

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490094 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.07

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.22

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТИТЕЛА К PD-1 И ПРИМЕНЕНИЕ  
УКАЗАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ

(31) 63/220,006

(32) 2021.07.09

(33) US

(86) PCT/US2022/034493

(87) WO 2023/283049 2023.01.12

(71) Заявитель:

МАКРОДЖЕНИКС, ИНК. (US)

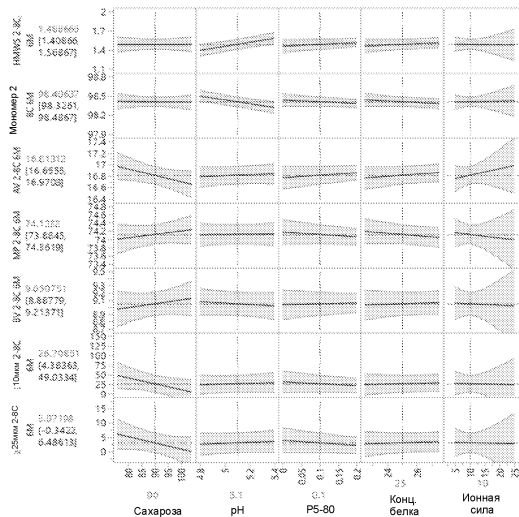
(72) Изобретатель:

Сампаткумар Кришнан, Чжоу Янь,  
Бёрк Стивен Джеймс (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к PD-1 человека ("hPD-1") ("ретифанлимаб") 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 ретифанлимаб, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего PD-L1.



202490094 A1

202490094 A1

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТИТЕЛА К PD-1 И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

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

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент США с серийным номером 63/220006 (поданной 9 июля 2021 года; находится на стадии рассмотрения), содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

[0002] Настоящая заявка включает один или более перечней последовательностей, соответствующих положениям §1.821 раздела 37 Свода федеральных нормативных актов США и след., которые раскрыты в настоящей заявке.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0003] Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к PD-1 человека («hPD-1») («ретифанлимаб») 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 ретифанлимаб, для лечения рака и, в некоторых аспектах, лечения рака, экспрессирующего PD-L1.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[0004] Белок запрограммированной гибели 1 («PD-1», также известный как «CD279») представляет собой белок контрольной точки иммунного ответа, который экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток, В-клеток и моноцитов. PD-1 опосредует ингибирование иммунной системы путем связывания с трансмембранными белковыми лигандами: лигандом белка запрограммированной гибели 1 («PD-L1», также известным как «B7-H1») и лигандом белка запрограммированной гибели 12 («PD-L2», также известным как «B7-DC»). В нормальных условиях белок контрольной точки иммунного ответа является действующей мишенью для ингибирования сверхактивации Т-клеток и, таким образом,

его функция заключается в предотвращении аутоиммунного повреждения. Однако когда его лиганд экспрессируется опухолевыми клетками, связывание с его лигандом предотвращает приближение клеток иммунной системы к опухоли и, таким образом, ослабляет способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Соответственно, экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках часто связана с неблагоприятным прогнозом. Роль взаимодействий лиганда PD-1 в ингибировании активации и пролиферации Т-клеток свидетельствует о том, что эти биомолекулы могут быть терапевтическими мишенями для лечения воспаления и рака. Таким образом, предложено применение антител к PD-1 и его лиганду, в частности, PD-L1, для лечения инфекций и опухолей и положительной модуляции адаптивного иммунного ответа. Описаны антитела, способные специфично связываться с PD-1 и PD-L1.

**[0005]** Однако остается неудовлетворенная потребность в разработке композиций антител для пациентов, у которых опухоли экспрессируют PD-L1, включая пациентов, у которых опухоли экспрессируют низкие уровни PD-L1, или у которых другие виды терапии против PD-1 оказались неэффективными. Настоящее изобретение непосредственно направлено на удовлетворение этой и других потребностей, описанных ниже.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0006]** Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к PD-1 человека («hPD-1») («ретифанлимаб») 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 ретифанлимаб, для лечения рака и, в некоторых вариантах реализации, лечения рака, экспрессирующего PD-L1, например, с помощью терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества ретифанлимаба.

**[0007]** Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая ретифанлимаб, ацетат, сахарозу, полисорбат 80 («PS80») и воду. Согласно определенным вариантам реализации

настоящего изобретения предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ацетат присутствует в концентрации от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который  
5 характеризуется тем, что ацетат содержит ацетат натрия, или тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту и ацетат натрия.

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

- 10 а) от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5; или
- 15 б) от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 20 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 6,5; или
- 20 в) от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или
- 25 д) от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7.

**[0009]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ретифанлимаб присутствует в концентрации от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100  
30 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ретифанлимаб присутствует в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен

вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что ретифанлимаб присутствует в концентрации приблизительно 25 мг/мл.

5 **[0010]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данной фармацевтической композиции, который характеризуется тем, что ацетат содержит  
ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до  
приблизительно 0,35 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от  
приблизительно 0,80 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл. Согласно настоящему  
изобретению также предложен вариант реализации фармацевтических композиций,  
который характеризуется тем, что ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в  
10 концентрации приблизительно 0,18 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации  
приблизительно 0,95 мг/мл.

**[0011]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных  
фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что сахара  
присутствует в концентрации от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100  
15 мг/мл. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации  
данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что сахара  
присутствует в концентрации приблизительно 90 мг/мл.

**[0012]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных  
фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что PS80 присутствует в  
20 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.

**[0013]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных  
25 фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная  
композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно  
настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных  
фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная  
композиция имеет рН приблизительно 5,1.

30 **[0014]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных  
фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная  
композиция содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 4,8 до приблизительно 5,4.

5 **[0015]** 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 приблизительно 24 месяца при  
10 приблизительно 2°C-8°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет срок годности приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что  
15 указанная композиция имеет срок годности приблизительно 48 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 приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

20 **[0016]** 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  
25 указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 225 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 250 до приблизительно 375 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант  
30 реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 340 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.

[0017] Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту ретифанлимаба 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2-8°C.

[0018] Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности ретифанлимаба 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2-8°C.

[0019] Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что вода представляет собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду.

[0020] Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанная фармацевтическая композиция является стерильной.

[0021] Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен контейнер, содержащий любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, причем данный контейнер содержит данные фармацевтические композиции в объеме приблизительно 10 мл, в объеме приблизительно 15 мл или в объеме приблизительно 20 мл.

[0022] Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных фармацевтических композиций, который характеризуется тем, что указанные фармацевтические композиции не содержат антиоксиданта.

**[0023]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данного контейнера, который характеризуется тем, что указанный объем данной фармацевтической композиции, составляющий приблизительно 10 мл, содержит: (a) приблизительно 250 мг ретифанлимаба; (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 данная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0024]** Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данного контейнера, который характеризуется тем, что указанный объем данной фармацевтической композиции, составляющий приблизительно 15 мл, содержит: (a) приблизительно 375 мг ретифанлимаба; (b) приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 1350 мг сахарозы; (e) приблизительно 1,5 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0025]** Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данного контейнера, который характеризуется тем, что указанный объем данной фармацевтической композиции, составляющий приблизительно 20 мл, содержит: (a) приблизительно 500 мг ретифанлимаба; (b) приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты; (c) приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия; (d) приблизительно 1800 мг сахарозы; (e) приблизительно 2 мг PS80; и (f) воду; и при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0026]** Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, или любой из контейнеров, раскрытых в настоящей заявке, и необязательно содержащий инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0027]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор, содержащий контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит:

- а) от приблизительно 21 мг/мл до приблизительно 29 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата



ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или

5        b) от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и  
10        воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или

      c) приблизительно 250 мг ретифанлимаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80, причем указанная  
15        композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; или

      d) приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80, причем  
20        указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; или

      e) приблизительно 500 мг ретифанлимаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80, причем указанная  
25        композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; и

необязательно содержащий инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0028]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных наборов, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит  
30        приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0029]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных наборов, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит приблизительно 250 мг ретифанлимаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80, причем указанная композиция имеет рН от 4,8 до 5,4. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных наборов, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0030]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации данных наборов, который характеризуется тем, что указанная композиция содержит приблизительно 500 мг ретифанлимаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0031]** Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена запечатанная упаковка, содержащая любую из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке, 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.

**[0032]** Согласно настоящему изобретению также 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, и наборов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из запечатанных наборов, раскрытых в настоящей заявке.

**[0033]** 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 данный способ включает:

а) разведение фармацевтической композиции в контейнере:

в 0,9% хлориде натрия, или

5 в 5% декстрозе в воде (D5W),

с получением раствора для введения дозы;

б) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и

с) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

10 **[0034]** Согласно настоящему изобретению также 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.

15 **[0035]** 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  
20 включает:

а) разведение фармацевтической композиции в контейнере:

в 0,9% хлориде натрия; или

в 5% декстрозе в воде (D5W),

с получением раствора для введения дозы;

25 б) переворачивание контейнера для перемешивания разведенного раствора; и

с) присоединение контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения субъекту.

**[0036]** Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации способов или вариантов применения согласно настоящему изобретению, который  
30 характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий 0,9% хлорид натрия. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации данных вариантов применения, который

характеризуется тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий D5W.

5 **[0037]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что в указанном растворе для введения дозы мономерная чистота ретифанлимаба поддерживается в течение приблизительно 6 часов при 25°C или в течение приблизительно 24 часов при приблизительно 2°C-8°C.

10 **[0038]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере 30 минут. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в  
15 настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере 60 минут.

**[0039]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанную  
20 фармацевтическую композицию разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 375 мг. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением фиксированной  
25 дозы приблизительно 500 мг.

**[0040]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что введение раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 2 недели или один раз каждые 3  
30 недели, или один раз каждые 4 недели.

**[0041]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения,

раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанный рак экспрессирует PD-L1.

**[0042]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, 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 или 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 ДНК-полимеразы  $\epsilon$  (POLE), саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря или рака желчного протока, такого рака желчного протока как холангиокарцинома, рака желудка, рака желудочно-пищеводного соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиомы, глиобластомы, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почек, почечно-клеточной карциномы (ПКК), светлоклеточной ПКК, папиллярной ПКК и хромофобной ПКК, 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, мезотелиомы, мезотелиального рака глотки, множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, нейроэндокринных опухолей, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярного рака щитовидной железы, опухоли парашитовидных 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, карциномы из клеток Меркеля, 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.

10 **[0043]** Согласно настоящему изобретению предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанный рак представляет собой рак анального канала, рак молочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак GEJ, рак головы и шеи, рак почек, рак печени, рак легких, лимфому, меланому, множественную миелому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак кожи, а также уротелиальный рак. Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанный рак представляет собой SCAC, HMPJ, рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия, рак эндометрия, положительный по мутации экзонуклеазного домена POLE, меланому, карциному из клеток Меркеля, SCCHN, mCRPC, ПКК, светлоклеточную ПКК или уротелиальный рак.

25 **[0044]** Согласно настоящему изобретению также предложен вариант реализации любого из способов, раскрытых в настоящей заявке, или любого из вариантов применения, раскрытых в настоящей заявке, который характеризуется тем, что указанный субъект представляет собой человека.

30 **[0045]** Приведенное выше краткое описание изобретения, а также нижеследующее описание чертежей и подробное описание являются иллюстративными и пояснительными. Они предназначены для предоставления дополнительных подробностей настоящего изобретения, но не должны быть истолкованы как ограничивающие. Другие задачи, преимущества и новые признаки будут легко понятны

специалистам в данной области техники из следующего подробного описания настоящего изобретения.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 [0046] На **Фигуре 1** показан прогностический профиль для составов, хранившихся при  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  в течение 6 месяцев ( $2-8^\circ\text{C}$ , 6 месяцев). Высокомолекулярные соединения (ВМС), мономер, кислотные варианты (AV), главный пик заряда (MP), основные варианты (BV), невидимые частицы ( $\geq 10$  мкм и  $\geq 25$  мкм) нанесены на график (строки) в зависимости от изменений концентрации сахарозы, pH, концентрации PS-80, концентрации ретифанлимаба и ионной силы (колонки).

### 10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0047] Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции для хранения и введения, содержащие антитело к PD-1 человека («hPD-1») («ретифанлимаб») и буферные агенты. Согласно настоящему изобретению также предложены контейнеры и наборы, содержащие данные фармацевтические  
15 композиции. Согласно настоящему изобретению также предложено применение данных фармацевтических композиций, контейнеров и наборов, содержащих ретифанлимаб, для лечения рака и, в некоторых вариантах реализации, лечения рака, экспрессирующего PD-L1, например, с помощью терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества ретифанлимаба.

20 [0048] Ретифанлимаб (также известный как MGA012 и INCMGA00012; регистрационный номер CAS 2079108-44-2) представляет собой гуманизованное, стабилизированное по шарниру моноклональное антитело IgG4к, которое распознает и связывается с PD-1 человека, экспрессируемым Т- и В-лимфоцитами. Ретифанлимаб содержит область Fc IgG4 человека, содержащую мутационную замену серина пролином в шарнирной области (S228P) для уменьшения или устранения  
25 нестабильности межцепочечного дисульфида шарнира, причем нумерация остатков в тяжелой цепи IgG соответствует индексу ЕС, описанному в Kabat (Kabat, *Sequences Of Proteins Of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 и 1991), и относится к нумерации ЕС антитела IgG4 человека. Аминокислотные  
30 последовательности тяжелой и легкой цепей ретифанлимаба представлены ниже (WHO Drug Information 2019, Proposed INN: List 121, 33(2)):326-327). CDR, определенные по Kabat, подчеркнуты.

[0049] Аминокислотная последовательность тяжелой цепи ретифанлимаба представляет собой (SEQ ID NO:1) (остатки CDR<sub>H</sub> показаны жирным шрифтом и подчеркнуты; константная область показана двойным подчеркиванием, мутация S228P показана жирным шрифтом и двойным подчеркиванием):

5 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT **SYWMNWVRQA** PGQGLEWIGY  
**IHPSDSETWL DQKFKDRVTI** TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH  
**YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA** **STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD**  
**YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVLOSSG** **LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY**  
10 **TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL**  
**MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR**  
**VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPSS IEKTISKAKG QPREPOVYTL**  
**PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGOPENNY KTPPVLDSD**  
**GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSV MHEA LHNHYTQKSL SLSLG**

15 [0050] Аминокислотная последовательность легкой цепи ретифанлимаба представляет собой (SEQ ID NO:2) (остатки CDR<sub>L</sub> показаны жирным шрифтом и подчеркнуты; константная область показана двойным подчеркиванием):

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC**RASESVD** **NYGMSFMNWF** QQKPGQPPKL  
20 LI**AASNOGS** GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY FC**QOSKEVPY**  
**TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV**  
**QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV**  
**THQGLSSPVT KSFNRGEC**

[0051] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат ретифанлимаб, буферные агенты и стабилизаторы и также упоминаются в настоящей заявке как «композиции ретифанлимаба».

[0052] В настоящей заявке термин «приблизительно» 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.

[0053] 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 варианты реализации, 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  
5 (например, «x или y» означает один или оба x или y).

**[0054]** 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  
10 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  
15 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  
20 (необязательно включая другие элементы).

**[0055]** В настоящей заявке «ацетат» относится к ацетатному компоненту фармацевтической композиции. Например, ацетатный компонент может состоять из уксусной кислоты, ацетатных солей и/или ацетатного буфера.

**[0056]** В настоящей заявке термин «водный» относится к водосодержащему раствору.

25 **[0057]** В настоящей заявке термин «стабильный» относится к ретифанлимабу, по существу сохраняющему свою физическую стабильность, химическую стабильность, фармацевтическую активность и/или свою биологическую активность при хранении.

**[0058]** Термин «срок годности» относится к периоду времени, в течение которого фармацевтические композиции могут храниться, в течение которого физическая  
30 стабильность, химическая стабильность, фармацевтическая активность и/или биологическая активность по существу сохраняется(ются).

**[0059]** 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, где 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, где 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.).

**[0060]** 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.

**[0061]** 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.

**[0062]** Определения, содержащиеся в тексте и включенные посредством ссылки, исключены в случаях их противоречия определениям согласно настоящему изобретению.

**[0063]** Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, которые по существу сохраняют физическую и химическую стабильность ретифанлимаба, 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 ретифанлимаба 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 ретифанлимаба. Срок годности фармацевтической композиции обычно выбирают на основании периода времени, в течение которого молекула является стабильной в данной композиции.

**[0064]** 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 или по

меньшей мере приблизительно 7, по меньшей мере приблизительно 8, по меньшей мере приблизительно 9, по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 11 или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев, по меньшей мере приблизительно 48 месяцев или по меньшей мере приблизительно 60 месяцев, во всех случаях при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному 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 приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации срок годности фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0065]** Одним из показателей физической и химической стабильности является мономерная чистота ретифанлимаба в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению. Мономерная чистота ретифанлимаба может быть определена путем оценки количества белка в данной композиции или растворе, имеющего ожидаемую молекулярную массу (мономерный ретифанлимаб), соединений с молекулярной массой, превышающей массу мономера (ВМС), и/или соединений с молекулярной массой, которая ниже массы мономера (НМС), любым подходящим способом. Таким образом, потеря мономерной чистоты может быть измерена путем определения потери белка ретифанлимаба, имеющего ожидаемую молекулярную массу (мономера), 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 ретифанлимаба 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 ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы составляет приблизительно 5% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы составляет менее приблизительно 4% в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы составляет приблизительно 3% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы составляет приблизительно 2% или менее в течение указанного периода времени. Согласно определенным вариантам реализации количество мономера, высокомолекулярных и/или низкомолекулярных соединений ретифанлимаба в композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению измеряют с помощью эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Э-ВЭЖХ). Согласно такому варианту 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.

[0066] Согласно другим вариантам реализации мономерная чистота ретифанлимаба 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, по меньшей мере приблизительно 60 месяцев или более приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации мономерная чистота ретифанлимаба 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 ретифанлимаба 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 ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации мономерная чистота ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

[0067] Другой мерой стабильности является стабильность профиля гетерогенности заряда ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе 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 ретифанлимаба согласно настоящему изобретению может содержать компоненты МСР, AV и BV, и изменения профиля гетерогенности могут быть измерены путем определения потери МСР и/или накопления AV и/или BV после указанного времени.

- 5 Согласно одному варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба 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
- 10 2% или менее, или приблизительно 1% или менее в течение указанного периода времени. Согласно одному варианту реализации повышение AV ретифанлимаба 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
- 15 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 другому варианту реализации повышение BV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для
- 20 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
- 25 времени. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации
- 30 уменьшение МСР ретифанлимаба 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 другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба 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
- повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему

изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение указанного периода времени. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба 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 другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба 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.

10 Согласно другому варианту реализации повышение BV ретифанлимаба 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 ретифанлимаба 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.

15 Согласно другому варианту реализации повышение BV ретифанлимаба 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 MCP, AV и BV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению измеряют с помощью капиллярной изоэлектрической фокусировки (сIEF).

**[0068]** Согласно другим вариантам реализации профиль гетерогенности ретифанлимаба 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 до приблизительно 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 24



месяцев при приблизительно 2°C-8°C, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев при приблизительно 2°C до приблизительно 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C до приблизительно 2-8°C, по меньшей мере приблизительно 48 месяцев, по меньшей мере приблизительно 60 месяцев или более

5 приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации профиль гетерогенности ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации профиль гетерогенности ретифанлимаба в фармацевтической композиции

10 согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 36 месяцев или более при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации профиль гетерогенности ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации профиль

15 гетерогенности ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению поддерживается в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0069]** Компоненты фармацевтических композиций (т.е. композиций ретифанлимаба) согласно настоящему изобретению могут быть поставлены смешанными в виде

20 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. Такой жидкий раствор может храниться при приблизительно 2°C-8°C в его исходных

25 контейнерах до готовности к введению, хотя такие жидкие растворы могут храниться при комнатной температуре (~25°C) в течение коротких периодов времени перед введением.

**[0070]** Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция ретифанлимаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем

30 инфузии, она может быть распределена, например, с помощью контейнера, пакета или инфузионного флакона, содержащего стерильный 0,9% хлорид натрия (например, физиологический раствор). Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция ретифанлимаба 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 ретифанлимаба могут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество ретифанлимаба.

5 **[0071]** Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция ретифанлимаба согласно настоящему изобретению должна быть введена путем инфузии, она может быть распределена с помощью контейнера, пакета или инфузионного флакона, содержащего стерильную 5% декстрозу в воде («D5W»). Согласно определенным вариантам реализации, в которых композиция ретифанлимаба  
10 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 ретифанлимаба могут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество ретифанлимаба.

15 **[0072]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ретифанлимаб, ацетат, сахарозу, PS80 и воду. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению не содержат антиоксиданта.

**[0073]** Ацетатный компонент может состоять из уксусной кислоты и ацетатной соли.  
20 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.

**[0074]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ретифанлимаб в концентрации от  
25 приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ретифанлимаб в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ретифанлимаб в  
30 концентрации от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ретифанлимаб в концентрации приблизительно 25 мг/мл. Также

предусмотрены концентрации между любыми из этих значений, например, приблизительно 15 мг/мл, приблизительно 18 мг/мл, приблизительно 30 мг/мл, приблизительно 40 мг/мл, приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 80 мг/мл и т. д.

**[0075]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 25 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 20 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 15 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 10 мМ ацетата. Также предусмотрены концентрации 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.

**[0076]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,05 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 0,1 мг/мл до приблизительно 0,3 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 еще одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,18 мг/мл. Также предусмотрены концентрации между любыми из этих значений, например, приблизительно 0,08 мг/мл, 0,15 мг/мл, 0,25 мг/мл и т. д.

**[0077]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,8 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 0,8 мг/мл до приблизительно 1,3 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 еще одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл. Также предусмотрены концентрации между любыми из этих значений, например, приблизительно 0,9 мг/мл, приблизительно 1,2 мг/мл, приблизительно 1,7 мг/мл и т. д.

**[0078]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 2,0 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 0,3 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,8 мг/мл до приблизительно 1,3 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 и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл. Согласно еще одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению

содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации приблизительно 0,18 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации приблизительно 0,95 мг/мл.

5 **[0079]** 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 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 80  
10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. Согласно еще одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит сахарозу в концентрации приблизительно 90 мг/мл. Также предусмотрены концентрации между любыми из этих значений, например, приблизительно 85 мг/мл, приблизительно 87 мг/мл, приблизительно 92 мг/мл и т. д.

