

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490438 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.09

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.11

(54) СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ

(31) 63/232,299; 63/316,604

(32) 2021.08.12; 2022.03.04

(33) US

(86) PCT/US2022/040056

(87) WO 2023/018870 2023.02.16

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

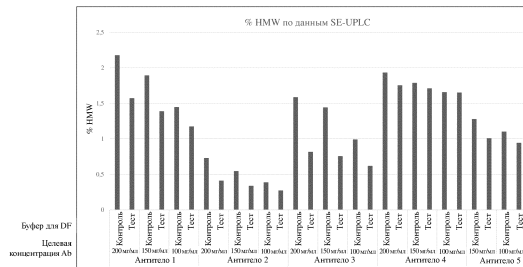
(72) Изобретатель:

Болл Николь, Слоуи Кристофер,
Луэрес Алексис, Квиан Рулин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены жидкие композиции, содержащие моноклональное антитело в высокой концентрации, например более приблизительно 100 мг/мл, которые демонстрируют стабильность при хранении и пониженную вязкость. В иллюстративных вариантах осуществления жидкая композиция содержит приблизительно менее приблизительно 400 мМ глутамата аргинина и в альтернативных иллюстративных вариантах осуществления жидкая композиция содержит пролин и буфер.



A1

202490438

202490438

A1

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящим заявляется приоритет согласно §119(e) раздела 35 U.S.C. по предварительной заявке на патент США № 63/232299, поданной 12 августа 2021 года, и по предварительной заявке на патент США № 63/316604, поданной 4 марта 2022 года, и их раскрытие настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛА, ПОДАННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Машиночитаемый перечень нуклеотидных/аминокислотных последовательностей, включенный посредством ссылки во всей своей полноте, подается одновременно с данной заявкой и обозначен следующим образом: файл размером 99,1 Кбайт под названием "A-2756-WO01-SEC_SeqListing.xml"; созданный 19 июля 2022 года.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Увеличение концентрации терапевтических белков в составах на основе лекарственных средств может вызывать проблемы. Например, составы, содержащие высокие концентрации белка, могут приводить к агрегации, приводящей к образованию высокомолекулярных (НМВ) соединений. НМВ-соединения могут вызывать затруднения в некоторых составах на основе белка. Агрегация также может потенциально влиять на подкожную биодоступность и фармакокинетику терапевтического белка и может вызывать утрату биологической активности и повышение иммуногенности белка. Составы на основе белка с высокой концентрацией могут приводить к повышенной вязкости, что может оказывать неблагоприятное влияние на наполнение и введение продукта, представляющего собой лекарственное средство.

[0004] Таким образом, в данной области техники существует потребность в составах на основе антител с высокой концентрацией и пониженной вязкостью, высокой стабильностью и низкими уровнями агрегации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] В данном документе представлены данные, демонстрирующие исходную стабильность, стабильность при хранении и пониженную вязкость жидких композиций на основе антител с высокой концентрацией, содержащих глутамат аргинина или пролин. Жидкие композиции преимущественно являются изотоническими и, таким образом, подходят для введения субъектам путем инъекции или инфузии. Неожиданно оказалось, что представленные в данном документе составы содержат меньшие количества глутамата аргинина или пролина по сравнению с составами из предшествующего уровня техники и при этом сохраняют желаемые свойства, касающиеся исходной агрегации, стабильности и вязкости. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена жидкая композиция, например, изотоническая жидкая композиция, содержащая моноклональное антитело в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, глутамат аргинина и поверхностно-активное вещество, при этом значение pH жидкой композиции составляет

от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Также предусмотрена жидкая композиция, например, изотоническая жидкая композиция, содержащая моноклональное антитело в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, пролин, буфер и поверхностно-активное вещество, при этом значение рН жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. В различных аспектах концентрация моноклонального антитела составляет менее приблизительно 300 мг/мл или менее приблизительно 250 мг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция содержит от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл моноклонального антитела. В различных аспектах концентрация моноклонального антитела представляет собой концентрацию моноклонального антитела, составляющую от приблизительно 120 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл. Жидкая композиция необязательно содержит приблизительно 120 мг/мл моноклонального антитела. В альтернативных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл моноклонального антитела или от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл моноклонального антитела. В иллюстративных случаях жидкая композиция содержит приблизительно 140 мг/мл или приблизительно 150 мг/мл моноклонального антитела. Моноклональное антитело раскрытых в настоящем изобретении жидких композиций в различных аспектах представляет собой антитело IgG₁. В качестве альтернативы в различных случаях моноклональное антитело раскрытых в настоящем изобретении жидких композиций представляет собой антитело IgG₂. Моноклональное антитело в иллюстративных аспектах представляет собой антитело к IL-15, антитело к PD-1, антитело к RANKL или антитело к GITR. Иллюстративные антитела описаны в данном документе. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ глутамата аргинина. Необязательно жидкая композиция содержит от приблизительно 225 мМ до приблизительно 350 мМ глутамата аргинина. В различных случаях жидкая композиция содержит от приблизительно 250 мМ до приблизительно 325 мМ глутамата аргинина или от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ или приблизительно 200 мМ глутамата аргинина. В различных аспектах моноклональное антитело составляют с использованием от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ аргинина в форме основания, необязательно от приблизительно 85 мМ до приблизительно 190 мМ L-аргинина. В различных аспектах моноклональное антитело составляют с использованием от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина в форме основания. В различных случаях моноклональное антитело составляют с использованием от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутаминовой кислоты. В иллюстративных случаях моноклональное антитело составляют с использованием приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 170 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях моноклональное антитело составляют с использованием приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ

