 или применение по любому из пп. 49-59, отличающиеся тем, что указанное введение указанного раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 3 недели.
61. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-60 или применение по любому из пп. 49-60, отличающиеся тем, что указанный рак экспрессирует В7-НЗ.
62. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-61 или применение по любому из пп. 49-61, отличающиеся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из: рака надпочечника, СПИД-ассоциированного рака, альвеолярной саркомы мягких тканей, рака анального канала, плоскоклеточной карциномы анального канала (SCAC), рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного и спинного мозга, рака молочной железы, HER2<sup>+</sup> рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), опухоли каротидного тела, рака шейки матки, связанного с ВПЧ рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хромофобной почечно-клеточной карциномы, светлоклеточной карциномы, рака толстой кишки, колоректального рака, десмопластической мелко-круглоклеточной опухоли, эпендимомы, рака эндометрия, неселектированного рака эндометрия, рака эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рака эндометрия, рака эндометрия, положительного по мутации экзонуклеазного домена POLE, саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря, рака желчного протока, такого рака желчного протока как холангиокарцинома, рака желудка, рака желудочно-пищеводного соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиобластомы, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почки, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, липосаркомы/злокачественной липоматозной опухоли, рака печени,

такого рака печени как гепатоцеллюлярная карцинома (HCC), лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), неходжкинской лимфомы (NHL), рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), медуллобластомы, меланомы, увеальной меланомы, менингиомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, мезотелиального рака глотки, множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, нейроэндокринных опухолей, рака яичника, рака поджелудочной железы, папиллярного рака щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, педиатрического рака, опухоли оболочек периферических нервов, рака глотки, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, рака предстательной железы, метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC), задней увеальной меланомы, метастатического рака почек, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи, мелко-круглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет у детей, нейробластомы, рабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, плоскоклеточного рака, рака желудка, синовиальной саркомы, рака яичка, карциномы тимуса, тимомы, рака щитовидной железы, уротелиального рака и рака матки.

63. Способ по любому из пп. 61 или 62 или применение по любому из пп. 61 или 62, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой рак анального канала, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак желчного протока, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак GEJ, рак головы и шеи, рак печени, рак легкого, лимфому, рак яичника, рак предстательной железы, рак кожи и уротелиальный рак.
64. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак анального канала представляет собой SCAC.
65. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак легкого представляет собой НМРЛ.
66. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак молочной железы представляет собой TNBC.
67. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак кожи представляет собой меланому или карциному из клеток Меркеля.

68. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак головы и шеи представляет собой SCCHN.
69. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак предстательной железы представляет собой mCRPC.
70. Способ по любому из пп. 62 или 63 или применение по любому из пп. 62 или 63, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой уротелиальный рак.
71. Способ по любому из пп. 45-48 или 54-70 или применение по любому из пп. 49-70, отличающиеся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта-человека.