15 **[0080]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл. Согласно  
20 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 0,15 мг/мл. Согласно другому варианту  
25 реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит PS80 в концентрации приблизительно 0,1 мг/мл. Также предусмотрены концентрации между любыми из этих значений, например, приблизительно 0,09 мг/мл, приблизительно 0,11 мг/мл, приблизительно 0,13 мг/мл и т. д.

30 **[0081]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно

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

**[0082]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 5 мМ до 10 приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 10 мг/мл 15 до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 20 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 20 приблизительно 6,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 9 мМ до 25 приблизительно 11 мМ ацетата, от 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, причем 25 указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно 30 настоящему изобретению содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 ретифанлимаба, от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, приблизительно 10 мМ ацетата, 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 ретифанлимаба, приблизительно 10 мМ ацетата, 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0083]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,80 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,3 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,80 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 6,5. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция

имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, приблизительно 10 мМ ацетата, 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0084]** Согласно одному варианту реализации приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 250 мг ретифанлимаба, 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 ретифанлимаба, 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 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0085]** Согласно другому варианту реализации приблизительно 15 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг



сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации приблизительно 15 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0086]** Согласно другому варианту реализации приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 500 мг ретифанлимаба, 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 ретифанлимаба, 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 4,8 до приблизительно 5,4.

**[0087]** 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 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 250 до приблизительно 375 мОсм/кг. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 250 до приблизительно 355 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 340 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.

**[0088]** 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.

**[0089]** 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение главного пика заряда (MCP) ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 3 месяцев при приблизительно 25°C.

**[0090]** 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или  
5 менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая  
10 композиция согласно настоящему изобретению поддерживает профиль гетерогенности заряда ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при  
15 приблизительно 25°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 20% или менее в течение приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C.

**[0091]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция  
20 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2-8°C. Согласно другому варианту  
25 реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет  
30 приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению или в растворе для введения дозы согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

25 **[0092]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту ретифанлимаба в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря

мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0093]** 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 ретифанлимаба в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной

чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению 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 ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 36 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0094]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению является стабильной в течение приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации



фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению поддерживает мономерную чистоту ретифанлимаба в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 4% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации потеря мономерной чистоты ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 3% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации уменьшение МСР ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 7% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 6% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно другому варианту реализации повышение AV ретифанлимаба в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 5% или менее в течение приблизительно 60 месяцев при приблизительно 2°C-8°C.

**[0096]** 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  
5 согласно настоящему изобретению содержит флакон (например, флакон с однократной дозой). Согласно другому варианту реализации данная фармацевтическая упаковка или набор согласно настоящему изобретению содержит более одного флакона. Согласно другому варианту реализации данные флаконы содержат приблизительно 10 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей  
10 приблизительно 250 мг ретифанлимаба, так, что концентрация ретифанлимаба составляет приблизительно 25 мг/мл на флакон. Согласно другому варианту реализации данные флаконы содержат приблизительно 15 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 375 мг ретифанлимаба, так, что концентрация ретифанлимаба составляет приблизительно 25  
15 мг/мл на флакон. Согласно другому варианту реализации данные флаконы содержат приблизительно 20 мл фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей приблизительно 500 мг ретифанлимаба, так, что концентрация ретифанлимаба составляет приблизительно 25 мг/мл на флакон. Следует понимать, что данные флаконы могут содержать переливаемый объем данной  
20 фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для обеспечения достаточного объема для извлечения 10 мл (250 мг), 15 мл (375 мг) и 20 мл (500 мг) ретифанлимаба для доставки дозы.

**[0097]** Кроме того, один или более других профилактических или терапевтических агентов, которые можно применять для лечения заболевания, также могут быть  
25 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,  
30 применения или продажи с целью введения человеку. Необязательно с таким контейнером (контейнерами) связана этикетка продукта, в которой описано(описаны) показание(я) и/или инструкции по приготовлению и введению раствора для введения дозы, содержащего композицию ретифанлимаба.

**[0098]** Согласно настоящему изобретению предложены наборы, которые содержат фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, которую можно применять в способах согласно настоящему изобретению. В таких наборах фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обычно упакована в герметично запечатанные контейнеры, такие как ампулы, флаконы, саше или другие подходящие контейнеры, например, на которых может быть указано количество содержащегося(ихся) в них компонента(ов). 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 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 ретифанлимаба 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 375 мг ретифанлимаба в объеме 15 мл. Согласно другому варианту реализации 20 мл контейнер содержит приблизительно 500 мг ретифанлимаба 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 имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции 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 согласно настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 48 месяцев при приблизительно 2°C-8°C. Согласно одному варианту реализации данные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют срок

годности по меньшей мере приблизительно 60 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 приблизительно 25°C. Согласно другим вариантам реализации данные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют срок годности по меньшей мере приблизительно 6 месяцев при приблизительно 25°C. Набор может дополнительно содержать один или более других профилактических и/или терапевтических агентов, 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.

**[0099]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5; и необязательно
- б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00100]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 20 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, при этом

указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5; и необязательно

б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

5 **[00101]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от 10 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; и необязательно

б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

15 **[00102]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, приблизительно 10 мМ ацетата, 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1. Согласно другому варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, приблизительно 10 мМ 20 ацетата, 90 мг/мл сахарозы, приблизительно 0,1 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от 4,8 до 5,4.

**[00103]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,80 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5; и необязательно
- 5
- б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
- 10

**[00104]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 0,3 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,80 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 6,5; и необязательно
- 15
- б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
- 20

**[00105]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; и необязательно
- б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00106]** Согласно одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению содержит:

- а) контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; и необязательно
- б) инструкции по введению фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00107]** Согласно одному варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 другому варианту реализации данный контейнер может содержать приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 4,8 до 5,4.

**[00108]** Вода в таких композициях, контейнерах и наборах согласно настоящему изобретению может представлять собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду и может представлять собой воду для инъекций, Фарм. США, или ее эквивалент.

5 **[00109]** Согласно одному варианту реализации фармацевтические наборы согласно настоящему изобретению могут содержать инструкцию по применению. Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению может содержать указания о том, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена в комбинации с дополнительным агентом, который  
10 может быть обеспечен в том же фармацевтическом наборе или в отдельном фармацевтическом наборе. 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  
15 может быть указано, что обеспеченный контейнер фармацевтической композиции содержит приблизительно 25 мг/мл (например, 250 мг/10 мл; 375 мг/15 мл; или 500 мг/20 мл) ретифанлимаба. В такой инструкции по применению может быть указано, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена в рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозе от приблизительно 3 мг/кг до  
20 приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг, или в фиксированной дозе приблизительно 375 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 750 мг. 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  
25 применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению может быть объединен любой набор такой информации (например, в ней может быть указано, что фармацевтическая композиция ретифанлимаба должна быть разведена в 0,9% хлориде натрия или D5W и введена в рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозе приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг, или в  
30 фиксированной дозе приблизительно 375 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 750 мг, 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 обеспеченной фармацевтической композиции, например, что она должна быть введена путем внутривенной (в/в) инфузии. Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению может содержать указания относительно продолжительности или времени такого введения, например, что обеспеченная фармацевтическая композиция должна быть введена путем внутривенной (в/в) инфузии в течение приблизительно 30 минут или в течение приблизительно 60 минут или в течение более длительных или более коротких периодов времени.

10 **[00110]** Согласно одному варианту реализации в инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что обеспеченную 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.

15 **[00111]** 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:

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

**[00112]** 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.

5 [00113] 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.

10 [00114] Согласно одному варианту реализации введение раствора для введения дозы осуществляют путем внутривенной (в/в) инфузии в течение периода от приблизительно 30 минут до приблизительно 120 минут, приблизительно 30 минут или приблизительно 60 минут.

15 [00115] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением рассчитанной на основании массы тела терапевтической дозы приблизительно 3 мг/кг ретифанлимаба 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 ретифанлимаба в растворе для введения дозы.

20 [00116] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 375 мг ретифанлимаба в растворе для введения дозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 500 мг ретифанлимаба в растворе для введения дозы. Согласно другому варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 750 мг ретифанлимаба в растворе для введения дозы.

25 [00117] Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов 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. Такой 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 ДНК-полимеразы ε (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 соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиомы, 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 (включая почечно-клеточные карциномы (ПКК), светлоклеточную ПКК, папиллярную ПКК и хромофобную ПКК), 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, мезотелиомы (включая мезотелиальный рак 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 (включая метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC)),

задней увеальной меланомы, метастатического рака почек, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи (включая карциному из клеток Меркеля), 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.

**[00118]** 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 молочной железы, рака шейки матки, хромофобной почечно-клеточной карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака GEJ, глиомы, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, метастатического рака почек, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, уротелиального рака и рака матки.

**[00119]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов 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.

**[00120]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака легких. Согласно другому варианту реализации рак легких представляет собой НМРЛ.

**[00121]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака эндометрия. Согласно другому варианту реализации рак эндометрия представляет собой рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия и/или рак эндометрия, положительный по мутации экзонуклеазного домена POLE.

**[00122]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано,

что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака кожи. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой карциному из клеток Меркеля.

5 **[00123]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов 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 SCCNH.

10 **[00124]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов 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.

15 **[00125]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака почек. Согласно другому варианту реализации рак почек представляет собой ПКК. Согласно другому варианту реализации рак почек представляет собой светлоклеточную ПКК.

20 **[00126]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения меланомы.

25 **[00127]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения уротелиального рака.

30 **[00128]** Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения плоскоклеточного рака.

[00129] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения глиомы.

5 [00130] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака шейки матки.

10 [00131] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака почек.

15 [00132] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения хромофобной почечно-клеточной карциномы.

[00133] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения метастатического рака почек.

20 [00134] Согласно одному варианту реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению указано, что данная фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения рака матки.

25 [00135] Прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов 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 может содержать указания о том, что фармацевтическая  
30 композиция должна быть введена для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой первичный рак.

**[00136]** Согласно некоторым вариантам реализации прилагаемая инструкция по применению фармацевтических наборов 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.

**[00137]** Согласно некоторым вариантам реализации в прилагаемой инструкции по применению фармацевтических наборов согласно настоящему изобретению может быть указано, что фармацевтическая композиция должна быть введена для лечения данного рака, экспрессирующего PD-L1. В инструкции по применению может быть также указано конкретное измерение и оценка экспрессии PD-L1, например, оценка пропорции опухоли (TPS)  $\geq 1\%$  или комбинированная положительная оценка (CPS)  $\geq 1$ . В инструкции по применению может быть также указано, что такую оценку экспрессии PD-L1 определяют с помощью теста, одобренного для применения регулирующим органом (например, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)). Такие тесты описаны, например, одобренные FDA тесты перечислены на веб-сайте FDA: [fda.gov/CompanionDiagnostics](http://fda.gov/CompanionDiagnostics), и включают, например, PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx, дополнительные тесты описаны *Cheung et al.*, (2019), «Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology: Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP)». *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27 (10):699-714.

**[00138]** 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 ретифанлимаба. 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.

5 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  
10 настоящей заявке взаимозаменяемо.

**[00139]** Способы введения фармацевтической композиции (т.е. композиции ретифанлимаба) согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, парентеральное введение (например, внутривенное). Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию (т.е. композицию ретифанлимаба) согласно  
15 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  
20 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. Такие раковые антигены включают, но не ограничиваются  
25 перечисленными, 5T4, B7-H3, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, ROR-1, TAG-72, VEGF-A и/или VEGFR2. Многочисленные антитела и антителоподобные молекулы, которые связываются с такими раковыми антигенами, описаны и включают, но не ограничиваются перечисленными, бевацизумаб, цетуксимаб, эноблитузумаб, флотетузумаб, маргетуксимаб, офатумумаб, панитумумаб,  
30 ритуксимаб, трастузумаб и другие.

**[00140]** Согласно одному варианту реализации количество фармацевтической композиции (т.е. композиции ретифанлимаба) согласно настоящему изобретению определяют с использованием дозы ретифанлимаба, рассчитанной на основании массы

тела. Термин «рассчитанная на основании массы тела доза» в контексте настоящей заявки относится к дискретному количеству ретифанлимаба, которое следует вводить на единицу массы тела пациента, например, миллиграммы ретифанлимаба на килограмм массы тела субъекта (мг/кг массы тела, в настоящей заявке сокращенно обозначается «мг/кг»). Рассчитанную дозу будут вводить 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.

10 **[00141]** Согласно определенным вариантам реализации ретифанлимаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в рассчитанной на основании массы тела дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Согласно определенным вариантам реализации ретифанлимаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. В отношении рассчитанных на  
15 основании массы тела доз термин «приблизительно» предназначен для обозначения диапазона, который составляет  $\pm 10\%$  от указанной дозы, таким образом, например, доза приблизительно 10 мг/кг будет составлять от 9 мг/кг до 11 мг/кг.

**[00142]** Согласно одному варианту реализации количество фармацевтической композиции (т.е. композиции ретифанлимаба) согласно настоящему изобретению определяют с использованием фиксированной дозы ретифанлимаба. Термин «фиксированная доза» в контексте настоящей заявки относится к дозе, которая не зависит от массы тела пациента, и включает физически дискретные единицы ретифанлимаба, которые являются подходящими в качестве единичной дозы для субъектов, подлежащих лечению; например, в которой каждая единица содержит  
25 предварительно определенное количество ретифанлимаба (например, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта) в сочетании с фармацевтическим носителем и, необязательно, в сочетании с дополнительным агентом. Может быть введена одна или несколько фиксированных доз.

**[00143]** Ретифанлимаб может быть введен в виде рассчитанной на основании массы тела дозы (например, мг/кг массы тела пациента) или в виде фиксированной дозы (например, 375 мг доза). Обычно дозы ретифанлимаба (и необязательно дополнительного фармацевтически активного агента) можно применять для обеспечения терапевтически эффективных количеств или профилактически



эффективных количеств ретифанлимаба субъекту. В настоящей заявке термин «доза» относится к определенному количеству лекарственного средства, принимаемому одновременно. Термин «дозировка» относится к введению определенного количества и частоте введения доз в течение определенного периода времени; таким образом, термин «дозировка» включает хронологические признаки, такие как периодичность.

**[00144]** В настоящей заявке «терапевтически эффективное количество» ретифанлимаба 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, кровь, периферические клетки или лимфатические жидкости), 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 ретифанлимаба 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» ретифанлимаба 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, наборов или способов согласно настоящему изобретению, например, может включать или может включать введение терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества ретифанлимаба субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00145]** Согласно определенным вариантам реализации ретифанлимаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в фиксированной дозе приблизительно 375 мг. Согласно определенным вариантам реализации ретифанлимаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в фиксированной дозе приблизительно 500 мг. Согласно определенным вариантам реализации ретифанлимаб вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в фиксированной дозе приблизительно 750 мг. В отношении фиксированных доз

термин «приблизительно » предназначен для обозначения диапазона, который составляет  $\pm 10\%$  от указанной дозы, таким образом, например, доза приблизительно 500 мг/кг будет составлять от 450 мг/кг до 550 мг/кг.

**[00146]** Доза фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению (т.е. доза композиции ретифанлимаба) может быть введена 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 52 недель или более приблизительно 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 соединения может включать однократное введение или может включать курс лечения.

**[00147]** «Режим дозирования» представляет собой введение дозировки, при котором пациенту вводят предварительно определенную дозу (или набор таких предварительно определенных доз) с предварительно определенной частотой (или серией таких частот) с предварительно определенной периодичностью (периодичностями). Один режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 1 мг/кг, вводимой 1 раз/2 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 3 мг/кг, вводимой 1 раз/2 недели или 1 раз/4

недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в дозе приблизительно 10 мг/кг, вводимой 1 раз/2 недели или 1 раз/4 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в фиксированной дозе приблизительно 375 мг, вводимой 1 раз/3 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в фиксированной дозе приблизительно 500 мг, вводимой 1 раз/4 недели. Другой режим дозирования согласно настоящему изобретению включает введение композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению в фиксированной дозе приблизительно 750 мг, вводимой 1 раз/4 недели.

**[00148]** В частности, предусмотрено, что в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение фармацевтической композиции 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 ретифанлимаба согласно настоящему изобретению можно вводить 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 ретифанлимаба согласно настоящему изобретению вводят путем в/в инфузии в соответствии с любым из режимов дозирования согласно настоящему изобретению на протяжении по меньшей мере приблизительно 1 месяца или более, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев или более, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или более или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или более приблизительно 12 месяцев. Продолжительность лечения составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или более или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или более приблизительно 12 месяцев, или до тех пор, пока не будет наблюдаться уменьшение или ремиссия заболевания, стабилизация заболевания или не поддающаяся коррекции токсичность. Согласно определенным вариантам реализации лечение продолжается в течение некоторого

времени после того, как наблюдается уменьшение или ремиссия заболевания или стабилизация 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.

5 [00149] Согласно определенным вариантам реализации способов согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию (т.е. композицию ретифанлимаба) 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. Согласно одному варианту реализации в/в инфузию вводят субъекту в течение периода от приблизительно 30 минут до приблизительно 120 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 90 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 60 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 60 минут или приблизительно 120 минут. Согласно определенным вариантам реализации в/в инфузию вводят субъекту в течение приблизительно 30 минут или приблизительно 60 минут. Согласно другим вариантам реализации в/в инфузию вводят субъекту в течение приблизительно 30 минут.

15 [00150] Раствор для введения дозы, который содержит фармацевтическую композицию (такую как композиция ретифанлимаба согласно настоящему изобретению), подходит для внутривенного введения, например, под действием силы тяжести или с использованием стационарного инфузионного насоса. Композицию ретифанлимаба согласно настоящему изобретению можно комбинировать с 0,9% хлоридом натрия или D5W для получения раствора для введения дозы ретифанлимаба. Согласно определенным вариантам реализации введение терапевтической дозировки осуществляют в течение по меньшей мере 30 минут или по меньшей мере 60 минут.

25 [00151] Согласно определенным вариантам реализации пациенту или субъекту вводят рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Согласно одному варианту реализации пациенту или субъекту вводят рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 3 мг/кг. Согласно другому варианту реализации пациенту или субъекту вводят рассчитанную на

основании массы тела дозу приблизительно 10 мг/кг. Согласно другому конкретному варианту реализации рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг вводят 1 раз/2 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 3 мг/кг вводят 1 раз/2 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 3 мг/кг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг вводят 1 раз/4 недели. Согласно другим вариантам реализации рассчитанную на основании массы тела дозу приблизительно 10 мг/кг вводят 1 раз/4 недели.

**[00152]** Согласно одному варианту реализации пациенту или субъекту вводят фиксированную дозу приблизительно 375 мг. Согласно одному варианту реализации пациенту или субъекту вводят фиксированную дозу приблизительно 500 мг. Согласно одному варианту реализации пациенту или субъекту вводят фиксированную дозу приблизительно 750 мг. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 375 мг вводят 1 раз/2 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 500 мг вводят 1 раз/2 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 750 мг вводят 1 раз/2 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 375 мг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 500 мг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 750 мг вводят 1 раз/3 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 375 мг вводят 1 раз/4 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 500 мг вводят 1 раз/4 недели. Согласно другим вариантам реализации фиксированную дозу приблизительно 750 мг вводят 1 раз/4 недели.

**[00153]** Согласно одному варианту реализации введение таких доз осуществляют 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 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 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 ретифанлимаба осуществляют путем непрерывной инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут. Согласно другому варианту реализации введение раствора для введения дозы ретифанлимаба осуществляют путем непрерывной инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут.

**[00154]** Для получения раствора для введения дозы фармацевтическую композицию (т.е. композицию ретифанлимаба 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 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 (PVC), пакет из полиолефинового сополимера (полипропилена и полиэтилена), пакет из PVC, содержащего ди-2-этилгексилфталат (DEHP), полиолефиновый пакет с полиамидным покрытием или пакет из этиленвинилацетата (EVA). 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 другому варианту реализации используют встроенный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Согласно другому варианту реализации фильтр представляет собой фильтр из поливинилиденфторида или ацетата целлюлозы. Согласно другому 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, который можно, например, осторожно перевернуть для перемешивания раствора для введения дозы.

**[00155]** Согласно одному варианту реализации приготовленный раствор для введения дозы немедленно используют. Согласно другому варианту реализации приготовленный

раствор для введения дозы хранят при приблизительно 25°C в течение приблизительно 6 часов или при приблизительно 2-8°C в течение приблизительно 24 часов. Согласно другому варианту реализации приготовленный раствор для введения дозы, который хранят при приблизительно 2-8°C в течение приблизительно 24 часов, хранят при комнатной температуре в течение 4-часового периода уравнивания перед введением.

**[00156]** Фармацевтические композиции, контейнеры и наборы согласно настоящему изобретению можно применять в способах лечения рака и, в некоторых вариантах реализации, для лечения рака, экспрессирующего PD-L1, например, в терапевтически эффективном количестве или профилактически эффективном количестве. Согласно некоторым 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 помощью фармацевтических композиций, контейнеров и 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 ДНК-полимеразы  $\epsilon$  (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 соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиомы, 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 (включая почечно-клеточные карциномы (ПКК), светлоклеточную ПКК, папиллярную ПКК и хромофобную ПКК), лейкоза (включая острый миелоидный лейкоз), липосаркомы/злокачественной  
5 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,  
10 мезотелиомы (включая мезотелиальный рак 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,  
15 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 (включая карциному из клеток Меркеля), мелко-  
20 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.

**[00157]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению должна применяться для лечения рака, выбранного  
25 из группы, состоящей из: рака анального канала, рака молочной железы, рака шейки матки, хромофобной почечно-клеточной карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака GEJ, глиомы, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, метастатического рака  
30 почек, рака кожи, уротелиального рака и рака матки.

**[00158]** Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака анального канала.



Согласно другому варианту реализации рак анального канала представляет собой SCAC.

5 [00159] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака легких. Согласно другому варианту реализации рак легких представляет собой НМРЛ.

10 [00160] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака эндометрия. Согласно другому варианту реализации рак эндометрия представляет собой рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия и/или рак эндометрия, положительный по мутации экзонуклеазного домена POLE.

[00161] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака кожи. Согласно другому варианту реализации рак кожи представляет собой карциному из клеток Меркеля.

15 [00162] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака головы и шеи. Согласно другому варианту реализации рак головы и шеи представляет собой SCCHN.

20 [00163] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака предстательной железы. Согласно другому варианту реализации рак предстательной железы представляет собой mCRPC.

25 [00164] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака почек. Согласно другому варианту реализации рак почек представляет собой ПКК. Согласно другому варианту реализации рак почек представляет собой светлоклеточную ПКК.

[00165] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения меланомы.

[00166] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения уротелиального рака.

30 [00167] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения плоскоклеточного рака.

[00168] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения глиомы.

[00169] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака шейки матки.

5 [00170] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака почек.