глутаминовой кислоты. В различных случаях жидкая композиция содержит молярное соотношение аргинина и глутамата, составляющее от приблизительно 0,7:1,0 до приблизительно 1,1:1,0. Например, молярное соотношение аргинина и глутамата составляет от приблизительно 0,8:1,0 до приблизительно 1,1: 1,0. В различных аспектах аргинин и глутамат являются единственными аминокислотами, присутствующими в жидкой композиции. В иллюстративных случаях жидкая композиция содержит: (a) от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела, (b) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина (например, от приблизительно 24 мг до приблизительно 25 мг), (c) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг глутамата (например, от приблизительно 23 мг до приблизительно 24 мг) и (d) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В различных случаях жидкая композиция состоит по существу из (a)-(d) или состоит только из них. Например, жидкая композиция не содержит какого-либо дополнительного буфера или сахара. В альтернативных иллюстративных аспектах жидкая композиция по настоящему изобретению содержит пролин и буфер вместо глутамата аргинина. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ пролина, необязательно от приблизительно 225 мМ до приблизительно 275 мМ пролина или от приблизительно 235 мМ до приблизительно 265 мМ. В различных случаях жидкая композиция содержит от приблизительно 240 мМ до приблизительно 260 мМ пролина. В различных аспектах пролин представляет собой L-пролин и/или пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в жидкой композиции. В различных случаях буфер выбран из группы, состоящей из сукцината, глутамата, гистидина и ацетата. Предпочтительно буфер представляет собой ацетат, например ацетат, полученный с использованием ледяной уксусной кислоты. В иллюстративных аспектах буфер получают с использованием от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, необязательно ледяной уксусной кислоты. В иллюстративных случаях буфер получают с использованием от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ буфера, необязательно 20 мМ ледяной уксусной кислоты. Необязательно жидкая композиция содержит от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ буфера, например, приблизительно 34 мМ ацетата. pH буфера в различных аспектах титруют гидроксидом натрия. В иллюстративных аспектах поверхностно-активное вещество является амфипатическим и/или неионогенным, необязательно полисорбатом. В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 (PS20) или полисорбат 80 (PS80), или их смесь. Жидкая композиция в иллюстративных аспектах содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,050% (вес/об.). Необязательно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,025% (вес/об.) или приблизительно 0,01% (вес/об.) \pm 0,001% (вес/об.) поверхностно-активного вещества. В предпочтительных

аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80). Значение pH раскрытой в настоящем изобретении жидкой композиции составляет от приблизительно 4,70 до приблизительно 5,30, необязательно приблизительно 5,0. В иллюстративных аспектах жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (a) от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела, (b) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина, (c) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг глутамата и (d) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В различных аспектах жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела в от приблизительно 180 мМ до приблизительно 220 мМ пролина, от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ ацетата и приблизительно 0,01% (вес/об.) PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В иллюстративных вариантах осуществления жидкая композиция представляет собой изотоническую жидкую композицию, в которой менее приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), и жидкая композиция характеризуется вязкостью менее 30 сП при температуре 25°C, 1000 с⁻¹.

[0006] В данном документе дополнительно предусмотрены способы получения жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело в целевой концентрации, где целевая концентрация составляет более приблизительно 100 мг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления жидкая композиция представляет собой изотоническую жидкую композицию, в которой менее приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), и жидкая композиция характеризуется вязкостью менее 30 сП при температуре 25°C, 1000 с⁻¹. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает: (a) объединение моноклонального антитела с буфером для диафильтрации (DF), содержащим (i) от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ аргинина в форме основания и (ii) количество глутамата, необходимое для достижения молярного соотношения аргинина и глутамата, составляющего от приблизительно 0,7:1,0 до приблизительно 1,1:1,0 (например, от приблизительно 0,8:1,0 до приблизительно 1,1:1,0), и (b) добавление поверхностно-активного вещества. Необязательно буфер для DF содержит от приблизительно 85 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина. Необязательно буфер для DF содержит от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина в форме основания. В предпочтительных аспектах буфер для DF содержит от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата, например, приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 170 мМ глутамата. В различных случаях значение pH

буфера для DF является приблизительно таким же, как конечное значение рН полученной жидкой композиции. Необязательно конечное значение рН полученной жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, необязательно от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В различных случаях поверхностно-активное вещество представляет собой PS80 и/или присутствует в конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,01% (вес/об.). В данном документе предусмотрена жидкая композиция, полученная раскрытым в настоящем изобретении способом.

[0007] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено готовое изделие, содержащее любую из раскрытых в настоящем изобретении изотонических жидких композиций. Необязательно изделие содержит от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл изотонической жидкой композиции.

[0008] Также предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий любую из раскрытых в настоящем документе изотонических жидких композиций, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл изотонической жидкой композиции.

[0009] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен флакон, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении изотонических жидких композиций. Необязательно флакон содержит от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл изотонической жидкой композиции.

[0010] В настоящем изобретении также предусмотрен автоинъектор, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении изотонических жидких композиций.