[00171] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения хромофобной почечно-клеточной карциномы.

10 [00172] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения метастатического рака почек.

[00173] Согласно одному варианту реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака матки.

15 [00174] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак представляет собой  
20 метастатический рак.

[00175] Согласно некоторым из таких вариантов реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют в качестве неoadъювантной терапии для лечения данного рака. Согласно некоторым из таких вариантов реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют в  
25 качестве адъювантной терапии для лечения данного рака. Согласно другим из таких вариантов реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют в качестве компонента комбинированной терапии для лечения данного рака.

[00176] Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для лечения данного рака, причем данный рак экспрессирует PD-L1. Описаны способы и тесты, одобренные  
30

регулирующими органами для идентификации рака, экспрессирующего PD-L1 (см., например, веб-сайт FDA: [fda.gov/CompanionDiagnostics](http://fda.gov/CompanionDiagnostics), и включают, например, PD-L1 ИНС 22C3 pharmDx, дополнительные тесты описаны *Cheung et al.*, (2019), «Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology: Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP)». *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27 (10):699-714).

## ПРИМЕРЫ

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

### Пример 1.

#### Разработка фармацевтической композиции, содержащей ретифанлимаб

[00178] Готовили стабильную фармацевтическую композицию без антиоксидантов,  
15 содержащую ретифанлимаб («композиция лекарственного продукта (ЛП) ретифанлимаба»), в виде жидкой композиции во флаконах. Как раскрыто в настоящей заявке, ретифанлимаб содержит PD-1-связывающий домен, содержащий тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Легкая цепь содержит  
20 переменный домен (VL<sub>PD-1</sub>), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 ретифанлимаба, и тяжелая цепь содержит переменный домен (VH<sub>PD-1</sub>), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 ретифанлимаба.

#### 1.1. Профиль целевого продукта иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба

25 [00179] Профиль целевого продукта иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба для флаконов вместимостью 250 мг, 375 мг и 500 мг приведен ниже в **Таблице 1**.

**Таблица 1: Профиль целевого продукта иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба (флаконы 250 мг, 375 мг и 500 мг)**

| <b>Характеристика продукта</b> | <b>Ожидаемый показатель</b>                    |
|--------------------------------|--|
| Лекарственная форма            | Инъекция: стерильный водный раствор            |
| Содержание белка на флакон     | $\geq 250$ мг, $\geq 375$ мг или $\geq 500$ мг |
| Доза                           | 250 мг, 375 мг или 500 мг                      |
| Концентрация белка             | $\geq 25$ мг/мл                                |
| Срок годности                  | $\geq 24$ месяцев при 2-8°C                    |
| Продукты разложения/примеси    | Ниже порога безопасности                       |
| Агрегаты                       | < 5%   |

## **1.2. Краткое описание разработки иллюстративной композиции лекарственного продукта (ЛП) ретифанлимаба**

**[00180]** Первоначально для определения влияния pH, вспомогательных веществ и поверхностно-активного вещества выбрали концентрацию белка 10 мг/мл.

5 Стабильность продукта ретифанлимаба оценивали при различных температурах хранения, стрессе при перемешивании при комнатной температуре и в условиях замораживания-оттаивания. После выбора оптимального буфера для состава стабильность продукта ретифанлимаба при 25 мг/мл оценивали при различных температурах хранения, стрессе при перемешивании при комнатной температуре и в  
10 условиях замораживания-оттаивания.

**[00181]** В этих исследованиях ретифанлимаб изготавливали без использования антиоксидантов (например, гистидина, метионина). Стабильность ретифанлимаба сравнивали между pH 5 (10 mM натрий-ацетатный буфер) и pH 6 (10 mM фосфатный буфер) в присутствии сахарозы, хлорида натрия и полисорбата 80 (PS80). Как описано  
15 ниже, ретифанлимаб осаждался и образовывал видимые частицы в натрий-фосфатном буфере при pH 6 даже в присутствии стабилизаторов. Обнаружили, что ретифанлимаб более стабилен в ацетатном буфере при pH 5 в различных стрессовых условиях и присутствие сахарозы дополнительно стабилизировало белок. Таким образом, в данном  
20 примере 10 mM натрий-ацетатный буфер (3 mM ледяной уксусной кислоты, 7 mM ацетата натрия) с pH 5 выбрали в качестве буфера для дальнейшей разработки состава.

**[00182]** Для достижения тоничности, подходящей для внутривенного (в/в) введения, неионный осмолит, сахарозу, оценивали отдельно и в комбинации с ионным осмолитом, хлоридом натрия, на предмет влияния на ретифанлимаб в этой

иллюстративной фармацевтической композиции. Добавление поверхностно-активного вещества, PS80, также оценивали, чтобы определить, улучшается ли стабильность. На основании результатов исследования 9% сахарозы, 0,01% полисорбата 80 в 10 мМ ацетате натрия (также называемом в настоящей заявке 10 мМ ацетатом) с pH 5 выбрали в качестве буфера для состава для дальнейшей оценки в этом примере. Исследования и результаты более подробно описаны ниже.

### 1.3. Оценка стабильности концентрации белка 10 мг/мл

#### 1.3.1. Исследование замораживания-оттаивания

[00183] Выполняли исследование замораживания/оттаивания для оценки влияния замораживания при  $-80^{\circ}\text{C}$  и оттаивания при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение пяти циклов на стабильность ретифанлимаба в четырех иллюстративных составах, прошедших скрининг. Образцы анализировали в начальных условиях и после 1, 3 и 5 циклов на внешний вид, невидимые частицы методом высокоточного подсчета частиц в жидкости («НИАС»), эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии («Э-ВЭЖХ») и капиллярного электрофореза с додецилсульфатом натрия в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях («КЭ-ДСН»). По внешнему виду растворы во всех условиях представляли собой прозрачный и бесцветный раствор без видимых частиц. Дополнительные результаты анализа обобщены в **Таблице 2**.

| <b>Таблица 2: Результаты исследования циклов замораживания-оттаивания для НИАС, Э-ВЭЖХ и КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях для 10 мг/мл раствора ретифанлимаба в 10 мМ ацетате, pH 5*</b> |  |                                |                                |  |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Тесты</b>  | <b>9% сахарозы</b>                       | <b>9% сахарозы, 0,01% PS80</b> | <b>50 мМ NaCl, 6% сахарозы</b> | <b>50 мМ NaCl, 6% сахарозы, 0,01% PS80</b> |
| <b>Размер частиц</b>  | <b>Кумулятивное количество частиц/мл</b> |                                |                                |  |
| Начальные условия   |  |                                |                                |  |
| $\geq 2$ мкм  | 16305                                    | 6238                           | 124760                         | 3105                                       |
| $\geq 5$ мкм  | 638                                      | 505                            | 10096                          | 267  |
| $\geq 10$ мкм   | 114                                      | 67                             | 1336                           | 57   |
| $\geq 25$ мкм   | 0  | 0                              | 0                              | 10   |
| <b>5 циклов</b>   |  |                                |                                |  |
| $\geq 2$ мкм  | 36152                                    | 2467                           | 49332                          | 129124                                     |
| $\geq 5$ мкм  | 16829                                    | 248                            | 4952                           | 1981                                       |
| $\geq 10$ мкм   | 10038                                    | 57                             | 1144                           | 105  |

|  |                                 |      |      |      |
|--|---------------------------------|------|------|------|
| ≥25 мкм  | 1552                            | 0    | 0    | 10   |
| <b>Э-ВЭЖХ</b>                                      | <b>% ВМС</b>                    |      |      |      |
| Начальные условия                                  | 2,3                             | 2,3  | 2,4  | 2,4  |
| Цикл 1   | 2,4                             | 2,3  | 2,4  | 2,4  |
| Цикл 3   | 2,5                             | 2,3  | 2,5  | 2,4  |
| Цикл 5   | 2,6                             | 2,3  | 2,5  | 2,2  |
| <b>КЭ-ДСН<br/>восстанавливающих<br/>условиях</b>   | <b>Главный пик, % (НС + LC)</b> |      |      |      |
| Начальные условия                                  | 96,7                            | 96,6 | 96,3 | 97,7 |
| Цикл 5   | 97,5                            | 96,7 | 97,5 | 97,1 |
| <b>КЭ-ДСН<br/>невосстанавливающих<br/>условиях</b> | <b>Главный пик (%)</b>          |      |      |      |
| Начальные условия                                  | 98,4                            | 98,3 | 98,0 | 97,3 |
| Цикл 5   | 97,6                            | 97,8 | 97,8 | 97,0 |

\* Сокращения, используемые в **Таблице 2**: ВМС = высокомолекулярные соединения; НС = тяжелая цепь; LC = легкая цепь.

5 **[00184]** Полученные результаты показывают, что значительно большее количество невидимых частиц образовывалось в отсутствие PS80 в условиях наличия только сахарозы после многократного замораживания-оттаивания и присутствие PS80 приводит к значительному уменьшению количества невидимых частиц. Однако в присутствии 50 мМ хлорида натрия с PS80 или без него наблюдали больше невидимых частиц в начальных условиях и после 5 циклов замораживания-оттаивания. После пяти циклов замораживания/оттаивания для любого из четырех составов не наблюдали

10 значительного изменения содержания ВМС или чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях. В исследовании замораживания/оттаивания состав с 9% сахарозы, 0,01% PS80, 10 мМ ацетата, pH 5 был наиболее стабильным из иллюстративных составов для ретифанлимаба.

### 1.3.2. Исследование с перемешиванием

15 **[00185]** Выполняли исследование с перемешиванием при 250 об./мин при 25°C в течение 5 дней для оценки стабильности во всех четырех иллюстративных составах во время скрининга. Образцы анализировали при T = 0 (без перемешивания), через 1, 3 и 5

дней с помощью НІАС, Э-ВЭЖХ, КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях. Результаты обобщены в **Таблице 3**.

| <b>Таблица 3: Результаты исследования с перемешиванием для НІАС, Э-ВЭЖХ и КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях для 10 мг/мл раствора ретифанлимаба в 10 мМ ацетате, pH 5*</b> |  |                                   |                                   |   |
|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Тесты</b>   | <b>9% сахарозы</b>                       | <b>9% сахарозы<br/>0,01% PS80</b> | <b>50 мМ NaCl<br/>6% сахарозы</b> | <b>50 мМ NaCl,<br/>6% сахарозы<br/>0,01% PS80</b> |
| <b>Размер частиц</b>   | <b>Кумулятивное количество частиц/мл</b> |                                   |                                   |   |
| <b>Начальные условия (без перемешивания)</b>   |  |                                   |                                   |   |
| ≥2 мкм   | 16305                                    | 6238                              | 124760                            | 3105  |
| ≥5 мкм   | 638                                      | 505                               | 10096                             | 267   |
| ≥10 мкм  | 114                                      | 67                                | 1336                              | 57  |
| ≥25 мкм  | 0  | 0                                 | 0                                 | 10  |
| <b>Перемешивание в течение 5 дней</b>  |  |                                   |                                   |   |
| ≥2 мкм   | 4286                                     | 4229                              | 84572                             | 2905  |
| ≥5 мкм   | 238                                      | 486                               | 9716                              | 248   |
| ≥10 мкм  | 0  | 124                               | 2476                              | 77  |
| ≥25 мкм  | 0  | 10                                | 192                               | 0   |
| <b>Э-ВЭЖХ</b>  | <b>% ВМС</b>                             |                                   |                                   |   |
| Начальные условия (без перемешивания)  | 2,3                                      | 2,3                               | 2,4                               | 2,4   |
| T = 1 день   | 2,2                                      | 2,2                               | 2,2                               | 2,2   |
| T = 3 дня  | 2,0                                      | 2,0                               | 2,2                               | 2,2   |
| T = 5 дней   | 2,0                                      | 2,0                               | 2,0                               | 2,1   |
| <b>КЭ в восстанавливающих условиях</b>   | <b>Главный пик (%) (НС+LC)</b>           |                                   |                                   |   |
| Начальные условия (без перемешивания)  | 96,7                                     | 96,6                              | 96,3                              | 97,7  |
| T = 5 дней   | 97,3                                     | 96,9                              | 97,1                              | 97,3  |
| <b>КЭ в невосстанавливающих условиях</b>   | <b>Главный пик (%)</b>                   |                                   |                                   |   |
| Начальные условия (без перемешивания)  | 98,4                                     | 98,3                              | 98,0                              | 97,3  |
| T = 5 дней   | 96,3                                     | 96,8                              | 98,5                              | 96,3  |

\* Сокращения, используемые в **Таблице 3**: ВМС = высокомолекулярные соединения; НС = тяжелая цепь; LC = легкая цепь.

**[00186]** Количество невидимых частиц было выше в присутствии только сахарозы (без PS80) по сравнению с присутствием сахарозы и PS80 в начальной временной точке.

5 Содержание невидимых частиц было значительно повышено в присутствии хлорида натрия и в отсутствие PS80. Присутствие PS80 в условиях с наличием солей уменьшало количество невидимых частиц, и уровни были сопоставимы с начальными условиями и после 5 дней перемешивания. После пяти дней перемешивания для любого из четырех составов не наблюдали значительного изменения содержания ВМС или чистоты согласно КЭ-ДСН в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях.

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

**[00187]** Ретифанлимаб в четырех иллюстративных ацетатных композициях при 10 мг/мл хранили в условиях ускоренного исследования при 25°C и в стрессовых условиях при 40°C в течение трех недель. Образцы анализировали в начальный момент времени, через 1, 2 и 3 недели на внешний вид и методом Э-ВЭЖХ для определения стабильности. Анализ внешнего вида показал, что все образцы представляли собой прозрачные и бесцветные растворы без видимых частиц во все моменты времени. Результаты Э-ВЭЖХ для ускоренного исследования и стрессовых условий приведены в **Таблице 4**.

**Таблица 4: Результаты Э-ВЭЖХ для 10 мг/мл раствора в 10 мМ ацетате при pH 5 в условиях ускоренного исследования и стрессовых условиях\***

| Тесты                 | 9% сахарозы | 9% сахарозы, 0,01% PS80 | 50 мМ NaCl, 6% сахарозы | 50 мМ NaCl, 6% сахарозы, 0,01% PS80 |
|-----------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Э-ВЭЖХ                | % ВМС       |                         |                         |                                     |
| Начальные условия     | 2,3         | 2,3                     | 2,4                     | 2,4                                 |
| T = 1 неделя при 25°C | 1,8         | 1,8                     | 1,8                     | 1,8                                 |
| T = 2 недели при 25°C | 1,6         | 1,6                     | 1,6                     | 1,7                                 |
| T = 3 недели при 25°C | 1,6         | 1,6                     | 1,6                     | 1,6                                 |
| T = 1 неделя при 40°C | 1,3         | 1,3                     | 1,5                     | 1,5                                 |
| T = 2 недели при 40°C | 1,4         | 1,5                     | 1,8                     | 1,8                                 |



**Таблица 4: Результаты Э-ВЭЖХ для 10 мг/мл раствора в 10 мМ ацетате при pH 5 в условиях ускоренного исследования и стрессовых условиях\***

| Тесты                 | 9% сахарозы | 9% сахарозы, 0,01% PS80 | 50 мМ NaCl, 6% сахарозы | 50 мМ NaCl, 6% сахарозы, 0,01% PS80 |
|-----------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Т = 3 недели при 40°C | 1,6         | 1,6                     | 2,0                     | 2,1                                 |

\* Сокращения, используемые в Таблице 4: Т = время; w = неделя; ВМС = высокомолекулярные соединения.

[00188] Результаты показывают, что все четыре ацетатные композиции были стабильными в течение 3 недель при 25°C, однако ВМС ретифанлимаба образовывались быстрее при хранении при 40°C в присутствии хлорида натрия по сравнению с составами без хлорида натрия. Эти результаты демонстрируют хороший профиль стабильности в стрессовых условиях в качестве дополнительного доказательства того, что состав с 9% сахарозы, 0,01% PS80 в 10 мМ ацетате, pH 5, является подходящим буфером для состава ретифанлимаба.

10 [00189] Ретифанлимаб в 10 мМ ацетата, 9% сахарозы и 0,01% PS80 оценивали в качестве подходящей композиции ЛПИ, и образцы, хранившиеся в условиях ускоренного исследования стабильности (25°C), оценивали, чтобы определить, наблюдается ли какое-либо изменение гетерогенности заряда после 1 месяца хранения. Результаты сIEF, показанные в Таблице 5, подтверждают приемлемый профиль стабильности вариантов, отличающихся зарядами.

**Таблица 5: Результаты сIEF для 10 мг/мл раствора в 10 мМ ацетате при pH 5 в условиях ускоренного исследования и стрессовых условиях\***

| Тесты сIEF           | 9% сахарозы, 0,01% PS80 |      |     |
|----------------------|-------------------------|------|-----|
|                      | %AV                     | %MCP | %BV |
| Начальные условия    | 24,0                    | 71,2 | 4,8 |
| Т = 1 месяц при 25°C | 24,6                    | 70,0 | 5,4 |

\* Сокращения, используемые в Таблице 5: Т = время; М = месяц; AV = кислотные заряженные варианты; MCP = главный пик заряда; BV = основные заряженные варианты

#### 1.4. Оценка стабильности при выбранной концентрации белка (25 мг/мл)

20 [00190] Концентрацию белка выбирали равной 25 мг/мл на основании клинического дозирования, запланированного для исследований с повышением дозы и исследований с применением МПД в расширенной когорте во время ранних клинических

исследований, а также удобства обращения с меньшим объемом с более высокой концентрацией белка и приспособления флакона меньшего размера на данную дозировку. Таким образом, стабильность иллюстративной композиции ЛП (10 мМ ацетата, рН 5, 9% сахарозы, 0,01% полисорбата 80, рН 5,1) оценивали при 25 мг/мл аналогично исследованиям 10 мг/мл. Выполненные исследования включали исследование замораживания/оттаивания (замораживание при -80°C и оттаивание при 25°C в течение пяти циклов; **Таблица 6**), исследование с перемешиванием (250 об./мин при 25°C в течение 5 дней; **Таблица 7**) и ускоренное исследование стабильности при хранении (условия ускоренного исследования стабильности при хранении при 25°C в течение 1 месяца; **Таблица 8**).

**Таблица 6: Результаты исследования замораживания-оттаивания для невидимых частиц, Э-ВЭЖХ, КЭ и сIEF при 25 мг/мл ретифанлимаба\***

| Исследование             | Количество невидимых частиц (количество/мл) |         |          |          | Э-ВЭЖХ |     | КЭ                          |                           | сIEF |      |     |
|--------------------------|---|---------|----------|----------|--------|-----|-----------------------------|---------------------------|------|------|-----|
|                          | Размер частиц                               |         |          |          | М      | ВМС | Невосстановливающие условия | Восстанавливающие условия | AV   | МСР  | BV  |
|                          | ≥ 2 мкм                                     | ≥ 5 мкм | ≥ 10 мкм | ≥ 25 мкм | %      |     | %                           | %                         | %    | %    | %   |
| <b>Начальные условия</b> | 339   | 25      | 11       | 2        | 98,8   | 1,1 | 97,2                        | 95,3                      | 23,4 | 71,7 | 4,9 |
| <b>З/О цикл 1</b>        | Н/Т   | Н/Т     | Н/Т      | Н/Т      | 98,6   | 1,3 | 97,5                        | 95,3                      | 23,2 | 72,0 | 4,8 |
| <b>З/О цикла 3</b>       | Н/Т   | Н/Т     | Н/Т      | Н/Т      | Н/Т    | Н/Т | 97,2                        | 94,4                      | 25,1 | 69,8 | 5,0 |
| <b>З/О циклов 5</b>      | 884   | 119     | 35       | 6        | 98,7   | 1,3 | 97,4                        | 94,9                      | 23,7 | 71,6 | 4,7 |

**Таблица 7: Результаты исследования с перемешиванием для невидимых частиц, Э-ВЭЖХ, КЭ и сIEF при 25 мг/мл ретифанлимаба\***

| Исследование                          | Количество невидимых частиц (количество/мл) |         |          |          | Э-ВЭЖХ |     | КЭ                          |                           | сIEF |      |     |
|---------------------------------------|---|---------|----------|----------|--------|-----|-----------------------------|---------------------------|------|------|-----|
|                                       | Размер частиц                               |         |          |          | М      | ВМС | Невосстанавливающие условия | Восстанавливающие условия | AV   | МСР  | BV  |
|                                       | ≥ 2 мкм                                     | ≥ 5 мкм | ≥ 10 мкм | ≥ 25 мкм | %      |     | %                           | %                         | %    | %    | %   |
| Начальные условия (без перемешивания) | 339   | 25      | 11       | 2        | 98,8   | 1,1 | 97,2                        | 95,3                      | 23,4 | 71,7 | 4,9 |
| Перемешивание T = 1 день              | Н/Т   | Н/Т     | Н/Т      | Н/Т      | 97,0   | 1,6 | 97,2                        | 95,0                      | 25,2 | 69,8 | 5,1 |
| Перемешивание T = 3 дня               | Н/Т   | Н/Т     | Н/Т      | Н/Т      | Н/Т    | Н/Т | 97,2                        | 95,8                      | 25,5 | 69,7 | 4,9 |
| Перемешивание T = 5 дней              | 202   | 36      | 18       | 4        | 98,4   | 1,6 | 97,2                        | 95,0                      | 24,1 | 70,5 | 5,3 |

**Таблица 8: Невидимые частицы, Э-ВЭЖХ, КЭ и сIEF при 25 мг/мл ретифанлимаба во время хранения при 25°С\***

| Исследование         | Количество невидимых частиц (количество/мл) |         |          |          | Э-ВЭЖХ |     | КЭ                          |                           | сIEF |      |     |
|----------------------|---|---------|----------|----------|--------|-----|-----------------------------|---------------------------|------|------|-----|
|                      | Размер частиц                               |         |          |          | М      | ВМС | Невосстанавливающие условия | Восстанавливающие условия | AV   | МСР  | BV  |
|                      | ≥ 2 мкм                                     | ≥ 5 мкм | ≥ 10 мкм | ≥ 25 мкм | %      |     | %                           | %                         | %    | %    | %   |
| Начальные условия    | 339   | 25      | 11       | 2        | 98,8   | 1,1 | 97,2                        | 95,3                      | 23,4 | 71,7 | 4,9 |
| Т = 1 месяц при 25°С | 192   | 28      | 12       | 1        | 98,5   | 1,4 | Н/Т                         | Н/Т                       | 25,5 | 69,2 | 5,2 |

\* Сокращения, используемые в **Таблицах 6-8**: КЭ = капиллярный электрофорез; М = мономер; ВМС = высокомолекулярные соединения; Non-R = невосстанавливающие условия; R = восстанавливающие условия; Т = время; 1М = 1 месяц; М = мономер; AV = кислотные варианты; BV = основные варианты; МСР = главный пик заряда; З/О = замораживание/оттаивание.

5

**[00191]** Как показано в **Таблицах 6-8**, в составе не наблюдали значительного увеличения количества невидимых частиц по данным анализа с затемнением света НИАС. Кроме того, не наблюдали значительных изменений ВМС согласно Э-ВЭЖХ, фрагментов согласно КЭ-ДСН в невосстанавливающих и восстанавливающих условиях и гетерогенности заряда согласно сIEF. Результаты демонстрируют приемлемую стабильность 25 мг/мл ретифанлимаба в составе.

10

**[00192]** Композицию ЛП ретифанлимаба изготавливали при 25 мг/мл ретифанлимаба в 10 мМ ацетате натрия (0,95 мг/мл тригидрата ацетата натрия, 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты), 90 мг/мл сахарозы и 0,1 мг/мл полисорбата 80 при рН 5,1. Компоненты отобранной композиции ЛП ретифанлимаба представлены ниже в **Таблице 9**. Композицию ЛП ретифанлимаба обеспечивали во флаконах из боросиликатного стекла типа 1 объемом 10 мл или 20 мл, как показано в **Таблице 9**:

15

250 мг/10 мл (флакон объемом 10 мл), 375 мг/15 мл (флакон объемом 20 мл) или 500 мг/20 мл (флакон объемом 20 мл).

| <b>Таблица 9: Композиция ЛП ретифанлимаба (флаконы 250 мг, 375 мг и 500 мг)</b> |                                  |                                    |                                    |                                    |                                    |
|---|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Компоненты  | Композиция ЛП                    | Количество                         |                                    |                                    |                                    |
|   |                                  | Каждый мл                          | 10 мл/флакон                       | 15 мл/флакон                       | 20 мл/флакон                       |
| Моноклональное антитело ретифанлимаб  | 25 мг/мл в буфере для состава    | 25 мг                              | 250 мг                             | 375 мг                             | 500 мг                             |
| Ледяная уксусная кислота  | 0,18 мг/мл                       | 0,18 мг                            | 1,8 мг                             | 2,7 мг                             | 3,6 мг                             |
| Тригидрат ацетата натрия <sup>^</sup>   | 0,95 мг/мл                       | 0,95 мг                            | 9,5 мг                             | 14,25 мг                           | 19 мг                              |
| Сахароза  | 90 мг/мл                         | 90 мг                              | 900 мг                             | 1350 мг                            | 1800 мг                            |
| Полисорбат-80 («PS80»)  | 0,10 мг/мл                       | 0,10 мг                            | 1,0 мг                             | 1,5 мг                             | 2 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 |

<sup>^</sup>Следует понимать, что моногидрат ацетата натрия и/или безводный ацетат натрия и/или тригидрат ацетата натрия можно применять в количествах, необходимых для получения конечной концентрации приблизительно 7 мМ ацетата (например, 0,57 мг/мл безводного ацетата натрия или 0,7 мг/мл моногидрата ацетата натрия)

### 1.5. Характеристика композиции ретифанлимаба и исследование надежности с использованием планирования экспериментов

[00193] Затем выполняли исследование с планированием экспериментов (DOE) для проверки надежности иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба для применения и разработки стратегии контроля для способа изготовления композиции ЛП ретифанлимаба. Исследование DOE использовали для демонстрации надежности иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба в диапазоне параметров композиции, выходящих за пределы для целевой композиции, и композицию ЛП ретифанлимаба оценивали при рекомендуемой температуре хранения 2-8°C в течение 24 месяцев и в условиях ускоренного исследования при температуре 25°C в течение 6 месяцев.

[00194] Диапазоны пяти параметров композиции изучали, как показано в **Таблице 10** и **Таблице 11**. В дополнение ко всем составам, разработанным для дизайна исследования DoE (F1-F16), оценивали составы с центральной точкой (F9 и F16), а

также составы с низкой (21 мг/мл, F1, F4, F6, F7, F12 и F15) и высокой (29 мг/мл, F2, F3, F5, F8, F13 и F14) концентрацией белка. Предусматривалось, что все параметры состава, оцененные в этом исследовании, должны были выходить за верхние и нижние пределы их соответствующих концентраций во время изготовления. Например, диапазон для PS80 варьировался от 0,02 мг/мл до 0,53 мг/мл. В этом конкретном случае тестируемые значения были значительно шире, чем желаемый диапазон во время изготовления. Значение pH в исследовании DoE оценивали в пределах pH от 4,5 до 5,7. Оцениваемый диапазон концентрации белка представлял собой целевой значение  $\pm$  15%.

**Таблица 10: Оцениваемый целевой состав и диапазоны исследования DOE**

| Параметр   | Целевое значение | Диапазон исследования DoE |
|--|------------------|---------------------------|
| Концентрация белка   | 25 мг/мл         | 21-29 мг/мл               |
| Комбинированная концентрация ацетата (уксусная кислота и тригидрат ацетата натрия) | 10 мМ            | 5-25 мМ                   |
| pH   | 5,1              | 4,5-5,7                   |
| Сахароза   | 90 г/л           | 76-104 г/л                |
| PS80   | 0,1 г/л          | 0,02-0,53 г/л             |

10

**Таблица 11: Фракционный факторный экспериментальный дизайн для исследования надежности состава ретифанлимаба**

| Состав №  | Сахароза (г/л) | pH         | PS80 (г/л) <sup>a</sup> | Концентрация белка (г/л) | Концентрация буферной соли (мМ) |
|-----------|----------------|------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| F1        | 76             | 4,5        | 0,19                    | 21                       | 10                              |
| F2        | 76             | 4,5        | 0,51                    | 29                       | 10                              |
| F3        | 76             | 5,7        | 0,25                    | 29                       | 10                              |
| F4        | 76             | 5,7        | 0,53                    | 21                       | 10                              |
| F5        | 104            | 4,5        | 0,21                    | 29                       | 10                              |
| F6        | 104            | 4,5        | 0,46                    | 21                       | 10                              |
| F7        | 104            | 5,7        | 0,18                    | 21                       | 10                              |
| F8        | 104            | 5,7        | 0,53                    | 29                       | 10                              |
| <b>F9</b> | <b>90</b>      | <b>5,1</b> | <b>0,08</b>             | <b>25</b>                | <b>10</b>                       |
| F10       | 90             | 5,1        | 0,43                    | 25                       | 5                               |

**Таблица 11: Фракционный факторный экспериментальный дизайн для исследования надежности состава ретифанлимаба**

| Состав №   | Сахароза (г/л) | pH         | PS80 (г/л) <sup>a</sup> | Концентрация белка (г/л) | Концентрация буферной соли (мМ) |
|------------|----------------|------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| F11        | 90             | 5,1        | 0,41                    | 25                       | 25                              |
| F12        | 76             | 4,5        | 0,03                    | 21                       | 10                              |
| F13        | 76             | 5,7        | 0,03                    | 29                       | 10                              |
| F14        | 104            | 4,5        | 0,02                    | 29                       | 10                              |
| F15        | 104            | 5,7        | 0,03                    | 21                       | 10                              |
| <b>F16</b> | <b>90</b>      | <b>5,1</b> | <b>0,08</b>             | <b>25</b>                | <b>10</b>                       |

а) Перечислены фактические концентрации PS80, которые были количественно определены после приготовления составов.

[00195] После приготовления указанных составов с помощью фильтрации с тангенциальным потоком стабильность продукта оценивали в течение периода до 48 месяцев в предусмотренных условиях долгосрочного хранения (2-8°C) и в течение 6 месяцев в условиях ускоренного исследования (25°C) (см. Пример 3).

[00196] В каждый момент времени влияние переменных состава на качество лекарственного продукта оценивали с помощью следующих анализов: визуальной оценки внешнего вида, эксклюзионной высокоэффективной хроматографии (Э-ВЭЖХ), капиллярной изоэлектрической фокусировки (cIEF), концентрации белка (Abs<sub>280</sub>), подсчета невидимых частиц (НИАС), pH и ИФА связывания PD-1.

[00197] Статистическую значимость каждой переменной состава для качества продукта оценивали путем выполнения многофакторного анализа (MVA). Прогностические профили создавали для понимания взаимосвязи между отдельными параметрами состава и качеством продукта, а также важности каждого фактора состава.

### 1.5.1. Результаты исследования надежности стабильности состава с использованием планирования эксперимента

[00198] Планирование эксперимента и статистический анализ обеспечивают понимание взаимосвязи между показателями качества продукта и выбранными параметрами состава, а также условиями хранения. Прогностические профили для образцов состава, хранившихся при  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  и  $25^\circ\text{C}$  в течение 6 месяцев, показаны на

**Фигуре 1.** Результаты исследования надежности стабильности состава для различных показателей качества продукта обсуждаются в разделах ниже.

#### **1.5.1.1. Результаты для % мономера, % ВМС и % НМС, контролируемых с помощью Э-ВЭЖХ**

5 [00199] Исследования методом Э-ВЭЖХ показали, что как для % мономера (М), так и для %ВМС приготовленные образцы, хранившиеся при 2-8°C, были стабильными в течение 6 месяцев, при этом данные не показывали тенденции к существенным изменениям стабильности. Для содержания мономера не детектировали уменьшения выше 0,3% после 6 месяцев хранения при 2-8°C, независимо от уровня рН. В  
10 ускоренном исследовании стабильности при хранении при 25°C чистота мономера падала на 0,1-2,6% в течение 6 месяцев. Соответственно, % ВМС увеличился на 0,1 – 2,2% в течение 6 месяцев во всех 16 составах.

[00200] Эти данные по стабильности демонстрируют, что изменения рН, вспомогательных веществ и буферных условий состава ретифанлимаба не приводят к  
15 значительным изменениям, в пределах оцененных диапазонов, для % мономера, % ВМС и % НМС в зависимости от времени хранения при рекомендуемой температуре хранения 2-8°C.

#### **1.5.1.2. Изменения гетерогенности заряда, контролировали с помощью cIEF**

[00201] Гетерогенность заряда всех иллюстративных составов контролировали с  
20 помощью cIEF путем измерения кислотных вариантов («AV»), главного пика заряда («MCP») и основных вариантов («BV»).

[00202] В пределах протестированного диапазона вспомогательных веществ и условий рН хранение при предусмотренной температуре (2-8°C) приводит лишь к  
25 незначительным изменениям гетерогенности заряда, и не было обнаружено статистически значимого влияния каких-либо параметров состава на варианты, отличающиеся зарядами, для составов, хранившихся при 2-8°C. Более выраженные изменения наблюдали после 6 месяцев хранения при 25°C. рН и PS80 оказывают статистически значимое влияние на гетерогенность заряда для иллюстративных составов при 25°C.

30 [00203] При 2-8°C через 6 месяцев детектировали лишь незначительное увеличение AV, которое составило не более 1,2%. После 6 месяцев хранения при 25°C уровень AV увеличивался в среднем на 13,2% и 14,4% для состава при рН 5,7 и рН 4,5,



соответственно. Кроме того, увеличение AV на 12,8% наблюдали для целевого состава при pH 5,1.

5 [00204] Соответственно, небольшие отклонения результатов для МСР согласно сIEF наблюдали для всех 16 составов после хранения в течение 6 месяцев в условиях долгосрочного хранения (2-8°C). Падение уровня МСР составило не более 0,6%. Однако в условиях ускоренного исследования при 25°C уровень МСР снизился до 14,5%.

10 [00205] При 2-8°C детектировали небольшое падение BV, и уменьшение составило не более 0,9%. Еще более выраженные изменения уровней BV наблюдали для образцов, хранившихся при 25°C до 6 месяцев, уменьшение составило не более 4,9%.

15 [00206] Результаты исследования стабильности показали, что  $pH = 5,1 \pm 0,3$  представляет собой диапазон pH, при котором уровень продуктов распада является самым низким при хранении при рекомендуемых 2-8°C. Эти исследования надежности стабильности состава демонстрируют, что pH вспомогательных веществ и буферные условия состава ретифанлимаба приводят лишь к незначительным изменениям профиля гетерогенности заряда, в пределах оцененного диапазона, во время хранения при рекомендуемой температуре хранения 2-8°C. Эти незначительные изменения гетерогенности вариантов, отличающиеся зарядами, не привели к значительным изменениям относительной активности ретифанлимаба.

### 20 1.5.1.3. Визуальная оценка внешнего вида и невидимых частиц

[00207] Определяли внешний вид всех составов в отношении прозрачности и видимых частиц. Примечательно, что для состава F13 наблюдали более высокую опалесценцию с преципитатами по сравнению с другими составами, в частности, для образцов, хранившихся при 2-8°C. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, 25 такая физическая нестабильность объясняется комбинированным эффектом каждого отдельного параметра состава в его наихудшем крайнем состоянии: самое низкое содержание PS80, самое низкое содержание сахарозы, самый высокий pH в сочетании с самой высокой концентрацией белка, что вызвало осаждение белка. Исходя из результатов визуальной оценки внешнего вида и данных о невидимых частицах, 30 оцененные уровни PS80 были эффективными для стабилизации композиции ЛП ретифанлимаба против образования частиц.

## 1.6. Краткое описание разработки состава

[00208] На основании исследований по разработке состава иллюстративная композиция ЛП без антиоксидантов (25 мг/мл ретифанлимаба, 10 мМ ацетата, 9% сахарозы и 0,01% PS80 при рН 5,1) обеспечила хорошую стабильность и привела к оптимальной композиции ретифанлимаба в концентрации 25 мг/мл, и эти исследования предусматривают и подтверждают более высокие концентрации ретифанлимаба. В качестве последующего этапа предполагали провести исследование надежности состава для установления надежности иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба путем изменения ряда параметров состава. В соответствии с ретроспективным профилем стабильности ЛП ретифанлимаба наблюдали более выраженные эффекты химического разложения в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении при повышенной температуре (25°C), чем в условиях долгосрочного хранения (2-8°C). При 2-8°C рН является единственным параметром состава, который оказал статистически значимое влияние на стабильность продукта, однако наблюдаемые изменения не являются практически значимыми, поскольку фактические значения находятся в пределах спецификаций для показателей качества и, в некоторых случаях, в пределах вариабельности анализа.

[00209] В условиях ускоренного исследования стабильности при хранении (25°C) различные значения рН и уровни PS80 влияли на образование агрегатов (Э-ВЭЖХ) и гетерогенность заряда (сIEF) с течением времени. Также наблюдали, что ионная сила и концентрация белка влияют на основные варианты и % ВМС, соответственно. Однако фактические значения для всех показателей качества все еще находятся в пределах спецификаций.

[00210] Таким образом, данные, собранные в ходе исследования надежности состава, подтверждают спецификации по рН, концентрациям PS80, сахарозы и буферных солей композиции ЛП. В отличие от других описанных композиций антител, композиция ЛП обеспечивает стабильную композицию ретифанлимаба без добавления антиоксидантов.

## 1.7. Как композиция ретифанлимаба поставляется во флаконах

[00211] Композиция ЛП ретифанлимаба поставляется в виде стерильного забуференного водного раствора и представлена во флаконах из боросиликатного стекла типа I, соответствующих требованиям Фарм. США и Евр. фарм., вместимостью 10 мл (250 мг/флакон) или 20 мл (375 мг/флакон и 500 мг/флакон), укупоренных 20 мм пробками из бутилкаучука с покрытием FluroTec® и В2-40. Компоненты композиции

ЛП ретифанлимаба представлены в **Таблице 9**. Номинальная вместимость каждого флакона с композицией ЛП ретифанлимаба составляла 10 мл, 15 мл или 20 мл. Каждый флакон заполняли при переливе жидкости 0,6 мл. Перелив добавляли, чтобы обеспечить достаточный объем для извлечения 10 мл (250 мг), 15 мл (375 мг) и 20 мл (500 мг) ретифанлимаба для доставки дозы. Целевой объем наполнения, доставляемый объем и объем, удерживаемый во флаконе/шприце, определяли путем тестирования извлекаемого объема. Композиция ЛП ретифанлимаба представляет собой бесцветный или бледно-желтый, прозрачный или опалесцирующий раствор, практически не содержащий видимых частиц. Композицию ЛП ретифанлимаба, поставляемую, как описано в этом разделе, использовали в исследованиях совместимости при введении и долгосрочных и ускоренных исследованиях стабильности, описанных ниже.

### **Пример 2.**

#### **Исследования совместимости ретифанлимаба с в/в введением**

**[00212]** Композиция ЛП ретифанлимаба доступна во флаконе с однократной дозой (см. **Пример 1.7**) и вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии после разведения в физиологическом растворе (0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, Фарм. США) или D5W (5% раствор декстрозы в воде, Фарм. США). Разведение рассчитывают на основании количества, подлежащего введению, например, фиксированной дозы 375 мг (следует понимать, что для дозы на основании массы тела для расчета количества применяют массу тела пациента и дозу). Для приготовления инфузии разведение раствора ретифанлимаба выполняют в коммерчески доступном пакете для в/в введения, содержащем физиологический раствор или D5W. Инфузионный раствор вводят пациенту из пакета для в/в введения с 0,9% хлоридом натрия, или D5W, 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 ретифанлимаба при 25°C (до 6 часов) и до 24 часов при 2-8°C и в/в введении ретифанлимаба с использованием наборов для в/в инфузии с фильтром или без него в течение 30-минутного и 60-минутного периодов в/в инфузии.

**[00213]** В первоначальных исследованиях совместимости композицию ЛП ретифанлимаба разводили в пакетах для в/в введения из того же материала, что и обычно применяемый в клинике, т.е. полиолефинового сополимера (полипропилен и

полиэтилен), PVC, содержащего DEHP, полиолефина с полиамидным покрытием и EVA, которые выдерживали при 25°C. Схема разведения в тестируемых пакетах для в/в введения следовала подходу брекетинга, в соответствии с которым для каждого типа пакетов для в/в введения тестировали несколько концентраций лекарственного средства (1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл), представляющих концентрации высокой и низкой дозы. Структурная целостность ретифанлимаба поддерживалась во всех условиях и во всех временных точках, согласно оценке с помощью эксклюзионной хроматографии (Э-ВЭЖХ) и установления концентрации белка. Эти исследования подтверждают стабильность ретифанлимаба и его совместимость для клинического применения, когда фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению разводят в 0,9% хлориде натрия или D5W в пакетах для в/в введения из PVC, полиолефина и полиолефинового сополимера.

### **2.1. Обзор исследований совместимости использования с ретифанлимабом**

**[00214]** Одно исследование совместимости ретифанлимаба проводили с использованием физиологического раствора в качестве разбавителя. Второе исследование совместимости ретифанлимаба проводили с использованием D5W в качестве разбавителя. Третье исследование совместимости выполняли для внедрения удлинительных наборов с фильтром для уменьшения количества любых невидимых белковых частиц. Эти исследования выполняли, чтобы продемонстрировать совместимость и стабильность иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба с набором для в/в инфузий с фильтром с размером пор 0,2 мкм, 5 мкм или 15 мкм. Четвертое исследование проводили для оценки циклического изменения температуры и исследования встряхивания раствора для в/в введения для краткосрочного исследования стабильности иллюстративных препаратов раствора ретифанлимаба для введения дозы, чтобы имитировать транспортировку подготовленного пакета для в/в введения из клинической аптеки во вспомогательный исследовательский центр для введения.

**[00215]** Типы пакетов для в/в введения, инфузионных наборов и фильтров, которые тестировали, обобщены в **Таблицах 12-14**.

**Таблица 12: Протестированные пакеты для в/в введения (физиологический раствор и D5W)**

| Контактирующий материал                              | Объем на пакет  | Физиологический раствор | D5W |
|--|-----------------|-------------------------|-----|
| Поливинилхлорид (PVC) и ди-2-этилгексилфталат (DEHP) | 100 мл и 250 мл | √                       | √   |
| Полиолефиновый сополимер                             | 100 мл и 250 мл | √                       | √   |
| Полиолефин с полиамидом                              | 100 мл и 250 мл | √                       | √   |
| Этиленвинилацетат (EVA)                              | 100 мл и 250 мл | √                       | √   |

**Таблица 13: Протестированные наборы для введения**

| Описание   | Контактирующий материал                              |
|--|--|
| Набор для введения с встроенным полиэфирсульфоновым (PES) фильтром с размером пор 0,2 мкм, например, Alaris® от Becton & Dickinson | Полиэтилен (PE)                                      |
| Набор для введения с встроенным PES-фильтром с размером пор 0,2 мкм, например, Infusomat® от B.Braun                               | Полиуретан (PUR)                                     |
| Набор для введения с встроенным PES-фильтром с размером пор 0,2 мкм, например, Continu-Flo® от Baxter                              | Поливинилхлорид (PVC) и ди-2-этилгексилфталат (DEHP) |

**Таблица 14: Протестированные дополнительные фильтры**

| Описание                  | Контактирующий материал    |
|---------------------------|----------------------------|
| Сетчатый фильтр 15 мкм    | Сетчатая мембрана          |
| Мембранный фильтр 5,0 мкм | Полиэфирсульфон (PES)      |
| Мембранный фильтр 0,2 мкм | Поливинилиденфторид (PVDF) |
| Мембранный фильтр 0,2 мкм | Ацетат целлюлозы (CA)      |

## 2.2. Оценка совместимости использования ретифанлимаба с 0,9% физиологическим раствором

- 5 [00216] Оценивали совместимость ретифанлимаба в иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба (в концентрациях 1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл) с физиологическим раствором в пакетах для в/в введения различного размера (100 мл и 250 мл), состоящих из материалов различного типа (Таблица 12), с различными наборами для введения

(Таблица 13) и встроенным мембранным стерильным PES-фильтром с размером пор 0,2 мкм.

### 2.2.1. Дизайн исследования

5 [00217] Ретифанлимаб в иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба разбавляли физиологическим раствором до концентраций 1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл в пакетах для в/в введения объемом 100 мл или 250 мл, содержащих физиологический раствор (Таблица 12). Для приготовления раствора ретифанлимаба для в/в введения с концентрацией 1,4 мг/мл использовали пакет для в/в введения объемом 250 мл, и для концентраций 4,5 мг/мл и 10 мг/мл использовали пакеты объемом 100 мл. Затем пакеты 10 для в/в введения хранили при комнатной температуре в течение 6 часов и при 2-8°C в течение 24 часов. После хранения пакетов при 2-8°C всегда следовал 4-часовой период уравнивания при комнатной температуре. Образцы собирали из каждого пакета после завершения приготовления дозы ( $T = 0$ ) и после завершения инкубационного периода (образец до инфузии).

15 [00218] После завершения периодов инкубации пакеты соединяли с соответствующим набором для в/в введения с встроенным фильтром (мембранный PES-фильтр с низким связыванием белка с размером пор 0,2 мкм). Все содержимое пакета инфузировали (путем моделирования) в течение 25 минут (в ожидании «наихудшего сценария» для желаемого 30-минутного целевого времени инфузии), собирали образцы «после 20 инфузии» и тестировали.