[0011] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания у субъекта. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает введение субъекту изотонической жидкой композиции по любому из предыдущих пунктов в количестве, эффективном для лечения заболевания. Кроме того, предусмотрено применение изотонической жидкой композиции по настоящему изобретению для осуществления лечения заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] Фигура 1 представляет собой график % НМW-соединений, образовавшихся в указанных составах на основе антител, содержащих указанные целевые концентрации антител.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] В настоящем изобретении предусмотрены жидкие композиции, содержащие высокие концентрации антитела, например, моноклонального антитела. В совокупности антитела образуют семейство белков плазмы крови, известных как иммуноглобулины, и состоят из доменов иммуноглобулинов. (Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed., Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, 1999. Используемый в данном документе термин "антитело" относится к белку в традиционном формате иммуноглобулина, содержащему тяжелые и легкие цепи и содержащему переменные и константные области. Например, антитело может представлять собой IgG,

который представляет собой "Y-образную" структуру из двух идентичных пар полипептидных цепей, при этом каждая пара содержит одну "легкую" (как правило, имеющую молекулярную массу, составляющую приблизительно 25 кДа) и одну "тяжелую" цепь (как правило, имеющую молекулярную массу, составляющую приблизительно 50-70 кДа). Антитело содержит переменную область и константную область. В форматах IgG переменная область обычно содержит приблизительно 100-110 или больше аминокислот, содержит три области, определяющие комплементарность (CDR), в первую очередь отвечает за распознавание антигена и существенно отличается среди других антител, которые связываются с различными антигенами. Константная область позволяет антителу рекрутировать клетки и молекулы иммунной системы. Переменная область состоит из N-концевых областей каждой легкой цепи и тяжелой цепи, тогда как константная область состоит из C-концевых частей каждой из тяжелых и легких цепей. (Janeway et al., "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).

[0014] Общая структура и свойства CDR антител были описаны в уровне техники. Вкратце, в остове антитела CDR заключены в пределах каркасной области в переменной области тяжелой и легкой цепей, где они составляют области, главным образом отвечающие за связывание и распознавание антигена. Переменная область, как правило, содержит по меньшей мере три CDR тяжелой или легкой цепи (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service NIH, Bethesda, MD; см. также Chothia и Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883) в пределах каркасной области (обозначенные как каркасные области 1-4, FR1, FR2, FR3 и FR4 согласно Kabat et al., 1991; см. также Chothia and Lesk, 1987, выше).

[0015] Антитела могут содержать любую константную область, известную из уровня техники. Человеческие легкие цепи классифицируются как легкие каппа- и лямбда-цепи. Тяжелые цепи классифицируются как мю-, дельта-, гамма-, альфа- или эpsilon-цепи, и они определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. IgG включает несколько подклассов, включая без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. IgM включает подклассы, включая без ограничения IgM1 и IgM2. Варианты осуществления настоящего изобретения включают все такие классы или изотипы антител. Константная область легкой цепи может представлять собой, например, константную область легкой цепи каппа- или лямбда-типа, например, человеческую константную область легкой цепи каппа- или лямбда-типа. Константная область тяжелой цепи может представлять собой, например, константные области тяжелой цепи альфа-, дельта-, эpsilon-, гамма- или мю-типа, например, человеческую константную область тяжелой цепи альфа-, дельта-, эpsilon-, гамма- или мю-типа. Соответственно, в иллюстративных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело изотипа IgA, IgD, IgE, IgG или IgM, включая любое из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0016] В иллюстративных случаях антитело может представлять собой

моноклональное антитело. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена жидкая композиция, содержащая моноклональное антитело. В качестве альтернативы жидкая композиция может представлять собой композицию на основе поликлональных антител. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность, которая в значительной степени сходна с встречающимся в природе антителом, продуцируемым млекопитающим, например, мышью, кроликом, козой, лошастью, курицей, хомяком, человеком и т. п. В этом отношении антитело можно рассматривать как антитело млекопитающего, например, антитело мыши, антитело кролика, антитело козы, антитело лошади, антитело курицы, антитело хомяка, антитело человека и т. п. В определенных аспектах антитело представляет собой антитело человека. В определенных аспектах антитело представляет собой химерное антитело или гуманизированное антитело. Термин "химерное антитело" относится к антителу, содержащему домены из двух или более различных антител. Химерное антитело может, например, содержать константные домены от одного вида и переменные домены от второго или, в более общем случае, может содержать участки аминокислотной последовательности от по меньшей мере двух видов. Химерное антитело также может содержать домены двух или более различных антител от одного и того же вида. Термин "гуманизированное" при использовании в отношении антител относится к антителам, содержащим по меньшей мере области CDR из источника, отличного от человека, сконструированные таким образом, чтобы они имели структуру и иммунологическую функцию, более сходные с таковыми у настоящих антител человека, чем у антител из исходного источника. Например, гуманизация может включать прививание CDR из антитела, отличного от человеческого, такого как антитело мыши, на человеческое антитело. Гуманизация также может включать селективные аминокислотные замены для получения последовательности, отличной от человеческой, более сходной с человеческой последовательностью.

[0017] В иллюстративных аспектах антитело содержит: (a) аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области (CDR) 1 тяжелой цепи (HC), представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами (например, 1, 2, 3, 4 аминокислотами), или которая характеризуется на по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности; (b) аминокислотную последовательность CDR2 HC, представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами, или которая характеризуется на по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности; (c) аминокислотную последовательность CDR3 HC, представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами, или которая характеризуется на по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности; (d) аминокислотную последовательность CDR1 легкой цепи (LC), представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами, или