### 2.2.2. Результаты

[00219] Результаты этих исследований демонстрируют отсутствие значительных изменений, наблюдаемых для концентрации белка, рН, внешнего вида и распределения по размерам (Э-ВЭЖХ), распределения по заряду (сIEF) и активности согласно ИФА 25 для всех тестируемых групп. Процент восстановления белка ретифанлимаба для всех концентраций после хранения пакетов для в/в введения в двух условиях: 6-часовая инкубация при комнатной температуре и 24-часовая в условиях охлаждения с последующей инфузией в течение 30 минут, не изменялся в значительной степени относительно концентрации белка при  $T = 0$  для каждого условия.

30 [00220] Инфузионные растворы в физиологическом растворе имели повышенное количество невидимых частиц в момент времени до инфузии. Однако инфузионные наборы с встроенным фильтром смогли уменьшить количество невидимых частиц,

согласно результатам оценки уровня невидимых частиц после инфузии. Типичные результаты исследований совместимости использования с физиологическим раствором в качестве смеси для введения с помощью пакета для в/в введения из PVC+DEHP и инфузионного набора из PE для низкой дозы (1,4 мг/мл; Таблица 15) и высокой дозы ретифанлимаба (10 мг/мл; Таблица 16) показаны ниже.

5

| <b>Таблица 15: Совместимость ретифанлимаба в физиологическом растворе в пакете для в/в введения (PVC+DEHP) и инфузионном наборе из PE при концентрации 1,4 мг/мл*</b> |                              |                                   |            |               |                   |            |               |
|---|------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
| Тест  | Сообщаемые результаты        | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|   |                              | T = 0                             | До инфузии | После инфузии | T = 0             | До инфузии | После инфузии |
| Концентрация  | мг/мл                        | 1,4                               | 1,4        | 1,4           | 1,3               | 1,4        | 1,3           |
|   | % T <sub>0</sub> Конц.       | Н/П                               | 100        | 100           | Н/П               | 107,7      | 100           |
| pH  | pH                           | 5,3                               | 5,2        | 5,2           | 5,2               | 5,3        | 5,2           |
| Внешний вид   | Прозрачность                 | П                                 | П          | П             | П                 | П          | П             |
|   | Цвет                         | Бесцв.                            | Бесцв.     | Бесцв.        | Бесцв.            | Бесцв.     | Бесцв.        |
|   | Частицы                      | FNP, FPP                          | FNP, FPP   | FNP, FPP      | FNP, FPP          | FNP, FPP   | FNP, FPP      |
| Количество невидимых частиц (на мл)   | ≥ 2 мкм                      | 1389                              | 1059       | 696           | 734               | 1016       | 153           |
|   | ≥ 10 мкм                     | 71                                | 48         | 53            | 28                | 53         | 1             |
|   | ≥ 25 мкм                     | 3                                 | 5          | 1             | 2                 | 4          | 0             |
| Э-ВЭЖХ  | % мономера                   | 98,7                              | 98,7       | 98,7          | 98,7              | 98,7       | 98,7          |
|   | % ВМС                        | 1,2                               | 1,2        | 1,2           | 1,2               | 1,2        | 1,2           |
|   | % НМС                        | 0,2                               | 0,2        | 0,2           | 0,2               | 0,2        | 0,2           |
| сIEF  | % главного пика заряда       | 74,8                              | Н/Т        | 74,6          | 74,8              | Н/Т        | 74,3          |
|   | % кислотных вариантов        | 17,5                              | Н/Т        | 16,8          | 17,5              | Н/Т        | 17,8          |
|   | % основных вариантов         | 7,8                               | Н/Т        | 8,6           | 7,8               | Н/Т        | 8,0           |
| ИФА   | Относительная активность (%) | 104                               | Н/Т        | 98            | 104               | Н/Т        | 96            |

**Таблица 16: Совместимость ретифанлимаба в физиологическом растворе в пакете для в/в введения из PVC+DEHP и инфузионном наборе из PE при концентрации 10 мг/мл\***

| Тест                                | Сообщаемые результаты        | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
|                                     |                              | T <sub>0</sub>                    | До инфузии | После инфузии | T <sub>0</sub>    | До инфузии | После инфузии |
| Концентрация                        | мг/мл                        | 10,4                              | 10,3       | 10,4          | 10,3              | 10,3       | 10,3          |
|                                     | % T <sub>0</sub> Конц.       | Н/П                               | 99         | 100           | Н/П               | 100        | 100           |
| pH                                  | pH                           | 5,2                               | 5,2        | 5,1           | 5,1               | 5,2        | 5,2           |
| Внешний вид                         | Прозрачность                 | П                                 | П          | П             | П                 | П          | П             |
|                                     | Цвет                         | Бесцв.                            | Бесцв.     | Бесцв.        | Бесцв.            | Бесцв.     | Бесцв.        |
|                                     | Частицы                      | FP                                | FP         | FP            | FP                | FP         | FP            |
| Количество невидимых частиц (на мл) | ≥ 2 мкм                      | 1658                              | 1651       | 114           | 937               | 1919       | 128           |
|                                     | ≥ 10 мкм                     | 28                                | 37         | 4             | 12                | 42         | 4             |
|                                     | ≥ 25 мкм                     | 2                                 | 0          | 0             | 1                 | 1          | 0             |
| Э-ВЭЖХ                              | % мономера                   | 98,3                              | 98,4       | 98,4          | 98,3              | 98,4       | 98,4          |
|                                     | % ВМС                        | 1,6                               | 1,5        | 1,5           | 1,6               | 1,5        | 1,5           |
|                                     | % НМС                        | 0,1                               | 0,1        | 0,1           | 0,1               | 0,1        | 0,1           |
| сIEF                                | % главного пика заряда       | Н/Т                               | Н/Т        | 73,2          | Н/Т               | Н/Т        | 73,6          |
|                                     | % кислотных вариантов        | Н/Т                               | Н/Т        | 17,5          | Н/Т               | Н/Т        | 17,3          |
|                                     | % основных вариантов         | Н/Т                               | Н/Т        | 9,3           | Н/Т               | Н/Т        | 9,0           |
| ИФА                                 | Относительная активность (%) | Н/Т                               | Н/Т        | 112           | Н/Т               | Н/Т        | 115           |

\* Сокращения, используемые в **Таблицах 15-16**: Т = время; Н/П = не применимо; Н/Т = не тестировали; ВМС = высокомолекулярные соединения; НМС = низкомолекулярные соединения; FP = не содержит частиц; FNP = по существу не содержит видимых частиц; FPP = по существу не содержит белковых частиц; П = прозрачный; Бесцв. = бесцветный.



### 2.3. Оценка совместимости использования ретифанлимаба с D5W

[00221] Оценивали совместимость ретифанлимаба в иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба (в концентрациях 1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл) с D5W в пакетах для в/в введения различного размера (100 мл и 250 мл), состоящих из материалов различного типа (Таблица 12), с различными наборами для введения (Таблица 13) и встроенным мембранным стерильным PES-фильтром с размером пор 0,2 мкм.

#### 2.3.1. Дизайн исследования

[00222] Ретифанлимаб разбавляли D5W до концентраций 1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл в пакетах для в/в введения объемом 100 мл или 250 мл, содержащих D5W (Таблица 12). Для приготовления раствора ретифанлимаба для в/в введения с концентрацией 1,4 мг/мл использовали пакет для в/в введения объемом 250 мл, и для концентраций 4,5 мг/мл и 10 мг/мл использовали пакеты объемом 100 мл. Затем пакеты для в/в введения хранили при комнатной температуре в течение 6 часов и при 2-8°C в течение 24 часов. После хранения пакетов при 2-8°C всегда следовал 4-часовой период уравнивания при комнатной температуре. Образцы собирали из каждого пакета после завершения приготовления дозы ( $T = 0$ ) и после завершения инкубационного периода (образец до инфузии).

[00223] После завершения периодов инкубации пакеты соединяли с соответствующим набором для в/в введения с встроенным фильтром (мембранный PES-фильтр с низким связыванием белка с размером пор 0,2 мкм). Все содержимое пакета инфузировали (путем моделирования) в течение 25 минут (в ожидании «наихудшего сценария» для желаемого 30-минутного целевого времени инфузии), собирали образцы «после инфузии» и тестировали.

#### 2.3.2. Результаты

[00224] Результаты этих исследований демонстрируют отсутствие значительных изменений, наблюдаемых для концентрации белка, pH, внешнего вида и распределения по размерам (Э-ВЭЖХ), распределения по заряду (сIEF) и активности согласно ИФА для всех тестируемых групп. Процент восстановления белка ретифанлимаба для всех концентраций после хранения пакетов для в/в введения в двух условиях: 6-часовая инкубация при комнатной температуре и 24-часовая в условиях охлаждения с последующей инфузией в течение 30 минут, не изменялся в значительной степени относительно концентрации белка при  $T = 0$  для каждого условия.

[00225] В инфузионных растворах с D5W образовывалось меньшее количество невидимых частиц в момент времени до инфузии, чем при использовании физиологического раствора в качестве добавки. Кроме того, инфузионные наборы с встроенным фильтром были способны уменьшать количество невидимых частиц, согласно результатам оценки уровня невидимых частиц после инфузии. Типичные результаты исследований совместимости использования с D5W в качестве смеси для введения с помощью пакета для в/в введения из PVC+DEHP и инфузионного набора из PE для низкой дозы (1,4 мг/мл; Таблица 17) и высокой дозы ретифанлимаба (10 мг/мл; Таблица 18) показаны ниже.

10

| <b>Таблица 17: Совместимость ретифанлимаба в растворе декстрозы в пакете для в/в введения из PVC+DEHP и инфузионном наборе из PUR при концентрации 1,4 мг/мл*</b> |                        |                                   |            |               |                   |            |               |
|---|------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
| Тест  | Сообщаемые результаты  | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|   |                        | T <sub>0</sub>                    | До инфузии | После инфузии | T <sub>0</sub>    | До инфузии | После инфузии |
| Концентрация  | мг/мл                  | 1,5                               | 1,5        | 1,4           | 1,4               | 1,4        | 1,3           |
|   | % T <sub>0</sub> Конц. | Н/П                               | 100        | 93,3          | Н/П               | 100        | 92,9          |
| pH  | pH                     | 5,1                               | 5,1        | 5,1           | 5,1               | 5,2        | 5,2           |
| Внешний вид   | Прозрачность           | П                                 | П          | П             | П                 | П          | П             |
|   | Цвет                   | Бесцв.                            | Бесцв.     | Бесцв.        | Бесцв.            | Бесцв.     | Бесцв.        |
|   | Частицы                | FNP, FPP                          | FNP, FPP   | FNP, FPP      | FNP, FPP          | FNP, FPP   | FNP, FPP      |
| Количество невидимых частиц (на мл)   | ≥ 2 мкм                | 157                               | 142        | 170           | 380               | 127        | 21            |
|   | ≥ 10 мкм               | 5                                 | 2          | 12            | 5                 | 5          | 2             |
|   | ≥ 25 мкм               | 1                                 | 1          | 0             | 0                 | 0          | 1             |
| Э-ВЭЖХ  | % мономера             | 98,6                              | 98,6       | 98,7          | 98,6              | 98,6       | 98,6          |
|   | % ВМС                  | 1,2                               | 1,2        | 1,2           | 1,3               | 1,2        | 1,2           |
|   | % НМС                  | 0,2                               | 0,2        | 0,2           | 0,2               | 0,2        | 0,2           |
| сIEF  | % главного пика заряда | 74,8                              | Н/Т        | 73,6          | 74,8              | Н/Т        | 74,7          |
|   | % кислотных вариантов  | 17,5                              | Н/Т        | 18,8          | 17,5              | Н/Т        | 18,8          |

**Таблица 17: Совместимость ретифанлимаба в растворе декстрозы в пакете для в/в введения из PVC+DEHP и инфузионном наборе из PUR при концентрации 1,4 мг/мл\***

| Тест | Сообщаемые результаты        | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|------|------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
|      |                              | T <sub>0</sub>                    | До инфузии | После инфузии | T <sub>0</sub>    | До инфузии | После инфузии |
|      |                              | % основных вариантов              | 7,8        | Н/Т           | 7,7               | 7,8        | Н/Т           |
| ИФА  | Относительная активность (%) | 104                               | Н/Т        | 69            | 104               | Н/Т        | 92            |

**Таблица 18: Совместимость ретифанлимаба в растворе декстрозы в пакете из PVC+DEHP и инфузионном наборе из PUR при концентрации 10 мг/мл\***

| Тест                                | Сообщаемые результаты  | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
|                                     |                        | T <sub>0</sub>                    | До инфузии | После инфузии | T <sub>0</sub>    | До инфузии | После инфузии |
|                                     |                        | Концентрация                      | мг/мл      | 10,3          | 10,2              | 10,2       | 10,3          |
|                                     | % T <sub>0</sub> Конц. | Н/П                               | 99         | 99            | Н/П               | 101        | 100           |
| pH                                  | pH                     | 5,1                               | 5,1        | 5,1           | 5,1               | 5,1        | 5,1           |
| Внешний вид                         | Прозрачность           | П                                 | П          | П             | П                 | П          | П             |
|                                     | Цвет                   | Бесцв.                            | Бесцв.     | Бесцв.        | Бесцв.            | Бесцв.     | Бесцв.        |
|                                     | Частицы                | FP                                | FP         | FP            | FP                | FP         | FP            |
| Количество невидимых частиц (на мл) | ≥ 2 мкм                | 410                               | 201        | 94            | 428               | 262        | 97            |
|                                     | ≥ 10 мкм               | 5                                 | 6          | 1             | 16                | 2          | 2             |
|                                     | ≥ 25 мкм               | 0                                 | 0          | 0             | 1                 | 0          | 0             |
| Э-ВЭЖХ                              | % мономера             | 98,4                              | 98,4       | 98,4          | 98,4              | 98,4       | 98,4          |
|                                     | % ВМС                  | 1,5                               | 1,5        | 1,5           | 1,5               | 1,5        | 1,5           |
|                                     | % НМС                  | 0,1                               | 0,1        | 0,1           | 0,1               | 0,1        | 0,1           |

**Таблица 18: Совместимость ретифанлимаба в растворе декстрозы в пакете из PVC+DEHP и инфузионном наборе из PUR при концентрации 10 мг/мл\***

| Тест | Сообщаемые результаты        | 6 часов при комнатной температуре |            |               | 24 часа при 2-8°C |            |               |
|------|------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|
|      |                              | T <sub>0</sub>                    | До инфузии | После инфузии | T <sub>0</sub>    | До инфузии | После инфузии |
| сIEF | % главного пика заряда       | Н/Т                               | Н/Т        | 73,1          | Н/Т               | Н/Т        | 72,9          |
|      | % кислотных вариантов        | Н/Т                               | Н/Т        | 18,1          | Н/Т               | Н/Т        | 18,4          |
|      | % основных вариантов         | Н/Т                               | Н/Т        | 8,8           | Н/Т               | Н/Т        | 8,7           |
| ИФА  | Относительная активность (%) | Н/Т                               | Н/Т        | 93            | Н/Т               | Н/Т        | 99            |

\* Сокращения, используемые в Таблицах 17-18: Т = время; Н/П = не применимо; Н/Т = не тестировали; ВМС = высокомолекулярные соединения; НМС = низкомолекулярные соединения; FP = не содержит частиц; FNP = по существу не содержит видимых частиц; FPP = по существу не содержит белковых частиц; П = прозрачный; Бесцв. = бесцветный.

#### 2.4. Оценка совместимости использования композиции ЛП ретифанлимаба с различными типами фильтрующих мембран и различными размерами пор

**[00226]** В ранних исследованиях совместимости использования иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба некоторый уровень видимых и невидимых частиц наблюдали только для физиологического раствора путем визуального осмотра после инкубации в двух условиях хранения: в течение 6 часов при 25°C и 24 часов при 2-8°C. Характеристика видимых частиц с помощью рамановской микроспектроскопии подтвердила белковую природу частиц. Набор для в/в инфузии с встроенным фильтром с низким связыванием белка с размером пор 0,2 мкм был способен устранять видимые частицы и уменьшать количество невидимых частиц в образцах после инфузии. Выполняли более комплексное исследование для оценки совместимости и способности фильтров из различных мембранных материалов (поливинилиденфторида (PVDF), полиэфирсульфона (PES) и ацетата целлюлозы (CA) и с различным размером пор (0,2 мкм, 5 мкм и 15 мкм)) устранять белковые невидимые и видимые частицы.

### 2.4.1. Дизайн исследования

[00227] Дозы ретифанлимаба при трех концентрациях (1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл), разбавленные физиологическим раствором, готовили из иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба. Поскольку образование видимых частиц наблюдали чаще при использовании физиологического раствора в качестве добавки по сравнению с D5W, для приготовления растворов для в/в введения использовали только физиологический раствор. После завершения приготовления доз пакеты для в/в введения хранили при 2-8°C в течение ночи с последующим 4-часовым периодом уравнивания при комнатной температуре на следующий день, что представляло собой «наихудший сценарий» образования частиц. Образцы отбирали во время приготовления дозы (T = 0), при T = 24 часа при 2-8°C с последующим 4-часовым периодом уравнивания при комнатной температуре (после выдерживания) и из конечного распределенного пула после моделируемой инфузии («после инфузии») и тестировали.

### 2.4.2. Результаты

[00228] Все дополнительные фильтры всех размеров были способны уменьшать количество невидимых частиц. В целом, качество продукта не влияет на образцы после инфузии, когда встроенные или дополнительные фильтры используются после 6-часового хранения при комнатной температуре и 24-часового хранения при 2-8°C со всеми протестированными материалами. Типичные результаты исследований совместимости использования с фильтрами из поливинилиденфторида (PVDF) и ацетата целлюлозы (CA) с размером пор 0,2 мкм для низкой дозы (1,4 мг/мл; Таблица 19) и высокой дозы ретифанлимаба (10 мг/мл; Таблица 20) в физиологическом растворе показаны ниже.

**Таблица 19: Результаты тестов для фильтров из поливинилиденфторида (PVDF) и ацетата целлюлозы (CA) с размером пор 0,2 мкм при концентрации ретифанлимаба 1,4 мг/мл в физиологическом растворе\***

| Характеристика качества | Характеристика/единица измерения | Фильтр из поливинилиденфторида (PVDF) с диаметром пор 0,2 мкм |                    |               | Фильтр из ацетата целлюлозы (CA) с размером пор 0,2 мкм |                    |               |
|-------------------------|----------------------------------|---|--------------------|---------------|---|--------------------|---------------|
|                         |                                  | T = 0   | После выдерживания | После инфузии | T = 0   | После выдерживания | После инфузии |
|                         |                                  |   |                    |               |   |                    |               |

**Таблица 19: Результаты тестов для фильтров из поливинилиденфторида (PVDF) и ацетата целлюлозы (СА) с размером пор 0,2 мкм при концентрации ретифанлимаба 1,4 мг/мл в физиологическом растворе\***

| Характеристика качества   | Характеристика/единица измерения | Фильтр из поливинилиденфторида (PVDF) с диаметром пор 0,2 мкм |                    |               | Фильтр из ацетата целлюлозы (СА) с размером пор 0,2 мкм |                    |               |
|---------------------------|----------------------------------|---|--------------------|---------------|---|--------------------|---------------|
|                           |                                  | Т = 0   | После выдерживания | После инфузии | Т = 0   | После выдерживания | После инфузии |
| Внешний вид               | Прозрачность                     | П   | П                  | П             | П   | П                  | П             |
|                           | Цвет                             | Бесцв.  | Бесцв.             | Бесцв.        | Бесцв.  | Бесцв.             | Бесцв.        |
|                           | Частицы                          | FNP, FPP  | FNP, FPP           | FNP, FPP      | FNP, FPP  | FNP, FPP           | FNP, FPP      |
| Концентрация              | мг/мл                            | 1,37  | 1,38               | 1,39          | 1,40  | 1,40               | 1,39          |
|                           | % от начальной                   | Н/П   | 100,7              | 101,5         | Н/П   | 100                | 99,3          |
| рН                        | рН                               | 5,4   | 5,1                | 5,2           | 5,1   | 5,1                | 5,1           |
| Э-ВЭЖХ                    | % мономера                       | 98,7  | 98,7               | 98,7          | 98,7  | 98,7               | 98,7          |
|                           | % общего содержания ВМС          | 1,3   | 1,3                | 1,3           | 1,3   | 1,3                | 1,3           |
|                           | % общего содержания НМС          | 0,1   | 0,1                | 0,1           | 0,1   | 0,1                | 0,1           |
| Невидимые частицы (на мл) | ≥ 2 мкм                          | 396   | 468                | 6             | 314   | 488                | 14            |
|                           | ≥ 10 мкм                         | 11  | 34                 | 1             | 14  | 36                 | 4             |
|                           | ≥ 25 мкм                         | 0   | 4                  | 0             | 2   | 3                  | 0             |
| сIEF                      | % главного пика заряда           | 74,8  | Н/Т                | 75,1          | 74,8  | Н/Т                | 75,7          |
|                           | % кислотных вариантов            | 17,5  | Н/Т                | 16,3          | 17,5  | Н/Т                | 15,9          |
|                           | % основных вариантов             | 7,8   | Н/Т                | 8,6           | 7,8   | Н/Т                | 8,4           |
| Связывание согласно ИФА   | Относительная активность (%)     | 104   | Н/Т                | 93            | 104   | Н/Т                | 105           |

**Таблица 20: Результаты тестов для фильтров из поливинилиденфторида (PVDF) и ацетата целлюлозы (СА) с размером пор 0,2 мкм при концентрации ретифанлимаба 10 мг/мл в физиологическом растворе\***

| Характеристика качества   | Характеристика/единица измерения | Фильтр из поливинилиденфторида (PVDF) с диаметром пор 0,2 мкм |                    |               | Фильтр из ацетата целлюлозы (СА) с размером пор 0,2 мкм |                    |               |
|---------------------------|----------------------------------|---|--------------------|---------------|---|--------------------|---------------|
|                           |                                  | T = 0   | После выдерживания | После инфузии | T = 0   | После выдерживания | После инфузии |
| Внешний вид               | Прозрачность                     | П   | П                  | П             | П   | П                  | П             |
|                           | Цвет                             | Бесцв.  | Бесцв.             | Бесцв.        | Бесцв.  | Бесцв.             | Бесцв.        |
|                           | Частицы                          | FNP, FPP  | FNP, FPP           | FNP, FPP      | FNP, FPP  | FNP, FPP           | FNP, FPP      |
| Концентрация              | мг/мл                            | 10,17   | 10,15              | 10,17         | 10,26   | 10,20              | 10,16         |
|                           | % от начальной                   | Н/П   | 99,8               | 100           | Н/П   | 99,4               | 99,0          |
| рН                        | рН                               | 5,1   | 5,2                | 5,2           | 5,1   | 5,1                | 5,1           |
| Э-ВЭЖХ                    | % мономера                       | 98,4  | 98,3               | 98,3          | 98,3  | 98,3               | 98,3          |
|                           | % общего содержания ВМС          | 1,6   | 1,4                | 1,5           | 1,4   | 1,4                | 1,5           |
|                           | % общего содержания НМС          | 0,1   | 0,3                | 0,2           | 0,2   | 0,3                | 0,3           |
| Невидимые частицы (на мл) | ≥ 2 мкм                          | 1196  | 1641               | 711           | 487   | 1452               | 189           |
|                           | ≥ 10 мкм                         | 66  | 15                 | 30            | 10  | 35                 | 20            |
|                           | ≥ 25 мкм                         | 0   | 0                  | 1             | 0   | 2                  | 1             |
| сIEF                      | % главного пика заряда           | 73,4  | Н/Т                | 74,1          | 73,4  | Н/Т                | 74,1          |
|                           | % кислотных вариантов            | 17,6  | Н/Т                | 16,5          | 17,6  | Н/Т                | 16,7          |
|                           | % основных вариантов             | 9,0   | Н/Т                | 9,4           | 9,0   | Н/Т                | 9,2           |
| Связывание согласно ИФА   | Относительная активность (%)     | 111   | Н/Т                | 91            | 111   | Н/Т                | 98            |

\* Сокращения, используемые в Таблицах 19-20: Т = время; Н/П = не применимо; Н/Т = не тестировали; ВМС = высокомолекулярные соединения; НМС = низкомолекулярные соединения; FP = не содержит частиц; FNP = по существу не содержит видимых частиц; FPP = по существу не содержит белковых частиц; П = прозрачный; Бесцв. = бесцветный.

## 2.5. Исследование циклического изменения температуры и встряхивания препарата пакета для в/в введения

[00229] В исследовании циклического изменения температуры и встряхивания раствора для в/в введения оценивали кратковременную стабильность иллюстративных препаратов растворов для введения дозы ретифанлимаба для имитации транспортировки подготовленных пакетов для в/в введения из клинической аптеки во вспомогательный исследовательский центр для введения. Два уровня концентрации, 1,4 мг/мл (низкая доза) и 10 мг/мл (высокая доза), оценивали для ограничения диапазона концентраций ретифанлимаба после разведения в пакетах для в/в введения. В качестве разбавителя для исследования выбрали физиологический раствор. Как высокие, так и низкие концентрации препаратов ретифанлимаба для в/в введения готовили в разбавителе и выдерживали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем выдерживали при 2-8°C в течение ночи, затем выдерживали при комнатной температуре в течение дополнительных 6 часов, что представляет собой потенциальный «наихудший» сценарий времени выдерживания для оценки совместимости при использовании. После этого циклического изменения температуры образцы встряхивали для имитации потенциального встряхивания, которое могло произойти во время транспортировки пакетов для в/в введения в место введения.

### 2.5.1. Дизайн исследования

[00230] Концентрации раствора для в/в введения готовили, используя 375 мг иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба в 250 мл пакете для в/в введения с физиологическим раствором (низкая доза) и 1000 мг иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба в 100 мл пакете для в/в введения с физиологическим раствором (высокая доза). Диапазон охватывает эффективную дозу ретифанлимаба 500 мг 1 раз/4 недели. Пакеты для в/в введения готовили путем извлечения 15 мл (для низкой концентрации 1,4 мг/мл) или 50 мл (для высокой концентрации 10 мг/мл) физиологического раствора из пакета перед добавлением композиции ЛП ретифанлимаба. Подробная процедура приготовления дозы и конечные концентрации ретифанлимаба в пакетах для в/в введения описаны ниже в **Таблице 21**.



**Таблица 21: Приготовление дозы ретифанлимаба в пакетах для в/в введения для исследования циклического изменения температуры и встряхивания**

| Доза (мг) | Указанный объем пакета для в/в введения (мл) | Номинальный объем наполнения пакета для в/в введения (мл) | Объем удаленного разбавителя (мл) | Объем ЛП, добавленный в пакет для в/в введения (мл) | Конечная концентрация раствора для введения дозы (мг/мл) | Скорость введения (время инфузии) |
|-----------|--|---|-----------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| 375       | 250  | 270 ± 10  | 15,0                              | 15,0  | 1,4 ± 0,1  | 10,8 мин/мл (23 мин)              |
| 1000      | 100  | 110 ± 5   | 50,0                              | 40,0<br>(Требуется 2 флакона ЛП)                    | 10,0 ± 0,5   | 4,0 мин/мл (25 мин)               |

**[00231]** После завершения приготовления дозы образец объемом 15 мл отбирали из пакетов ( $T = 0$ ) во флакон, модифицированный полиэтилентетрафталатгликолем («РЕТГ»), объемом 30 мл. После сбора образцов пакеты хранили при комнатной температуре в течение 6 часов с последующим выдерживанием при 2-8°C в течение 5  
ночи, за которым следовал второй 6-часовой период уравнивания при комнатной температуре.

**[00232]** После циклического изменения температуры из пакетов отбирали второй образец объемом 15 мл перед размещением пакетов на орбитальном шейкере, запрограммированном на встряхивание при 100 об./мин в течение 60 минут. Данное орбитальное встряхивание применяли для имитации транспортировки подготовленного 10  
пакета для в/в введения из клинической аптеки во вспомогательный исследовательский центр для введения.

**[00233]** После завершения встряхивания образцы отбирали непосредственно из пакета для аналитического тестирования. После этого проводили отбор образцов после 15  
инфузии через набор для введения, содержащий встроенный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Дизайн исследования описан в Таблице 22. В Таблице 23 перечислены аналитические методы тестирования, выполненные на разных этапах исследования.

**Таблица 22: Обзор дизайна исследования**

| Материал пакета для в/в введения                   | Разбавитель: физиологический раствор                           |   |
|--|--|---|
|  | Концентрация ретифанлимаба в препарате пакета для в/в введения | Точки отбора проб   |
| Полиолефин (сополимер полипропилена и полиэтилена) | 1,4 мг/мл<br>(375 мг в пакете для в/в введения объемом 250 мл) | Сразу после приготовления (Т = 0)<br>После температурного цикла (КТ в течение 6 часов → 2-8°C в течение ночи → КТ в течение 6 часов)<br>После встряхивания (60 мин при 100 об./мин) |
|  | 10 мг/мл<br>(1000 мг в пакете для в/в введения объемом 100 мл) | После инфузии через в/в трубки, содержащие встроенный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм  |

**Таблица 23: Аналитические тесты, выполненные для исследования циклического изменения температуры и встряхивания**

| Тест                     | Т = 0 | После циклического изменения температуры | После встряхивания | После инфузии через встроенный фильтр (При необходимости) |
|--------------------------|-------|--|--------------------|---|
| Концентрация (A280)      | X     | X  | X                  | X   |
| pH                       | X     | X  | X                  | Не тестировали  |
| Внешний вид              | X     | X  | X                  | X   |
| Невидимые частицы (НИАС) | X     | X  | X                  | X   |
| Э-ВЭЖХ                   | X     | X  | X                  | Не тестировали  |
| Активность (ИФА)         | X     | Не тестировали                           | X                  | Не тестировали  |
| sIEF                     | X     | Не тестировали                           | X                  | Не тестировали  |

**2.5.2. Результаты**

[00234] Результаты исследования циклического изменения температуры и встряхивания пакета для в/в введения показаны в **Таблице 24**. Подытоживая, как и ожидалось, pH и концентрация раствора не изменялись после циклического изменения температуры и встряхивания для обеих доз. Концентрация образцов после инфузии

оставалась неизменной и постоянной для обеих доз. Результаты визуального осмотра подтвердили наличие видимых частиц в образцах после встряхивания. Эти наблюдения были подтверждены результатами НИАС, которые показали значительное увеличение количества невидимых частиц как после циклического изменения температуры, так и после встряхивания. Инфузия из пакетов для в/в введения через наборы для введения, содержащие встроенные фильтры с размером пор 0,2 мкм, успешно уменьшала число невидимых частиц. Холостой образец деионизированной воды после обратного осмоса («RODI») показал значительное число частиц  $\geq 2$  мкм в НИАС, поэтому сообщенные результаты образца корректируют для вычитания количества для холостого образца RODI. Результаты Э-ВЭЖХ показали отсутствие изменений пика мономера и процентного содержания высокомолекулярных соединений (% ВМС) для обеих доз. Результаты сIEF показали сходные профили заряда среди образцов для обеих доз и оставались в пределах критериев приемлемости. Кроме того, результаты по активности для образцов  $T = 0$  и образцов после встряхивания были согласованными и оставались в пределах критериев приемлемости для обеих доз.

**Таблица 24: Результаты исследования циклического изменения температуры и встряхивания пакета для в/в введения для высокой дозы и низкой дозы\***

| Тест                                  | Характеристика/единицы измерения | Низкая доза (1,4 мг/мл) |        |        |        | Высокая доза (10 мг/мл) |        |        |        |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|-------------------------|--------|--------|--------|
|                                       |                                  | Время $T = 0$           | PTC    | PS     | PI     | Время $T = 0$           | PTC    | PS     | PI     |
| Внешний вид при визуальной оценке     | Прозрачность                     | П                       | П      | СО     | СО     | СО                      | СО     | СО     | СО     |
|                                       | Цвет                             | Бесцв.                  | Бесцв. | Бесцв. | Бесцв. | Бесцв.                  | Бесцв. | Бесцв. | Бесцв. |
|                                       | Частицы                          | MP                      | MP     | CP     | FP     | MP                      | MP     | CP     | FP     |
| Конц. (A280)                          | мг/мл                            | 1,4                     | 1,4    | 1,4    | 1,4    | 9,8                     | 9,8    | 9,7    | 9,6    |
| pH                                    | pH                               | 5,2                     | 5,2    | 5,1    | Н/Т    | 5,2                     | 5,1    | 5,2    | Н/Т    |
| Э-ВЭЖХ                                | % мономера                       | 98,6                    | 98,6   | 98,3   | Н/Т    | 98,4                    | 98,4   | 97,4   | Н/Т    |
|                                       | % общего содержания ВМС          | 1,3                     | 1,3    | 1,6    |        | 1,6                     | 1,6    | 2,5    |        |
|                                       | % общего содержания НМС          | 0,1                     | 0,1    | 0,1    |        | 0,1                     | 0,1    | 0,1    |        |
| Невидимые частицы (НИАС) <sup>a</sup> | $\geq 2$ мкм                     | 1547                    | 16336  | 14436  | 10088  | 10858                   | 9501   | 6092   | 6016   |
|                                       | $\geq 10$ мкм                    | 1                       | 347    | 516    | 0      | 534                     | 322    | 2997   | 0      |
|                                       | $\geq 25$ мкм                    | 3                       | 46     | 315    | 1      | 41                      | 17     | 2452   | 0      |

**Таблица 24: Результаты исследования циклического изменения температуры и встряхивания пакета для в/в введения для высокой дозы и низкой дозы\***

| Тест             | Характеристики/единицы измерения | Низкая доза (1,4 мг/мл) |     |      |     | Высокая доза (10 мг/мл) |     |      |     |
|------------------|----------------------------------|-------------------------|-----|------|-----|-------------------------|-----|------|-----|
|                  |                                  | Время T=0               | PTC | PS   | PI  | Время T=0               | PTC | PS   | PI  |
| сIEF             | % главного пика заряда           | 75,2                    | Н/Т | 75,1 | Н/Т | 73,3                    | Н/Т | 73,7 | Н/Т |
|                  | % кислотных вариантов            | 16,9                    |     | 16,8 |     | 17,5                    |     | 17,3 |     |
|                  | % основных вариантов             | 7,9                     |     | 8,1  |     | 9,2                     |     | 9,1  |     |
| Активность (ИФА) | Относительная активность (%)     | 82                      | Н/Т | 84   | Н/Т | 85                      | Н/Т | 92   | Н/Т |

<sup>a</sup> Холостой образец воды RODI показал значительное число частиц  $\geq 2$  мкм в ИАС. Результаты, представленные в табличной форме в настоящей заявке, представляют собой измеренное количество частиц, из которого было вычтено количество для холостого образца RODI. Количество для холостого образца RODI:  $\geq 2$  мкм = 3183;  $\geq 5$  мкм = 45;  $\geq 10$  мкм = 13;  $\geq 25$  мкм = 0.

\* Сокращения, используемые в **Таблице 24**: Конц. = концентрация; PTC = после циклического изменения температуры; PS = после встряхивания; PI = после инфузии; П = прозрачный; СО = слегка опалесцирующий; Бесцв. = бесцветный; МР = может содержать видимые частицы; СР = содержит частицы; FP = без частиц; Н/Т = не тестировали.

## 2.6. Проба с микробной нагрузкой

[00235] Чтобы обеспечить безопасность пациента в случае случайного загрязнения при обращении во время клинического использования при приготовлении разведенного иллюстративного раствора ретифанлимаба, выполняли пробу с микробной нагрузкой. В этом исследовании иллюстративную композицию ЛП ретифанлимаба разводили в физиологическом растворе или D5W при двух уровнях концентрации, 1,4 мг/мл и 10 мг/мл, чтобы ограничить диапазон концентраций ретифанлимаба после разведения в пакетах для в/в введения. Пробу с микробной нагрузкой выполняли в двух повторностях путем инокуляции приблизительно 10-100 КОЕ/мл следующих пяти микроорганизмов плюс типичное загрязнение кожи в разбавленный препарат ретифанлимаб (**Таблица 25**).

**Таблица 25: Микроорганизмы, использованные для пробы с микробной нагрузкой**

| Тестируемые микроорганизмы        | Типы                       |
|-----------------------------------|----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | Грамположительные бактерии |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | Грамотрицательные бактерии |
| <i>Escherichia coli</i>           | Грамотрицательные бактерии |
| <i>Candida albicans</i>           | Дрожжи                     |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i>   | Плесневые грибки           |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | Грамположительные бактерии |

5 [00236] Перед выполнением пробы с микробной нагрузкой продемонстрировали пригодность метода подсчета микроорганизмов (метод мембранной фильтрации) в комбинации с ретифанлимабом и микроорганизмами. Отсутствие роста микроорганизмов определяли как увеличение не более чем на 0,5 log<sub>10</sub> КОЕ/мл по сравнению со значением T0.

10 [00237] Рост микроорганизмов оценивали в двух различных условиях хранения, каждый с отдельным набором разведенных препаратов ретифанлимаба. Первое условие заключалось в хранении пакетов для в/в введения, содержащих разведенный ретифанлимаб, при 2-8°C в течение 48 часов, а затем сразу же при комнатной температуре (20-25°C) в течение 12 часов, в результате чего общее время хранения составляло 60 часов. Другим условием было хранение подготовленных пакетов для в/в введения при комнатной температуре (20-25°C) в течение 16 часов. В каждой временной точке разведенные препараты ретифанлимаба оценивали на предмет их бактериостатических/фунгистатических свойств и относительной устойчивости к пролиферации микроорганизмов. Для образцов, хранившихся при 2-8°C с последующей инкубацией при комнатной температуре, результаты тестов раствора ретифанлимаба, разведенного в физиологическом растворе при 1,4 мг/мл (Таблица 26 и Таблица 27) и 10 мг/мл (Таблица 28 и Таблица 29), показаны ниже. Для композиции ЛП ретифанлимаба, разведенной в D5W, результаты тестов обобщены в Таблице 30 и Таблице 31 (1,4 мг/мл), а также в Таблице 32 и Таблице 33 (10 мг/мл).

15

20

**Таблица 26: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (2-8°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |                |                   |                |                   |                |                   |                |                   |
|---------------------------|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                           | 2-8°C  |                   |                |                   |                |                   |                |                   |                |                   |
|                           | T0   |                   | 12 ч           |                   | 24 ч           |                   | 36 ч           |                   | 48 ч           |                   |
|                           | КО<br>Е/м<br>л   | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 82   | Н/П               | 76             | 0                 | 61             | -0,1              | 51             | -0,2              | 49             | -0,2              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 55   | Н/П               | 51             | 0                 | 49             | 0                 | 41             | -0,1              | 41             | -0,1              |
| <i>E. coli</i>            | 45   | Н/П               | 41             | -0,1              | 29             | -0,2              | 25             | -0,3              | 29             | -0,2              |
| <i>C. albicans</i>        | 41   | Н/П               | 39             | 0                 | 36             | 0                 | 35             | -0,1              | 37             | -0,2              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 17   | Н/П               | 15             | 0                 | 10             | -0,2              | 11             | -0,2              | 11             | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 53   | Н/П               | 42             | -0,1              | 27             | -0,3              | 19             | -0,4              | 16             | -0,5              |

**Таблица 27: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (20 – 25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |            |                   |            |                   |
|---------------------------|--|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
|                           | 20 – 25°C  |                   |            |                   |            |                   |
|                           | 52 ч   |                   | 56 ч       |                   | 60 ч       |                   |
|                           | КОЕ/м<br>л   | log <sub>10</sub> | КОЕ/м<br>л | log <sub>10</sub> | КОЕ/м<br>л | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 51   | -0,2              | 49         | -0,2              | 43         | -0,3              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 41   | -0,1              | 22         | -0,4              | 23         | -0,3              |
| <i>E. coli</i>            | 27   | -0,3              | 16         | -0,5              | 17         | -0,5              |
| <i>C. albicans</i>        | 26   | -0,2              | 21         | -0,3              | 11         | -0,6              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 10   | -0,2              | 10         | -0,2              | 10         | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 13   | -0,6              | 0          | -1,7              | 0          | -1,7              |

**Таблица 28: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (2-8°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |        |                   |        |                   |        |                   |        |                   |
|---------------------------|--|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|
|                           | 2-8°C  |                   |        |                   |        |                   |        |                   |        |                   |
|                           | T0   |                   | 12 ч   |                   | 24 ч   |                   | 36 ч   |                   | 48 ч   |                   |
|                           | КОЕ/мл   | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 86   | Н/П               | 77     | 0                 | 79     | 0                 | 71     | 0                 | 71     | 0                 |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 57   | Н/П               | 49     | -0,1              | 47     | -0,1              | 46     | -0,1              | 44     | -0,2              |
| <i>E. coli</i>            | 49   | Н/П               | 41     | -0,1              | 39     | -0,1              | 25     | -0,3              | 25     | -0,3              |
| <i>C. albicans</i>        | 49   | Н/П               | 48     | 0                 | 47     | 0                 | 46     | 0                 | 35     | -0,2              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 19   | Н/П               | 16     | -0,1              | 14     | -0,2              | 14     | -0,2              | 14     | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 55   | Н/П               | 51     | 0                 | 40     | -0,1              | 37     | -0,1              | 32     | -0,2              |

**Таблица 29: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (20-25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |        |                   |        |                   |        |                   |
|---------------------------|--|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|
|                           | 20-25°C  |                   |        |                   |        |                   |        |                   |
|                           | 48 ч   |                   | 52 ч   |                   | 56 ч   |                   | 60 ч   |                   |
|                           | КОЕ/мл   | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 71   | 0                 | 68     | -0,1              | 64     | -0,1              | 61     | -0,1              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 44   | -0,2              | 41     | -0,2              | 38     | -0,2              | 40     | -0,2              |
| <i>E. coli</i>            | 25   | -0,3              | 21     | -0,4              | 21     | -0,4              | 17     | -0,5              |
| <i>C. albicans</i>        | 35   | -0,2              | 32     | -0,2              | 23     | -0,3              | 14     | -0,6              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 14   | -0,2              | 11     | -0,3              | 10     | -0,3              | 10     | -0,3              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 32   | -0,2              | 25     | -0,3              | 10     | -0,7              | 9      | -0,7              |

**Таблица 30: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в D5W (2-8°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |                |                   |                |                   |                |                   |                |                   |
|---------------------------|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                           | 2-8°C  |                   |                |                   |                |                   |                |                   |                |                   |
|                           | T0   |                   | 12 ч           |                   | 24 ч           |                   | 36 ч           |                   | 48 ч           |                   |
|                           | КО<br>Е/м<br>л   | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 83   | Н/П               | 52             | -0,2              | 16             | -0,7              | 5              | -1,2              | 2              | -0,5              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 57   | Н/П               | 41             | -0,2              | 23             | -0,4              | 10             | -0,8              | 7              | -1,0              |
| <i>E. coli</i>            | 44   | Н/П               | 26             | -0,3              | 16             | -0,5              | 17             | -1,5              | 9              | -0,7              |
| <i>C. albicans</i>        | 43   | Н/П               | 38             | 0,0               | 32             | -0,1              | 17             | -0,4              | 15             | -0,4              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 15   | Н/П               | 11             | -0,2              | 10             | -0,2              | 10             | -0,2              | 11             | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 57   | Н/П               | 48             | -0,1              | 2              | -1,5              | 0              | -1,8              | 0              | -1,8              |

**Таблица 31: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в D5W (20 – 25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |            |                   |            |                   |
|---------------------------|--|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
|                           | 20 – 25°C  |                   |            |                   |            |                   |
|                           | 52 ч   |                   | 56 ч       |                   | 60 ч       |                   |
|                           | КОЕ/м<br>л   | log <sub>10</sub> | КОЕ/м<br>л | log <sub>10</sub> | КОЕ/м<br>л | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 0  | -1,9              | 0          | -1,9              | 0          | -1,9              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 3  | -1,3              | 0          | -1,8              | 1          | -1,8              |
| <i>E. coli</i>            | 2  | -1,4              | 1          | -1,7              | 2          | -1,4              |
| <i>C. albicans</i>        | 13   | -0,5              | 14         | -1,5              | 9          | -0,6              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 10   | -0,2              | 10         | -0,2              | 10         | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 0  | -1,8              | 0          | -1,8              | 0          | -1,8              |



**Таблица 32: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в D5W (2-8°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |         |                   |         |                   |         |                   |         |                   |
|---------------------------|--|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                           | 2-8°C  |                   |         |                   |         |                   |         |                   |         |                   |
|                           | T0   |                   | 12 ч    |                   | 24 ч    |                   | 36 ч    |                   | 48 ч    |                   |
|                           | КОЕ /мл  | log <sub>10</sub> | КОЕ /мл | log <sub>10</sub> | КОЕ /мл | log <sub>10</sub> | КОЕ /мл | log <sub>10</sub> | КОЕ /мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 92   | Н/П               | 53      | -0,3              | 48      | -0,3              | 18      | -0,7              | 13      | -0,9              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 66   | Н/П               | 53      | -0,1              | 31      | -0,3              | 32      | -0,3              | 29      | -0,3              |
| <i>E. coli</i>            | 57   | Н/П               | 38      | -0,2              | 24      | -0,4              | 26      | -0,4              | 14      | -0,7              |
| <i>C. albicans</i>        | 41   | Н/П               | 37      | 0                 | 31      | -0,1              | 29      | -0,2              | 27      | -0,2              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 16   | Н/П               | 14      | -0,1              | 13      | -0,1              | 11      | -0,2              | 11      | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 56   | Н/П               | 38      | -0,1              | 28      | -0,3              | 0       | -1,7              | 0       | -1,7              |

**Таблица 33: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в D5W (20 – 25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |        |                   |        |                   |
|---------------------------|--|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|
|                           | 20 – 25°C  |                   |        |                   |        |                   |
|                           | 52 ч   |                   | 56 ч   |                   | 60 ч   |                   |
|                           | КОЕ/мл   | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> | КОЕ/мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 5  | -1,3              | 0      | -2,0              | 0      | -2,0              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 19   | -0,5              | 7      | -1,0              | 8      | -0,9              |
| <i>E. coli</i>            | 15   | -0,6              | 13     | -0,7              | 3      | -1,3              |
| <i>C. albicans</i>        | 25   | -0,2              | 16     | -0,4              | 11     | -0,6              |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 11   | -0,2              | 10     | -0,2              | 10     | -0,2              |
| <i>S. epidermidis</i>     | 0  | -1,7              | 0      | -1,7              | 0      | -1,7              |

5 [00238] Для исследования, проведенного при комнатной температуре (20-25°C), результаты тестирования раствора ретифанлимаба, разведенного в физиологическом растворе, обобщены в **Таблице 34** (1,4 мг/мл) и **Таблице 35** (10 мг/мл). Для раствора

ретифанлимаба, разведенного в D5W, результаты тестирования обобщены в **Таблице 36** (1,4 мг/мл) и **Таблице 37** (10 мг/мл).