которая характеризуется по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности; (e) аминокислотную последовательность CDR2 LC, представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами, или которая характеризуется по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности; (f) аминокислотную последовательность CDR3 LC, представленную в таблице А, или ее вариантную последовательность, которая отличается только 1-4 аминокислотами, или которая характеризуется по меньшей мере или приблизительно 90% идентичностью последовательности, или (g) комбинацию любых двух, трех, четырех, пяти или шести из (a)-(f). В иллюстративных аспектах антитело содержит аминокислотную последовательность CDR1 LC, аминокислотную последовательность CDR2 LC и аминокислотную последовательность CDR3 LC, приведенные в таблице А, и по меньшей мере 1 или 2 из аминокислотных последовательностей CDR HC, приведенных в таблице А. В иллюстративных аспектах антитело содержит аминокислотную последовательность CDR1 HC, аминокислотную последовательность CDR2 HC и аминокислотную последовательность CDR3 HC, приведенные в таблице А, и по меньшей мере 1 или 2 из аминокислотных последовательностей CDR LC, приведенных в таблице А. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит все три такие CDR. В иллюстративных вариантах осуществления антитело содержит 3, 4, 5 или все 6 аминокислотных последовательностей CDR, обозначенных SEQ ID NO: в одном столбце таблицы А. В иллюстративных случаях антитело содержит CDR1 HC CDR2, HC, CDR3 HC, CDR1 LC, CDR2 LC, CDR3 LC под SEQ ID NO: 1-6. В различных случаях антитело содержит CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, CDR1 LC, CDR2 LC, CDR3 LC под SEQ ID NO: 11-16. В различных аспектах антитело содержит CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, CDR1 LC, CDR2 LC, CDR3 LC под SEQ ID NO: 21-26. В иллюстративных случаях антитело содержит CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, CDR1 LC, CDR2 LC, CDR3 LC под SEQ ID NO: 31-36. В иллюстративных аспектах антитело содержит последовательность вариабельной (var) области и/или вариабельной области LC, как показано в таблице А. В иллюстративных аспектах антитело содержит последовательность вариабельной области HC под SEQ ID NO: 7 и/или последовательность вариабельной области LC под SEQ ID NO: 8, антитело содержит последовательность вариабельной области HC под SEQ ID NO: 17 и/или последовательность вариабельной области LC под SEQ ID NO: 18, антитело содержит последовательность вариабельной области HC под SEQ ID NO: 27 и/или последовательность вариабельной области LC под SEQ ID NO: 28. В иллюстративных случаях антитело содержит полноразмерную (FL) последовательность HC и/или FL последовательность LC, показанную в таблице А. В иллюстративных аспектах антитело содержит FL HC под SEQ ID NO: 9 и/или FL LC под SEQ ID NO: 10, FL HC под SEQ ID NO: 19 и/или FL LC под SEQ ID NO: 20, FL HC под SEQ ID NO: 29 и/или FL LC под SEQ ID NO: 30, или FL HC под SEQ ID NO: 31 и/или FL LC под SEQ ID NO: 32.

ТАБЛИЦА А

	Антитело 1	Антитело 2	Антитело 3	Антитело 4
CDR1 HC	1	11	21	
CDR2 HC	2	12	22	
CDR3 HC	3	13	23	
CDR1 LC	4	14	24	
CDR2 LC	5	15	25	
CDR3 LC	6	16	26	
Вариабельная область HC	7	17	27	
Вариабельная область LC	8	18	28	
FL HC	9	19	29	31
FL LC	10	20	30	32

[0018] В иллюстративных аспектах антитело представляет собой антитело к IL-15, описанное в данной области техники. Например, антитело в различных аспектах представляет собой антитело к IL-15, описанное в патенте США № 10301384, который включен в данный документ посредством ссылки. В различных аспектах антитело содержит: (i) вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54 и SEQ ID NO: 55, и (ii) вариабельную область легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, и SEQ ID NO: 61. Необязательно антитело содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 62-64, 68, 71 и 72.

[0019] *Концентрация антитела*

[0020] В иллюстративных аспектах раскрытая в настоящем изобретении композиция содержит антитело в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл и необязательно менее приблизительно 450 мг/мл, менее приблизительно 400 мг/мл, менее приблизительно 350 мг/мл, менее приблизительно 300 мг/мл или менее приблизительно 250 мг/мл. В различных случаях антитело присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 300 мг/мл, например, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 290 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 280 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 270 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 260 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 240 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно

концентрации, составляющей от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 225 мг/мл, от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл или от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В различных случаях антитело присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, необязательно от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 120 мг/мл антитела, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 165 мг/мл. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 150 мг/мл.

[0021] *Глутамат аргинина*

[0022] В различных случаях жидкая композиция содержит от более или приблизительно 10 мМ до менее или приблизительно 450 мМ глутамата аргинина, например, менее приблизительно 440 мМ, менее приблизительно 430 мМ, менее 420 мМ, менее 410 мМ глутамата аргинина. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 10 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 25 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 225 мМ до приблизительно 350 мМ или приблизительно 400 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 325 мМ или приблизительно 400 мМ, от приблизительно 275 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 300 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 325 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 350 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 375 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 375 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 325 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 275 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 225 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 175 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 100 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ или от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ глутамата аргинина. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит по меньшей мере или приблизительно 50 мМ, по меньшей мере или приблизительно 75 мМ, по меньшей мере или приблизительно 100 мМ глутамата аргинина и/или менее приблизительно 450 мМ, менее приблизительно 400 мМ, менее приблизительно 350 мМ, менее приблизительно 300 мМ, менее приблизительно 250 мМ