**Таблица 34: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (20-25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |         |                   |         |                   |         |                   |         |                   |
|---------------------------|--|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                           | T0   |                   | 6 ч     |                   | 8 ч     |                   | 12 ч    |                   | 16 ч    |                   |
|                           | КО Е/мл  | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 96   | Н/П               | 89      | -0,1              | 91      | 0                 | 90      | 0                 | 91      | 0                 |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 77   | Н/П               | 73      | 0                 | 70      | -0,1              | 66      | -0,1              | 65      | -0,1              |
| <i>E. coli</i>            | 76   | Н/П               | 54      | -0,2              | 61      | -0,1              | 57      | -0,1              | 56      | -0,2              |
| <i>C. albicans</i>        | 15   | Н/П               | 16      | 0                 | 14      | -0,1              | 16      | 0                 | 16      | 0                 |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 16   | Н/П               | 16      | 0                 | 15      | 0                 | 15      | 0                 | 15      | 0                 |
| <i>S. epidermidis</i>     | 46   | Н/П               | 48      | 0                 | 47      | 0                 | 46      | 0                 | 32      | -0,2              |

**Таблица 35: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в 0,9% физиологическом растворе (20-25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |         |                   |         |                   |         |                   |         |                   |
|---------------------------|--|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                           | T0   |                   | 6 ч     |                   | 8 ч     |                   | 12 ч    |                   | 16 ч    |                   |
|                           | КО Е/мл  | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 96   | Н/П               | 86      | -0,1              | 77      | -0,1              | 92      | 0                 | 92      | 0                 |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 75   | Н/П               | 73      | 0                 | 70      | -0,1              | 75      | 0                 | 73      | 0                 |
| <i>E. coli</i>            | 67   | Н/П               | 57      | 0                 | 53      | -0,1              | 53      | -0,1              | 53      | -0,1              |
| <i>C. albicans</i>        | 14   | Н/П               | 17      | 0,1               | 17      | 0,1               | 14      | 0                 | 14      | 0                 |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 15   | Н/П               | 15      | 0                 | 16      | 0                 | 15      | 0                 | 16      | 0                 |
| <i>S. epidermidis</i>     | 45   | Н/П               | 39      | -0,1              | 42      | -0,1              | 50      | 0                 | 29      | -0,2              |

5

**Таблица 36: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (1,4 мг/мл) в D5W (20-25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |         |                   |         |                   |         |                   |         |                   |
|---------------------------|--|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|                           | T0   |                   | 6 ч     |                   | 8 ч     |                   | 12 ч    |                   | 16 ч    |                   |
|                           | КО Е/мл  | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> | КО Е/мл | log <sub>10</sub> |

|                        |    |     |    |      |    |      |    |      |    |      |
|------------------------|----|-----|----|------|----|------|----|------|----|------|
|                        | Л  |     | Л  |      | Л  |      | Л  |      | Л  |      |
| <i>S. aureus</i>       | 96 | Н/П | 56 | -0,3 | 18 | -0,7 | 13 | -0,9 | 4  | -1,4 |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 78 | Н/П | 74 | 0    | 71 | 0    | 69 | -0,1 | 75 | 0    |
| <i>E. coli</i>         | 68 | Н/П | 48 | -0,1 | 56 | -0,1 | 52 | -0,1 | 50 | -0,1 |
| <i>C. albicans</i>     | 19 | Н/П | 17 | -0,1 | 16 | -0,1 | 13 | -0,2 | 15 | -0,1 |
| <i>A. brasiliensis</i> | 16 | Н/П | 16 | 0    | 16 | 0    | 15 | 0    | 15 | 0    |
| <i>S. epidermidis</i>  | 60 | Н/П | 39 | -0,2 | 28 | -0,4 | 31 | -0,3 | 36 | -0,2 |

**Таблица 37: Результаты пробы с микробной нагрузкой разведенного лекарственного продукта ретифанлимаба (10 мг/мл) в D5W (20-25°C)\***

| Тестируемый микроорганизм | Количество микроорганизмов (КОЕ/мл) и изменение единицы измерения log <sub>10</sub> по сравнению с T = 0 |                   |                |                   |                |                   |                |                   |                |                   |
|---------------------------|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                           | T0   |                   | 6 ч            |                   | 8 ч            |                   | 12 ч           |                   | 16 ч           |                   |
|                           | КО<br>Е/м<br>л   | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> | КО<br>Е/м<br>л | log <sub>10</sub> |
| <i>S. aureus</i>          | 93   | Н/П               | 79             | -0,1              | 52             | -0,3              | 26             | -0,6              | 17             | -0,8              |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 77   | Н/П               | 71             | 0                 | 78             | 0                 | 80             | 0                 | 73             | 0                 |
| <i>E. coli</i>            | 61   | Н/П               | 47             | -0,1              | 46             | -0,1              | 51             | -0,1              | 52             | -0,1              |
| <i>C. albicans</i>        | 15   | Н/П               | 15             | 0                 | 14             | -0,1              | 17             | 0                 | 15             | 0                 |
| <i>A. brasiliensis</i>    | 17   | Н/П               | 15             | 0                 | 15             | 0                 | 15             | 0                 | 15             | 0                 |
| <i>S. epidermidis</i>     | 53   | Н/П               | 50             | 0                 | 37             | -0,1              | 44             | -0,1              | 23             | -0,3              |

\*Сокращения, используемые в **Таблицах 26-37**: КОЕ = колониеобразующие единицы; Н/П = не применимо; T = время.

**[00239]** Для композиции ЛП ретифанлимаба, разведенной в 0,9% физиологическом растворе, при обеих концентрациях не наблюдали увеличения количества микроорганизмов (то есть не более 0,5 log<sub>10</sub> КОЕ/мл по сравнению со значением T = 0) для любого из шести тестируемых организмов в течение тестируемого периода времени и в обоих температурных условиях. Для композиции ЛП ретифанлимаба, разведенной в D5W, ни один из тестируемых микроорганизмов не продемонстрировал какого-либо роста с течением времени ни в одном из тестируемых образцов при обоих уровнях концентрации и обоих условиях хранения. Для некоторых разведений ретифанлимаба количество микроорганизмов некоторых микроорганизмов со временем уменьшалось. Такое явление более заметно для образцов, инокулированных двумя грамположительными бактериями, *S. aureus* и *S. epidermidis*. Таким образом, как в 0,9% физиологическом растворе, так и в D5W ни для одной из комбинаций разведенных

растворов ретифанлимаба не наблюдали какого-либо увеличения числа микроорганизмов с течением времени.

## 2.7. Выводы исследований совместимости введения ретифанлимаба

5 [00240] Показали, что фармацевтические композиции ретифанлимаба согласно настоящему изобретению совместимы с физиологическим раствором и растворами D5W в пакетах для в/в введения из различных конструкционных материалов в концентрациях 1,4 мг/мл, 4,5 мг/мл и 10 мг/мл, а также совместимы со всеми использованными различными наборами для введения. Результаты подтверждают время в/в введения раствора ретифанлимаба 30 минут и хранение препарата в пакете 10 для в/в введения до 6 часов при комнатной температуре и 24 часа при 2-8°C. Кроме того, все протестированные встроенные или дополнительные фильтры из различных материалов и с разным размером пор были совместимы с ретифанлимабом.

15 [00241] Результаты исследования циклического изменения температуры и встряхивания показывают, что в условиях моделирования «наихудшего случая» при хранении и встряхивании при обеих концентрациях 1,4 мг/мл и 10 мг/мл наблюдали увеличение количества видимых и невидимых частиц ( $\geq 10$  и 25 мкм) без какого-либо другого влияния на качество продукта. Однако после инфузии через встроенный фильтр видимых частиц не осталось, и количество невидимых частиц было значительно уменьшено.

20 [00242] Пробу с микробной нагрузкой выполняли для обеспечения безопасности пациента при обращении во время использования при приготовлении инфузионного раствора ретифанлимаба для в/в введения. Чтобы отразить потенциальное клиническое хранение препарата для в/в введения в холодильнике и при комнатной температуре, препараты ретифанлимаба для в/в введения, разведенные в физиологическом растворе 25 и 5% растворах декстрозы, хранили в двух разных условиях: 2-8°C в течение 48 часов с последующим дополнительным 12-часовым хранением при комнатной температуре и при комнатной температуре в течение 12 часов. Результаты исследования с микробной нагрузкой также подтверждают предлагаемое хранение препаратов ретифанлимаба в пакете для в/в введения до 6 часов при комнатной температуре и 24 часа при 2-8°C.

30

### Пример 3. Долгосрочные и ускоренные исследования стабильности

**[00243]** Выполняли долгосрочные и ускоренные исследования стабильности иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба в стеклянных флаконах объемом 10 мл или 20 мл, закрытых пробкой. Стабильность оценивали для композиции ЛП ретифанлимаба, хранившейся в рекомендуемых условиях при 2-8°C до 60 месяцев и хранившейся в условиях ускоренного исследования при 25°C до 6 месяцев.

### 3.1. Экспериментальный план

**[00244]** Обобщенная информация об использованных тестах и интервалах, обычно оцениваемых в условиях хранения при 2-8°C и 25°C, представлена в Таблицах **38А** и **38В**, соответственно. Эти исследования выполняли на 12 различных сериях иллюстративной композиции ЛП ретифанлимаба. Большинство исследований проводили с перевернутыми флаконами и по меньшей мере одно исследование проводили с вертикальными флаконами.

**Таблица 38А: Временные точки тестирования стабильности при хранении при 2-8°C**

| Описание теста                         | Интервал тестирования (месяцы) |     |     |   |     |    |     |    |    |    |    |
|--|--------------------------------|-----|-----|---|-----|----|-----|----|----|----|----|
|  | 0                              | 1   | 3   | 6 | 9   | 12 | 18  | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Концентрация белка по A <sub>280</sub> | X                              | X   | X   | X | X   | X  | X   | X  | X  | X  | X  |
| Активность; ИФА связывания PD-1        | 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-ДСЛ в восстанавливающих условиях    | X                              | X   | X   | X | X   | X  | X   | X  | X  | X  | X  |
| КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях  | X                              | X   | X   | X | X   | X  | X   | X  | X  | X  | X  |
| sIEF                                   | 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                              | N/3 | N/3 | X | N/3 | X  | N/3 | X  | X  | X  | X  |
| Невидимые частицы                      | X                              | N/3 | N/3 | X | N/3 | X  | N/3 | X  | X  | X  | X  |

**Таблица 38В: Тестирование стабильности при 25 ± 2°C**

| Описание теста <sup>a</sup>            | Интервал тестирования (месяцы) |     |     |     |   |
|--|--------------------------------|-----|-----|-----|---|
|  | 0                              | 1   | 3   | 5   | 6 |
| Концентрация белка по A <sub>280</sub> | X                              | X   | X   | X   | X |
| Активность; ИФА связывания PD-1        | X                              | X   | X   | X   | X |
| Э-ВЭЖХ                                 | X                              | X   | X   | X   | X |
| КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях    | X                              | X   | X   | X   | X |
| КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях  | X                              | X   | X   | X   | X |
| cIEF                                   | 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                              | Н/З | Н/З | Н/З | X |

5 Сокращения, используемые в **Таблицах 38А-38В**: КЭ-ДСЛ = капиллярный электрофорез в присутствии додецилсульфата лития; ИФА = иммуноферментный анализ; cIEF-капиллярное изоэлектрическое фокусирование; Э-ВЭЖХ = эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография; Н/З = не запланировано (указывает, что анализ не требуется для этой временной точки).

### 3.2. Результаты

10 [00245] Результаты всех тестов типичной серии, хранившейся в течение 60 месяцев при 2-8°C и в течение 6 месяцев при 25°C, представлены в **Таблицах 39А-39В** и **Таблице 40**, соответственно. Дополнительные сведения об анализе активности, чистоты и стабильности белка (мономеры и кислотные и основные варианты) обобщенно представлены ниже.

| Тест   | Время (месяцы) |      |      |      |      |      |
|--|----------------|------|------|------|------|------|
|  | 0              | 1    | 3    | 6    | 9    |      |
| Концентрация белка (мг/мл)                       | 25,1           | 24,8 | 25,0 | 25,0 | 25,2 |      |
| Активность, связывание PD-1 (%)                  | 101            | 93   | 99   | 103  | 92   |      |
| Э-ВЭЖХ   | % мономера     | 98,3 | 98,2 | 98,0 | 97,8 | 97,8 |
|  | % ВМС          | 1,7  | 1,7  | 1,9  | 2,1  | 2,2  |
|  | % НМС          | 0,1  | 0,1  | 0,1  | 0,1  | 0,1  |
| КЭ-ДСЛ восстанавливающих условиях <sup>В</sup>   | 97,6           | 97,2 | 97,3 | 97,5 | 97,6 |      |
| КЭ-ДСЛ невосстанавливающих условиях <sup>В</sup> | 97,9           | 98,3 | 97,7 | 97,5 | 98,2 |      |

| <b>Таблица 39А: Данные по стабильности, серия ЛП ретифанлимаба (2-8°C)</b> |                      |                       |          |          |          |          |
|--|----------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Тест</b>  |                      | <b>Время (месяцы)</b> |          |          |          |          |
|  |                      | <b>0</b>              | <b>1</b> | <b>3</b> | <b>6</b> | <b>9</b> |
| сIEF   | % МСР                | 68,3                  | 68,6     | 67,3     | 71,7     | 67,8     |
|  | % AV                 | 21,8                  | 21,6     | 22,6     | 18,5     | 23,6     |
|  | % BV                 | 9,8                   | 9,8      | 10,1     | 9,8      | 8,6      |
| Внешний вид, прозрачность  |                      | СО                    | СО       | СО       | СО       | СО       |
| Внешний вид, цвет  |                      | БЖ                    | БЖ       | БЖ       | БЖ       | БЖ       |
| Внешний вид, видимые частицы   |                      | FFP                   | FFP      | FFP      | FFP      | FFP      |
| рН   |                      | 5,2                   | 5,1      | 5,1      | 5,1      | 5,2      |
| Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O)                                   |                      | 295                   | Н/З      | Н/З      | 307      | Н/З      |
| Невидимые частицы  | P <sub>≥2</sub> мкм  | 4191                  | Н/З      | Н/З      | 3096     | Н/З      |
|  | P <sub>≥10</sub> мкм | 44                    | Н/З      | Н/З      | 32       | Н/З      |
|  | P <sub>≥25</sub> мкм | 5                     | Н/З      | Н/З      | 12       | Н/З      |
| Стерильность   |                      | Нет роста             | Н/З      | Н/З      | Н/З      | Н/З      |

| <b>Таблица 39В: Данные по стабильности, серия ЛП ретифанлимаба (2-8°C)</b> |            |                       |           |           |           |           |           |
|--|------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Тест</b>  |            | <b>Время (месяцы)</b> |           |           |           |           |           |
|  |            | <b>12</b>             | <b>18</b> | <b>24</b> | <b>36</b> | <b>48</b> | <b>60</b> |
| Концентрация белка (мг/мл)   |            | 25,0                  | 24,4      | 24,3      | 25,3      | 25,5      | 25,1      |
| Активность, связывание PD-1 (%)  |            | 87                    | 101       | 107       | 92        | 94        | 94        |
| Э-ВЭЖХ   | % мономера | 97,7                  | 97,6      | 97,5      | 97,3      | 97,2      | 97,2      |
|  | % ВМС      | 2,2                   | 2,3       | 2,4       | 2,5       | 2,6       | 2,7       |
|  | % НМС      | 0,1                   | 0,1       | 0,1       | Н/П       | Н/П       | Н/П       |
| КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях  |            | 97,0                  | 97,6      | 95,8      | 97,0      | 97,2      | 97,3      |
| КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях                                      |            | 97,5                  | 97,6      | 97,4      | 96,9      | 97,8      | 96,5      |
| сIEF   | % МСР      | 67,8                  | 67,2      | 67,1      | 66,3      | 65,7      | 67,2      |
|  | % AV       | 23,9                  | 23,7      | 24,1      | 25,8      | 25,0      | 25,9      |
|  | % BV       | 8,3                   | 9,1       | 8,8       | 7,9       | 9,3       | 6,9       |
| Внешний вид, прозрачность  |            | СО                    | СО        | СО        | СО        | СО        | СО        |

**Таблица 39В: Данные по стабильности, серия ЛП ретифанлимаба (2-8°C)**

| Тест                                     |          | Время (месяцы) |     |           |           |           |           |
|--|----------|----------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  |          | 12             | 18  | 24        | 36        | 48        | 60        |
| Внешний вид, цвет                        |          | БЖ             | БЖ  | БЖ        | БЖ        | Бесцв.    | БЖ        |
| Внешний вид, видимые частицы             |          | FFP            | FFP | FFP       | PFP       | PFP       | PFP       |
| pH                                       |          | 5,1            | 5,1 | 5,2       | 5,2       | 5,1       | 5,1       |
| Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O) |          | 303            | -   | 302       | 305       | 291       | 290       |
| Невидимые частицы                        | P≥2 мкм  | 2737           | Н/З | 3579      | 3671      | 3315      | 3749      |
|  | P≥10 мкм | 13             | Н/З | 20        | 37        | 77        | 35        |
|  | P≥25 мкм | 1              | Н/З | 2         | 1         | 1         | 1         |
| Стерильность                             |          | Нет роста      | Н/З | Нет роста | Нет роста | Нет роста | Нет роста |

**Таблица 40: Данные по стабильности, серия ЛП ретифанлимаба (25 ± 2°C)**

| Тест                                     |            | Время (месяцы) |      |      |      |      |
|--|------------|----------------|------|------|------|------|
|  |            | 0              | 1    | 3    | 5    | 6    |
| Концентрация белка (мг/мл)               |            | 25,1           | 24,7 | 24,9 | 25,1 | 25,0 |
| Активность, связывание PD-1 (%)          |            | 101            | 96   | 96   | 100  | 99   |
| ХЖС-Э-В                                  | % мономера | 98,3           | 98,2 | 97,8 | 97,4 | 97,3 |
|  | % ВМС      | 1,7            | 1,8  | 2,0  | 2,4  | 2,5  |
|  | % НМС      | 0,1            | 0,1  | 0,1  | 0,2  | 0,2  |
| КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях      |            | 97,6           | 97,1 | 97,3 | 97,7 | 97,5 |
| КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях    |            | 97,9           | 98,2 | 98,1 | 96,3 | 97,3 |
| сIEF                                     | % МСР      | 68,3           | 68,1 | 63,7 | Н/Р  | 65,2 |
|  | % AV       | 21,8           | 22,8 | 28,0 | Н/Р  | 27,5 |
|  | % BV       | 9,8            | 9,1  | 8,4  | Н/Р  | 7,2  |
| Внешний вид, прозрачность                |            | СО             | СО   | СО   | СО   | СО   |
| Внешний вид, цвет                        |            | БЖ             | БЖ   | БЖ   | БЖ   | БЖ   |
| Внешний вид, видимые частицы             |            | FFP            | FFP  | FFP  | FFP  | FFP  |
| pH                                       |            | 5,2            | 5,1  | 5,2  | 5,1  | 5,1  |
| Осмоляльность (мОсм/кг H <sub>2</sub> O) |            | 295            | -    | -    | -    | 308  |
| Б  | P≥2 мкм    | 4191           | -    | -    | -    | 3219 |



| Таблица 40: Данные по стабильности, серия ЛП ретифанлимаба (25 ± 2°C) |                |   |   |   |    |
|---|----------------|---|---|---|----|
| Тест  | Время (месяцы) |   |   |   |    |
|   | 0              | 1 | 3 | 5 | 6  |
| P <sub>≥10</sub> мкм  | 44             | - | - | - | 26 |
| P <sub>≥25</sub> мкм  | 5              | - | - | - | 10 |

5 Сокращения, используемые в **Таблицах 39А-39В** и **Таблице 40**: Э-ВЭЖХ: моно = мономер, ВМС = высокомолекулярные соединения, НМС = низкомолекулярные соединения; МСР = главный пик заряда, АV = кислотные варианты, ВV = основные варианты; СО = слегка опалесцирующий; БЖ = бледно-желтый; Бесцв. = бесцветный; FFP = по существу не содержит видимых посторонних частиц; PFP = практически не содержит видимых частиц; Н/З = не запланирован; указывает, что тест не требуется для этой временной точки; Н/Р = результат отсутствует из-за ошибки

10 **[00246]** Данные по стабильности для всех изученных серий ЛП соответствуют приемлемым пределам в течение 60 месяцев в предусмотренных условиях долгосрочного хранения при 2-8°C. Небольшое снижение чистоты наблюдали с помощью методов Э-ВЭЖХ, КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях и КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях. Гетерогенность согласно сIEF также характеризовалась небольшим уменьшением главного пика и соответствующим  
15 увеличением кислотных вариантов. Не наблюдали никаких дополнительных изменений, превышающих вариабельность аналитических методик, для других контролируемых параметров.