или менее приблизительно 200 мМ глутамата аргинина. В иллюстративных случаях жидкая композиция содержит от приблизительно 75 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 125 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата аргинина. В различных случаях жидкая композиция содержит приблизительно 200 мМ глутамата аргинина. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 250 мМ до приблизительно 350 мМ, например, от приблизительно 260 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 270 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 280 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 290 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 300 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 310 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 320 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 330 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 340 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 340 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 330 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 320 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 310 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 290 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 280 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 270 мМ или от приблизительно 250 мМ до приблизительно 260 мМ глутамата аргинина. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 260 мМ до приблизительно 340 мМ или от приблизительно 270 мМ до приблизительно 330 мМ глутамата аргинина. В различных аспектах глутамат аргинина представляет собой соль, содержащую аргинин в форме основания и глутаминовую кислоту. В различных аспектах глутамат аргинина представляет собой соль, содержащую L-аргинин в форме основания и L-глутаминовую кислоту. В различных случаях глутамат аргинина представляет собой соль аргинина, содержащую противоион глутамата. Для целей данного документа термин "глутамат" относится к глутамату, его сопряженной кислоте (глутаминовой кислоте) или их комбинации. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина (также называемого в данном документе "аргинином в форме основания") и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания, необязательно от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания. В различных аспектах аргинин в форме основания представляет собой L-аргинин в форме основания. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 136 мМ L-аргинина в форме основания. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ

глутамата, необязательно от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата. В иллюстративных аспектах жидкая композиция содержит приблизительно 159 мМ глутамата. В различных аспектах композиция, раскрытая в настоящем изобретении, содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты, необязательно от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты. В иллюстративных аспектах композиция содержит приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты. В различных случаях жидкая композиция содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ аргинина и от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата. Необязательно жидкая композиция содержит от приблизительно 125 мМ до приблизительно 175 мМ аргинина или от приблизительно 125 до приблизительно 150 мМ аргинина и от приблизительно 125 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата. В различных случаях жидкая композиция содержит приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутамата. В различных случаях композиция содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ аргинина и от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты. Необязательно композиция содержит от приблизительно 125 мМ до приблизительно 175 мМ аргинина, например L-аргинина в форме основания, или от приблизительно 125 до приблизительно 150 мМ аргинина, например L-аргинина в форме основания, и от приблизительно 125 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты, или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 185 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты. В различных случаях композиция содержит приблизительно 136 мМ L-аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты, необязательно от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты. В иллюстративных аспектах композиция содержит приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях композиция содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина в форме основания и от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-глутаминовой кислоты. Необязательно композиция содержит от приблизительно 125 мМ до приблизительно 175 мМ L-аргинина в форме основания или от приблизительно 125 до приблизительно 150 мМ L-аргинина в форме основания и от приблизительно 125 мМ до приблизительно 200 мМ L-глутаминовой кислоты или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 185 мМ L-глутаминовой кислоты. В различных случаях композиция содержит приблизительно 136 мМ L-аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ L-глутаминовой кислоты.

[0023] В различных аспектах антители составляют с использованием от приблизительно 25 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина (например, L-аргинина в

форме основания) и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты (например, L-глутаминовой кислоты). Для целей данного документа указанные количества вспомогательных веществ после выражения “составлен с” относятся к количествам указанных вспомогательных веществ в буфере для DF, используемом при получении жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело. Соответственно, антитело, составленное с использованием от приблизительно 25 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты, в различных аспектах означает, что буфер для DF, в который антитело ввели путем замены буфера или с которым антитело объединили, содержал от приблизительно 25 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях антитело составляют с использованием от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ аргинина или от 85 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина. В различных аспектах антитело составляют с использованием от 100 мМ до приблизительно 180 мМ аргинина (например, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 130 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 110 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 135 мМ до приблизительно 155 мМ или от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ) и от приблизительно 110 мМ до приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты (например, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 130 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 145 мМ до приблизительно 155 мМ глутаминовой кислоты или от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутаминовой кислоты). В различных случаях антитело

составляют с использованием от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина и от приблизительно 145 мМ до приблизительно 185 мМ глутаминовой кислоты.

[0024] В различных случаях антитело составляют в от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата. Для целей данного документа указанные количества вспомогательных веществ после выражения “составлен в” относятся к количествам указанных вспомогательных веществ в жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело. Соответственно, антитело, составленное в от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата, в различных случаях означает, что жидкая композиция содержит антитело и от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата. В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно 55 мМ до приблизительно 135 мМ аргинина (например, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 105 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 95 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 85 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 95 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 115 мМ до приблизительно 145 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 105 мМ аргинина) и в от приблизительно 130 мМ до приблизительно 210 мМ глутамата (например, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 240 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 165 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата). В различных случаях композиция содержит антитело и от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина в форме основания, например L-аргинина в форме основания, и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутаминовой кислоты, например L-глутаминовой кислоты. В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно

55 мМ до приблизительно 135 мМ L-аргинина в форме основания (например, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 105 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 95 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 85 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 95 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 115 мМ до приблизительно 145 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 105 мМ L-аргинина в форме основания) и в от приблизительно 130 мМ до приблизительно 210 мМ глутаминовой кислоты (например, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 240 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 165 мМ до приблизительно 175 мМ L-глутаминовой кислоты).

[0025] В различных аспектах антитело составляют с использованием от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах антитело составляют с использованием от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания, необязательно от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания. В иллюстративных аспектах антитело составляют с использованием приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания. В различных аспектах антитело составляют с использованием от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты, необязательно от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты. В иллюстративных аспектах антитело составляют с использованием приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах глутаминовая кислота представляет собой L-глутаминовую кислоту. В различных случаях антитело составляют с использованием от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ аргинина и от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты.

приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах глутамат аргинина, присутствующий в жидкой композиции, получен с использованием от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания или от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах глутамат аргинина, присутствующий в жидкой композиции, состоит из приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты.

[0026] В различных случаях антитело составляют в от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 55 мМ до приблизительно 135 мМ аргинина (например, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 105 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 95 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 85 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 95 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 115 мМ до приблизительно 145 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 105 мМ аргинина) и от приблизительно 130 мМ до приблизительно 210 мМ глутамата (например, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 240 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 165 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата). В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата. В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания или от приблизительно 120 мМ до приблизительно

150 мМ аргинина в форме основания и в от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата. В различных аспектах антитело составляют в приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутамата. В различных случаях антитело составляют в от приблизительно 10 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 25 мМ до приблизительно 225 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 55 мМ до приблизительно 135 мМ аргинина (например, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 105 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 95 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 85 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 75 мМ, от приблизительно 55 мМ до приблизительно 65 мМ, от приблизительно 65 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 95 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 105 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 115 мМ до приблизительно 145 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 135 мМ, от приблизительно 75 мМ до приблизительно 115 мМ, от приблизительно 85 мМ до приблизительно 105 мМ L-аргинина в форме основания) и от приблизительно 130 мМ до приблизительно 210 мМ L-глутаминовой кислоты (например, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 240 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 180 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 190 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 210 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 190 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 165 мМ до приблизительно 175 мМ L-глутаминовой кислоты). В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах антитело составляют в от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания или от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и в от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты или от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах антитело составляют в приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты.

[0027] В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (a) от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела, (b) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина, (c) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг глутамата и (d) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3, и содержит 0,01% (вес/об.) полисорбата 80. Аргинин в различных аспектах представляет собой L-аргинин. В иллюстративных аспектах глутамат представляет собой L-глутамат. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (a) от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела, (b) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина в форме основания, (c) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-глутаминовой кислоты и (d) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3, и содержит 0,01% (вес/об.) полисорбата 80. Необязательно значение pH составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, (ii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг аргинина в форме основания, (iii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг глутамата и (iv) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Необязательно значение pH составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. Аргинин в различных аспектах представляет собой L-аргинин. В иллюстративных аспектах глутамат представляет собой L-глутамат. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении композиция содержит: (i) от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, (ii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина в форме основания, (iii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг L-глутаминовой кислоты и (iv) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. Необязательно значение pH составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3. В иллюстративных вариантах осуществления

раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) приблизительно 150 мг ордесекимаба, (ii) приблизительно 23,6 мг аргинина в форме основания, (iii) приблизительно 23,4 мг глутамата и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,0. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении композиция содержит: (i) приблизительно 150 мг ордесекимаба, (ii) приблизительно 23,6 мг L-аргинина в форме основания, (iii) приблизительно 23,4 мг L-глутаминовой кислоты и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,0. Ордесекимаб содержит CDR1-CDR3 HC под SEQ ID NO: 1-3 соответственно и CDR1-CDR3 LC под SEQ ID NO: 4-6. Ордесекимаб содержит переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO: 8. Кроме того, ордесекимаб содержит тяжелую цепь под SEQ ID NO: 9 и легкую цепь под SEQ ID NO: 10. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: приблизительно 150 мг или приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарную область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарную область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, составленного в растворе, содержащем от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг аргинина в форме основания, от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг глутамата и приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. В иллюстративных вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: приблизительно 150 мг или приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарную область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарную область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, составленного с использованием раствора, содержащего от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг аргинина в форме основания, от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг глутаминовой кислоты и приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

[0028] *Пролин*

[0029] В иллюстративных вариантах осуществления жидкие композиции по настоящему изобретению содержат пролин, например L-пролин, D-пролин. В иллюстративных аспектах жидкие композиции по настоящему изобретению содержат L-пролин. В некоторых аспектах пролин представляет собой единственную аминокислоту,

присутствующую в композиции. В различных вариантах осуществления жидкая композиция содержит от приблизительно 50 мМ до приблизительно 400 мМ пролина или от приблизительно 100 мМ до приблизительно 350 мМ пролина. В иллюстративных аспектах жидкие композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 115 мМ до приблизительно 345 мМ пролина. В иллюстративных случаях жидкие композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 170 мМ до приблизительно 290 мМ пролина, необязательно от приблизительно 200 мМ до приблизительно 255 мМ пролина, например приблизительно 230 мМ пролина. В иллюстративных аспектах жидкие композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 100 мМ до приблизительно 300 мМ L-пролина. Необязательно жидкая композиция содержит от приблизительно 75 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 125 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 175 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 225 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 275 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 300 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 325 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 350 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 375 мМ до приблизительно 400 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 375 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 325 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 275 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 225 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 200 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 175 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 125 мМ, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 100 мМ или от приблизительно 50 мМ до приблизительно 75 мМ. В различных случаях концентрация пролина в жидкой композиции составляет от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 225 мМ до приблизительно 275 мМ, от приблизительно 235 мМ до приблизительно 265 мМ или от приблизительно 240 мМ до приблизительно 260 мМ. В различных аспектах жидкая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 50 мМ или по меньшей мере или приблизительно 100 мМ и менее приблизительно 260 мМ пролина.