20 **[00247]** В условиях ускоренного исследования стабильности при хранении при 25 ± 2°C наблюдали небольшое уменьшение чистоты с помощью методов Э-ВЭЖХ (≤ 1%), КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях (≤ 1%) и КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях (≤ 2,5%). Эти изменения чистоты в условиях ускоренного исследования не являются неожиданными для белков, и результаты были вполне в приемлемых пределах. Гетерогенность согласно сIEF характеризовалась умеренным увеличением  
25 уровня кислотных вариантов (≤17,5%). 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 надежную стабильность ЛП ретифанлимаба.

### 3.3. Выводы о стабильности

[00248] Приведенные выше анализы количественных данных из методов, указывающих на стабильность, для нескольких серий подтверждают срок годности по меньшей мере 24 месяца при рекомендуемых условиях хранения 2-8°C для  
5 фармацевтических композиций ретифанлимаба согласно настоящему изобретению. Типичные данные по стабильности, приведенные в **Таблицах 39А-39В** и **Таблице 40**, 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  
10 месяца, с верхним пределом от по меньшей мере приблизительно 36 до по меньшей мере приблизительно 60 месяцев.

#### Пример 4. Материалы и методы

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

[00249] Концентрацию белка ретифанлимаба определяли с помощью системы SoloVPE (УФ-система с изменяющейся длиной пути SoloVPE от C Technologies, Inc.). 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  
20 белка рассчитывали с использованием следующего уравнения угловой спектроскопии:

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

где  $c$  представляет собой концентрацию,  $M$  представляет собой наклон линии регрессии, и  $\alpha$  представляет собой коэффициент экстинкции [ $1,43 \text{ (мг/мл)}^{-1}\text{см}^{-1}$ ], который рассчитывали на основании аминокислотной последовательности  
25 ретифанлимаба.

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

[00250] Невидимые частицы в лекарственном продукте детектировали, измеряли размер и подсчитывали с использованием метода, описанного в Фарм. США <788> и Евр. фарм. 2.9.19. Применяли электронную систему подсчета частиц взвеси с  
30 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 (НІАС). Для анализа объединяли десять флаконов (10 мл/флакон) лекарственного продукта.

#### **4.3. Внешний вид**

5 [00251] Внешний вид оценивали визуально в соответствии с Евр. фарм. 2.2.1 и 2.2.2 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 цветовых стандартов, сертифицированных согласно требованиям Евр. фарм. Степень прозрачности  
10 определяли с использованием референсных стандартов суспензии, сертифицированных согласно требованиям Евр. фарм.

#### **4.1 рН-тестирование**

[00252] рН раствора измеряли потенциометрически с использованием  
15 откалиброванного рН-метра в соответствии с методами сборников [Фарм. США<791>, Евр. фарм. 2.2.3]. Перед тестированием образцов рН-метр калибровали по 3 точкам с использованием сертифицированных стандартов рН, начиная со стандартного буфера рН 7, затем переходили к стандартному буферу рН 4, а затем к рН 10. После калибровки выполняли проверку пригодности системы с использованием двух  
20 сертифицированных буферов для определения рН при рН 5 и рН 8.

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

[00253] Эксклюзионную высокоэффективную жидкостную хроматографию (Э-ВЭЖХ) использовали для измерения чистоты продукта и для измерения примесей, в частности, агрегатов продукта. Анализ включает референсный стандарт ретифанлимаба в качестве контрольного образца для определения идентичности пика мономера и пригодности системы. Образцы впрыскивали на колонку для эксклюзионной ВЭЖХ и элюировали изократически буфером с фосфатом натрия/сульфатом натрия. Элюированные белки детектировали с использованием поглощения ультрафиолетового (УФ) света при 280  
25 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 (называемых  
30

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 (называемых низкомолекулярными соединениями или НМС).

#### 5 4.5. Гетерогенность заряда и идентичность по данным сIEF

[00254] Гетерогенность заряда и идентичность ретифанлимаба оценивали с помощью капиллярной изоэлектрической фокусировки (сIEF). сIEF выполняли с использованием системы iCE3 с автоматическим пробоотборником Alcott 720NV (ProteinSimple). Готовили референсный стандарт ретифанлимаба и образцы тестируемого изделия, содержащие амфолиты-носители и маркеры рI, и загружали в капиллярный картридж для анализа. Электролитические баки на каждом конце капилляра заполняли растворами анолита и католита. Прикладывали напряжение и фокусировали образцы в их рI. Камера регистрировала изображение поглощения ультрафиолетового света всей капиллярной колонки каждые 30 секунд, что позволяло отслеживать этап фокусировки в реальном времени. Полученное изображение профиля разделения регистрировали и анализировали с помощью программного обеспечения для анализа данных хроматографической системы. Электрофоретический профиль тестируемого изделия сравнивали с электрофоретическим профилем референсного стандарта. Сообщаемыми результатами анализа были средний % площади главного пика заряда, средний % площади кислотных вариантов и средний % площади основных вариантов дублирующихся препаратов.

[00255] Для подтверждения идентичности, при необходимости, значение рI главного пика тестируемого изделия должно быть в пределах 0,5 единицы рI от рI главного пика референсного стандарта ретифанлимаба, и профиль тестируемого изделия должен качественно совпадать с профилем референсного стандарта в пределах данного набора образцов.

#### 4.6. Чистота согласно КЭ-ДСЛ в восстанавливающих условиях

[00256] Капиллярный электрофорез с додецилсульфатом лития (КЭ-ДСЛ) в восстанавливающих условиях предоставил количественную информацию о чистоте продукта, а также качественную информацию о природе примесей, аддуктов, фрагментов продукта и ковалентно связанных соединений. Образцы денатурировали и восстанавливали путем нагревания в буфере для образцов с ДСЛ, содержащем восстановитель 2-меркаптоэтанол (βME). Затем образцы подвергали электрофорезу с

использованием прибора Sciex (ABSciex, Beckman) PA800/PA800 Plus. Образцы тестируемого изделия и референсного стандарта загружали на капиллярный картридж, и чистоту продукта определяли путем детектирования поглощения УФ-света. После завершения электрофореза данные анализировали с помощью программного обеспечения для электрофореза. Сообщаемый результат для тестируемого изделия был % чистоты, определяемый как сумма процентов пиков, соответствующих легкой цепи (LC) и тяжелой цепи (HC), зарегистрированный с точностью до 0,1%.

#### **4.7. Чистота согласно КЭ-ДСЛ в невосстанавливающих условиях**

**[00257]** Капиллярный электрофорез с додецилсульфатом лития (КЭ-ДСЛ) в невосстанавливающих условиях предоставил 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 с ДСЛ (без восстанавливающего агента) и нагревали. Затем образцы подвергали электрофорезу с использованием прибора Sciex (ABSciex, Beckman) PA800/PA800 Plus. Образцы тестируемого изделия и референсного стандарта загружали на капиллярный картридж, и чистоту продукта определяли с помощью УФ-детектора. После завершения электрофореза данные анализировали с помощью программного обеспечения для электрофореза. Сообщаемый результат для тестируемого изделия был % чистоты (= % интактного ретифанлимаба относительно всех детектированных пиков), зарегистрированный с точностью до 0,1%.

#### **4.8. Активность согласно ИФА связывания PD-1**

**[00258]** Непрямой твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), который позволяет количественно определить активность связывания ретифанлимаба с PD-1, использовали для оценки активности. Рекомбинантный человеческий PD-1 наносили в виде покрытия на твердую фазу (96-луночные планшеты для анализа). Образцу ретифанлимаба давали связываться с иммобилизованным PD-1. Серию разведений тестируемого изделия и референсного стандарта ретифанлимаба тестировали таким образом, чтобы получить кривые зависимости ответа от дозы. Детектирование ретифанлимаба, связанного с иммобилизованным PD-1, осуществляли с помощью антитела к каппа-цепи человека, конъюгированного со щелочной фосфатазой (ЩФ) (aHuk-AP), которое связывается с ретифанлимабом. Количественное определение связанного зондового антитела aHuk-AP достигали путем добавления колориметрического субстрата ЩФ. Окисление добавленного субстрата ЩФ

конъюгированной ЩФ давало окрашенный продукт, который измеряли с помощью спектрофотометрии. Детектированный отклик поглощения пропорционален количеству присутствующего ретифанлимаба. Данные аппроксимировали с использованием ограниченной четырехпараметрической логистической модели для оценки поглощения как функции концентрации ретифанлимаба. Сообщаемый результат, активность в отношении PD-1 тестируемого изделия по отношению к референсному стандарту ретифанлимаба и выраженную в процентах, рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Относительная активность} = 100\% \times \text{ЭК}_{50} \text{ референсного стандарта INCMGA00012} / \text{ЭК}_{50} \text{ тестируемого изделия.}$$

#### 10 4.9. Активность и идентичность согласно ИФА блокады PD-1

[00259] Биоанализ связывания и передачи сигналов рецептора PD-1 использовали для оценки идентичности и активности образцов ретифанлимаба. Биоанализ блокады PD-1 использовали для определения эффективности антитела ретифанлимаба по его способности блокировать связывание рецептора PD-1 (презентированного на клетке Jurkat) с лигандом PD-L1 (презентированным на клетке U2OS). Блокада этого взаимодействия предотвращает путь привлечения SHP1, который инициируется в отсутствие антитела к PD-1, и продуцирует хемилюминесцентный сигнал в сконструированных клетках Jurkat. Разрушение комплекса PD 1/PD-L1 и, следовательно, привлечения SHP1 предотвращает образование активного фермента галактозидазы и может быть непосредственно количественно определено по ингибированию последующего хемилюминесцентного сигнала и измерено с помощью люминесцентного считывателя. Данные аппроксимировали с использованием ограниченной четырехпараметрической логистической модели для оценки люминесценции как функции логарифма концентрации ретифанлимаба. Сообщаемый результат, активность в отношении PD-1 тестируемого изделия по отношению к референсному стандарту ретифанлимаба и выраженную в процентах, рассчитывали по следующей формуле:

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

#### 30 4.10. Проба с микробной нагрузкой

[00260] Ретифанлимаб разводили в 0,9% физиологическом растворе или 5% декстрозе в воде при двух уровнях концентрации, 10 мг/мл и 1,4 мг/мл, чтобы ограничить

диапазон концентраций ретифанлимаба после разведения в пакетах для в/в введения. Пробу с микробной нагрузкой выполняли в двух повторностях путем инокуляции приблизительно 10-100 КОЕ/мл пяти микроорганизмов в соответствии с Фарм. США <51> плюс типичное загрязнение кожи в разведенный препарат ретифанлимаба.

- 5 [00261] Перед выполнением пробы с микробной нагрузкой демонстрировали пригодность метода подсчета микроорганизмов (метод мембранной фильтрации) в комбинации с ЛП ретифанлимаба и микроорганизмами. Отсутствие роста микроорганизмов определяли в соответствии с Фарм. США <51> как увеличение не более чем на  $0,5 \log_{10}$  КОЕ/мл по сравнению со значением T0.
- 10 [00262] Исследование проводили при рекомендуемых температурах хранения в течение удвоенной рекомендуемой продолжительности хранения. Таким образом, разведенный препарат ретифанлимаба сначала хранили при 2-8°C в течение 48 часов, а затем сразу же при комнатной температуре (20-25°C) в течение 12 часов, что привело к общему времени хранения 60 часов. В каждой временной точке разведенные препараты
- 15 ретифанлимаба оценивали на предмет их бактериостатических/фунгистатических свойств и относительной устойчивости к пролиферации микроорганизмов.

#### 4.11. Осмоляльность

- [00263] Осмоляльность измеряли с помощью осмометра, измеряющего понижение температуры замерзания, с использованием методов, определенных в сборниках
- 20 [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.

\* \* \*

- [00264] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в
- 25 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.

- [00265] Настоящее изобретение не должно быть ограничено конкретными вариантами реализации, описанными в настоящей заявке. Многие модификации и вариации могут
- 30 быть выполнены без отклонения от его сущности и объема, как будет понятно 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

5 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:
  - а) от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл ретифанлимаба;
  - 5 б) ацетат;
  - с) сахарозу;
  - д) полисорбат-80 («PS80»); и
  - е) воду.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что  
10 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,  
15 что указанная композиция содержит:
  - а) от приблизительно 5 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от  
приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл сахарозы, от  
приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,6 мг/мл PS80 и воду,  
причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,0 до  
20 приблизительно 6,5;
  - б) от приблизительно 7,5 мМ до приблизительно 20 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  
25 приблизительно 6,5;
  - с) от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от  
приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от  
приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду,

причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или

d) от приблизительно 9 мМ до приблизительно 11 мМ ацетата, от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл PS80 и воду, причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7.

5

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанный ретифанлимаб присутствует в концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

10

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанный ретифанлимаб присутствует в концентрации приблизительно 25 мг/мл.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанный ацетат содержит ледяную уксусную кислоту в концентрации от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 0,35 мг/мл и тригидрат ацетата натрия в концентрации от приблизительно 0,80 мг/мл до приблизительно 2,0 мг/мл.

15

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.

20

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанная сахароза присутствует в концентрации от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.

25

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанная сахароза присутствует в концентрации приблизительно 90 мг/мл.

10.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что указанный PS80 присутствует в концентрации от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,15 мг/мл.
- 5 12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что указанный PS80 присутствует в концентрации приблизительно 0,1 мг/мл.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7.
- 10 14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет рН приблизительно 5,1.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, приблизительно 0,18 мг/мл ледяной уксусной кислоты, 15 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 4,8 до приблизительно 5,4.
- 20 16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
- 25 17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности приблизительно 24 месяца при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности приблизительно 36 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности приблизительно 48 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
- 5 20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет срок годности приблизительно 60 месяцев при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 200 до приблизительно 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
- 10 22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 225 до приблизительно 400 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
- 15 23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 250 до приблизительно 375 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет осмоляльность от приблизительно 260 до приблизительно 340 мОсм/кг H<sub>2</sub>O.
- 20 25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту указанного ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при 25°C.
- 25 26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает мономерную чистоту указанного ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 18 месяцев при от 2°C до приблизительно 8°C.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности

указанного ретифанлимаба в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев при 25°C.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что указанная композиция поддерживает профиль гетерогенности указанного ретифанлимаба 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 вода представляет собой стерильную, непирогенную, дистиллированную воду.
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что указанная композиция является стерильной.
31. Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-30, причем указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 10 мл.
32. Контейнер по п. 31, отличающийся тем, что указанный объем приблизительно 10 мл указанной фармацевтической композиции содержит:
- а) приблизительно 250 мг ретифанлимаба;
  - б) приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты;
  - в) приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия;
  - г) приблизительно 900 мг сахарозы;
  - д) приблизительно 1 мг PS80; и
  - е) воду; и
- причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.
33. Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-30, причем указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 15 мл.
34. Контейнер по п. 33, отличающийся тем, что указанный объем

приблизительно 15 мл указанной фармацевтической композиции содержит:

- а) приблизительно 375 мг ретифанлимаба;
- б) приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты;
- 5      в) приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия;
- д) приблизительно 1350 мг сахарозы;
- е) приблизительно 1,5 мг PS80; и
- ф) воду; и

10      причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

35.      Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-30, причем указанный контейнер содержит указанную фармацевтическую композицию в объеме приблизительно 20 мл.

15      36.      Контейнер по п. 35, отличающийся тем, что указанный объем приблизительно 20 мл указанной фармацевтической композиции содержит:

- а) приблизительно 500 мг ретифанлимаба;
- б) приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты;
- 20      в) приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия;
- д) приблизительно 1800 мг сахарозы;
- е) приблизительно 2 мг PS80; и
- ф) воду; и

причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

25      37.      Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-30 или контейнер по любому из пп. 31-36 и необязательно дополнительно содержащий инструкции по введению указанной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

30      38.      Набор, содержащий контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, причем указанная композиция содержит:

- а) от приблизительно 21 мг/мл до приблизительно 29 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20

- 5 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или
- 10 b) от приблизительно 22,5 мг/мл до приблизительно 27,5 мг/мл ретифанлимаба, от приблизительно 0,16 мг/мл до приблизительно 0,20 мг/мл ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 0,86 мг/мл до приблизительно 1,1 мг/мл тригидрата ацетата натрия, от приблизительно 76 мг/мл до приблизительно 104 мг/мл сахарозы, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл PS80 и воду, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,7; или
- 15 c) приблизительно 250 мг ретифанлимаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; или
- 20 d) приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; или
- 25 e) приблизительно 500 мг ретифанлимаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80, при этом указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4; и необязательно
- 30 дополнительно содержащий инструкции по введению указанной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
39. Набор по п. 37 или 38, отличающийся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 25 мг/мл ретифанлимаба, 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 4,8 до приблизительно 5,4.

- 5 40. Набор по п. 37 или 38, отличающийся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 250 мг ретифанлимаба, приблизительно 1,8 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 9,5 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 900 мг сахарозы, приблизительно 1 мг PS80, и причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до 10 приблизительно 5,4.
41. Набор по п. 37 или п. 38, отличающийся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 375 мг ретифанлимаба, приблизительно 2,7 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 14,25 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1350 мг сахарозы, приблизительно 1,5 мг PS80, 15 и причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.
42. Набор по п. 37 или 38, отличающийся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 500 мг ретифанлимаба, приблизительно 3,6 мг ледяной уксусной кислоты, приблизительно 19 мг тригидрата ацетата натрия, приблизительно 1800 мг сахарозы, приблизительно 2 мг PS80, 20 причем указанная композиция имеет рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.
43. Запечатанная упаковка, содержащая фармацевтическую композицию по 25 любому из пп. 1-30 или контейнер по любому из пп. 31-36, или набор по любому из пп. 37-42 и необязательно дополнительно содержащая инструкции по введению указанной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.
44. Способ лечения рака, включающий введение ретифанлимаба субъекту, 30 нуждающемуся в этом, с применением фармацевтической композиции по любому из пп. 1-30, контейнера по любому из пп. 31-36, набора по любому из пп. 37-42 или запечатанной упаковки по п. 43.



45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанный способ включает:
- а) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы;
  - б) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
  - в) присоединение указанного контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения указанному субъекту.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий 0,9% хлорид натрия.
47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанный способ включает:
- а) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере в 5% декстрозе в воде (D5W) с получением раствора для введения дозы;
  - б) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
  - в) присоединение указанного контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения указанному субъекту.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий 5% D5W.
49. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-30 для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.
50. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-30, контейнера по любому из пп. 31-36, набора по любому из пп. 37-42 или запечатанной упаковки по п. 43 для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.
51. Применение по п. 49 или п. 50, отличающееся тем, что указанное применение включает:

- а) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере в 0,9% хлориде натрия с получением раствора для введения дозы;
- б) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- 5      с) 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, содержащий 0,9% хлорид натрия.
- 10    53.      Применение по п. 49 или п. 50, отличающееся тем, что указанное применение включает:
- а) разведение указанной фармацевтической композиции в контейнере в D5W с получением раствора для введения дозы;
- б) переворачивание указанного контейнера для перемешивания разведенного раствора; и
- 15      с) присоединение указанного контейнера, содержащего раствор для введения дозы, к устройству для введения указанному субъекту.
54.      Применение по п. 53, отличающееся тем, что указанный контейнер представляет собой пакет для в/в введения, содержащий D5W.
- 20    55.      Способ по любому из пп. 44-48 или применение по любому из пп. 49-54, отличающиеся тем, что указанный раствор для введения дозы поддерживает мономерную чистоту указанного ретифанлимаба в течение приблизительно 6 часов при 25°C или в течение приблизительно 24 часов при от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.
- 25    56.      Способ по любому из пп. 44-48 или 55 или применение по любому из пп. 49-55, отличающиеся тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 30 минут.
57.      Способ по любому из пп. 44-48 или 55 или применение по любому из пп. 49-56, отличающиеся тем, что указанное введение осуществляют путем в/в инфузии в течение по меньшей мере приблизительно 60 минут.
- 30

58. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-57 или применение по любому из пп. 49-57, отличающиеся тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 375 мг.
- 5 59. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-57 или применение по любому из пп. 49-57, отличающиеся тем, что указанную фармацевтическую композицию разводят с получением фиксированной дозы приблизительно 500 мг.
- 10 60. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-59 или применение по любому из пп. 49-59, отличающиеся тем, что введение указанного раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 2 недели.
61. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-59 или применение по любому из пп. 49-59, отличающиеся тем, что введение указанного раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 3 недели.
- 15 62. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-59 или применение по любому из пп. 49-59, отличающиеся тем, что введение указанного раствора для введения дозы осуществляют один раз каждые 4 недели.
63. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-62 или применение по любому из пп. 49-62, отличающиеся тем, что указанный рак экспрессирует PD-L1.
- 20 64. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-63 или применение по любому из пп. 49-63, 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 или 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,
- 25 30 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 ДНК-полимеразы  $\epsilon$  (POLE), саркомы Юинга, внескелетной миксоидной хондросаркомы, рака желчного пузыря или рака желчного протока, рака желчного протока, представляющего собой холангиокарциному, рака желудка, рака желудочно-пищеводного соединения (GEJ), гестационной трофобластической болезни, герминогенной опухоли, глиомы, глиобластомы, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гематологического злокачественного новообразования, гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли из островковых клеток, саркомы Капоши, рака почки, почечно-клеточной карциномы (ПКК), светлоклеточной ПКК, папиллярной ПКК и хромофобной ПКК, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, липосаркомы/злокачественной липоматозной опухоли, рака печени, рака печени, представляющего собой гепатоцеллюлярную карциному (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, мезотелиомы, мезотелиального рака глотки, множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, нейроэндокринных опухолей, рака яичника, рака поджелудочной железы, папиллярного рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной 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 почки, рабдоидной опухоли, рабдомиосаркомы, саркомы, рака кожи, карциномы из клеток Меркеля, 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.

- 5 65. Способ по п. 64 или применение по п. 64, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой рак анального канала, рак молочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак GEJ, рак головы и шеи, рак почки, рак печени, рак легкого, лимфому, меланому, множественную миелому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак кожи, и уротелиальный рак.
- 10 66. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой SCAC.
67. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак легкого представляет собой НМРЛ.
- 15 68. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак эндометрия представляет собой рак эндометрия с высоким уровнем MSI, dMMR-рак эндометрия или рак эндометрия, положительный по мутации экзонуклеазного домена POLE.
- 20 69. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак кожи представляет собой меланому или карциному из клеток Меркеля.
70. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак головы и шеи представляет собой SCCN.
- 25 71. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак предстательной железы представляет собой mCRPC.
72. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак почки представляет собой ПКК или светлоклеточную ПКК.

73. Способ по любому из пп. 64-65 или применение по любому из пп. 64-65, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой уротелиальный рак.
74. Способ по любому из пп. 44-48 или 55-73 или применение по любому из пп. 49-73, отличающиеся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта-человека.
- 5

# Фигура 1