[0030] В иллюстративных вариантах осуществления, где жидкая композиция содержит пролин, изотоническая жидкая композиция также содержит буфер. Буфер может представлять собой, например, буфер на основе органического соединения. В некоторых аспектах буфер может быть центрирован при температуре 25°C, значении pH около 4,0-6,0, или 4,5-5,5, или 4,2, или 5,7, например. В различных вариантах осуществления буфер может характеризоваться рКа в пределах одной единицы pH от pH 5,0-5,2 при 25°C. Один

такой буфер представляет собой уксусную кислоту/ацетат, характеризующиеся рКа, составляющей приблизительно 4,75 при 25°C. Другие рассматриваемые альтернативные буферы предусматривают буферы на основе ионов, в том числе на основе сукцината (рКа 4,21 при 25°C), пропионата (рКа 4,87 при 25°C), малата (рКа 5,13 при 25°C), пиридина (рКа 5,23 при 25°C) и пиперазина (рКа 5,33 при 25°C). Предусматривается, что буфер может быть представлен в виде натриевой соли (или динатриевой соли, в зависимости от ситуации) или в качестве альтернативы в виде калиевой, магниевой или аммониевой соли. В различных аспектах буфер представляет собой сукцинат, глутамат, гистидин или ацетат или их комбинацию. Особенно предпочтительны буферы на основе ацетата. В некоторых аспектах буфер получают с использованием ледяной уксусной кислоты, и необязательно необходимого рН буфера достигают добавлением гидроксида натрия до тех пор, пока не будет достигнуто целевое значение рН или конечное значение рН буфера. В различных аспектах целевое значение рН или конечное значение рН буфера составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, необязательно от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3 или приблизительно 5,0. В иллюстративных случаях композиция содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 100 мМ буфера. В иллюстративных случаях композиция содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, например от приблизительно 1 мМ до приблизительно 40 мМ буфера или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 40 мМ, необязательно от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 25 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 40 мМ буфера, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 40 мМ буфера или от приблизительно 20 мМ до приблизительно 40 мМ буфера. В иллюстративных случаях буфер для DF, используемый для получения жидких композиций по настоящему изобретению, содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, например от приблизительно 1 мМ до приблизительно 40 мМ буфера или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ. В различных аспектах буфер для DF содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 40 мМ, необязательно от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 40 мМ буфера, от приблизительно 15 мМ до приблизительно 40 мМ буфера или от приблизительно 20 мМ до приблизительно 40 мМ буфера. В определенных вариантах осуществления буфер представляет собой ацетат. Необязательно буфер для DF содержит от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ буфера, например приблизительно 20 мМ буфера. В иллюстративных альтернативных аспектах буфер для DF содержит меньшее количество ацетата при более низком значении рН. Например, такие буферы для DF могут содержать от приблизительно 8 мМ до приблизительно 17 мМ буфера, например от приблизительно 10 мМ буфера до приблизительно 15 мМ, приблизительно 10 мМ, с рН, составляющим приблизительно 3,5. Необязательно буфер получен из ледяной уксусной кислоты, где гидроксид натрия добавляют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое значение рН. В

различных случаях композиция содержит от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ буфера, необязательно от приблизительно 33 мМ до приблизительно 38 мМ или от приблизительно 34 мМ до приблизительно 38 мМ буфера (например, ацетата). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 32 мМ до приблизительно 36 мМ буфера (например, ацетата). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 34 мМ до приблизительно 36 мМ буфера (например, ацетата). Как описано в данном документе, в различных аспектах концентрация буфера зависит от концентрации антитела. В различных аспектах жидкая композиция содержит от приблизительно 20 мМ до приблизительно 40 мМ, необязательно от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ, если концентрация антитела составляет приблизительно 150 мг/мл. Необязательно, если концентрация антитела составляет приблизительно 150 мг/мл и значение pH жидкой композиции составляет 4,7-5,3, то композиция содержит от приблизительно 32 мМ до приблизительно 36 мМ или от приблизительно 33 мМ до приблизительно 35 мМ буфера (например, ацетата).

[0031] В различных аспектах жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, (ii) от приблизительно 23 мг до приблизительно 30 мг пролина, (iii) от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг ацетата и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. В различных аспектах жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) приблизительно 150 мг ордесекимаба, (ii) от приблизительно 23 мг до приблизительно 30 мг пролина, (iii) от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг ацетата и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5. В различных случаях жидкая композиция из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) приблизительно 150 мг ордесекимаба, (ii) приблизительно 26,5 мг пролина, (iii) приблизительно 1,2 мг ацетата и (iv) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,0.

[0032] *Поверхностно-активное вещество*

[0033] Композиции по настоящему изобретению в различных аспектах содержат поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные средства, которые являются амфипатическими (содержат полярную головку и гидрофобный хвост). Поверхностно-активные вещества преимущественно накапливаются на границах раздела, что приводит к снижению поверхностного натяжения на границе раздела фаз. Применение поверхностно-активного

вещества также может способствовать снижению уровня образования крупных белковых частиц. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество, присутствующее в композициях по настоящему изобретению, представляет собой амфипатическое и/или неионогенное поверхностно-активное вещество. Иллюстративные поверхностно-активные вещества предусматривают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, полисорбат 20, полисорбат 80), простые алкиларилловые полиэфиры, например оксиэтилированный алкилфенол (например, Triton™ X-100) и полочсамеры (например, Pluronic®, например Pluronic® F68), а также комбинации любых из вышеперечисленных, либо в пределах класса поверхностно-активных веществ, либо между разными классами поверхностно-активных веществ. Особенно предпочтительны полисорбат 20 и полисорбат 80 (и необязательно их смеси). Поверхностно-активное вещество в иллюстративных случаях присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.). В различных случаях поверхностно-активное вещество характеризуется конечной концентрацией в жидкой композиции, составляющей от приблизительно 0,0006% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,0007% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,0008% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,0009% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,002% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,003% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,004% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,006% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,007% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,008% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,009% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,01% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,02% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,03% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,04% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,05% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,06% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,07% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,08% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,09% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,1% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,2% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,3% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от 0,4% (вес/об.) до приблизительно 0,5% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,4% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,3% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,2% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,1% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,09% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,08% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,07% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,06% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,05% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,04% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,03% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до

приблизительно 0,02% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,01% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,009% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,008% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,007% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,006% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,005% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,004% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,003% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,002% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,001% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,0009% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,0008% (вес/об.), от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,0007% (вес/об.) или от приблизительно 0,0005% (вес/об.) до приблизительно 0,0005% (вес/об.). В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,050% (вес/об.), от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,025% (вес/об.) или приблизительно 0,01% (вес/об.) \pm 0,001% (вес/об.). Например, состав может содержать от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,05% (вес/об.) поверхностно-активного вещества. В различных аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, например полисорбат 20, или полисорбат 80, или их смесь. Необязательно поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,015% (вес/об.) или меньше, необязательно приблизительно 0,010% (вес/об.) \pm 0,0025% (вес/об.) поверхностно-активного вещества или приблизительно 0,005% (вес/об.), 0,010% (вес/об.) или 0,015% (вес/об.) поверхностно-активного вещества.

[0034] *Значение pH, вязкость и осмоляльность*

В различных аспектах жидкая композиция характеризуется значением pH, которое составляет менее приблизительно 7,0, необязательно менее приблизительно 6,5 или менее приблизительно 6,0. В иллюстративных аспектах значение pH составляет от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,75, например от приблизительно 4,55 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,60 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,65 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,70 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,75 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,80 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,85 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,90 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,95 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,00 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,05 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,10 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,15 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,20 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,25 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,30 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,35 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,40 до приблизительно 5,75, от

приблизительно 5,45 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,50 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,55 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,60 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,65 до приблизительно 5,75, от приблизительно 5,70 до приблизительно 5,75, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,70, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,65, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,60, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,55, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,50, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,45, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,40, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,35, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,30, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,25, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,20, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,15, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,10, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,05, от приблизительно 4,50 до приблизительно 5,00, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,95, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,90, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,85, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,80, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,75, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,70, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,65, от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,60 или от приблизительно 4,50 до приблизительно 4,55. В различных случаях значение рН составляет приблизительно 4,7. В различных аспектах значение рН составляет от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3, необязательно приблизительно 5,0.

[0035] В иллюстративных аспектах жидкая композиция характеризуется пониженной вязкостью по сравнению с жидкой композицией, не содержащей глутамат аргинина или пролин (например, по сравнению с жидкой композицией, содержащей 5%-10% (вес/об.) сахарозы). В определенных аспектах композиция характеризуется вязкостью от приблизительно 5 сП до приблизительно 30 сП, например, от приблизительно 5 сП до приблизительно 25 сП, например, от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 15 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 10 сП, от приблизительно 10 сП до приблизительно 25 сП, от приблизительно 15 сП до приблизительно 20 сП или приблизительно 5 сП, приблизительно 6 сП, приблизительно 7 сП, приблизительно 8 сП, приблизительно 9 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 11 сП, приблизительно 12 сП, приблизительно 13 сП, приблизительно 14 сП, приблизительно 15 сП, приблизительно 16 сП, приблизительно 17 сП, приблизительно 18 сП, приблизительно 19 сП, приблизительно 20 сП, приблизительно 21 сП, приблизительно 22 сП, приблизительно 23 сП, приблизительно 24 сП, приблизительно 25 сП при температуре от приблизительно 5°C до приблизительно 30°C, если концентрация антитела составляет от 100 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл (например, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 165 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл). В иллюстративных аспектах, если концентрация антитела составляет от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, композиция характеризуется вязкостью,

составляющей менее приблизительно 10 сП при приблизительно 25°C или менее приблизительно 20 сП при 5°C. В иллюстративных аспектах, если концентрация антитела составляет более чем приблизительно 165 мг/мл, например приблизительно 190 мг/мл, композиция характеризуется вязкостью, составляющей менее приблизительно 30 сП при приблизительно 5°C или менее приблизительно 15 сП при 25°C. Если не указано иное, все значения вязкости, раскрытые в данном документе, относятся к вязкости, измеренной с использованием вискозиметра при 25°C и скорости сдвига, составляющей приблизительно 1000 с⁻¹.

[0036] В иллюстративных аспектах жидкая композиция предназначена для введения субъекту путем инъекции или инфузии, и следовательно композиция является изотонической в отношении предполагаемого участка введения. Соответственно, в различных вариантах настоящего изобретения жидкая композиция представляет собой изотоническую жидкую композицию. В иллюстративных случаях осмоляльность композиции находится в диапазоне от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг, от приблизительно 270 до приблизительно 350 мОсм/кг, или от приблизительно 285 до приблизительно 345 мОсм/кг или от приблизительно 300 до приблизительно 315 мОсм/кг. В данном документе единица осмоляльности “мОсм/кг” является синонимом “мОсмоль/кг”. Например, если раствор находится в форме, предназначенной для парентерального введения, он может быть изотоническим относительно крови (осмоляльность составляет приблизительно 300 мОсм/кг). В иллюстративных аспектах жидкий фармацевтический состав характеризуется осмоляльностью менее приблизительно 450 мОсм/кг (например, менее приблизительно 400 мОсм/кг).

[0037] *Стабильность*

[0038] Раскрытые в настоящем изобретении жидкие композиции демонстрируют высокую стабильность, о чем свидетельствует низкий % исходных НМВ-соединений, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). Используемый в данном документе термин “исходные НМВ-соединения” относится к НМВ-соединениям, образующимся при объединении антитела с компонентами жидкой композиции и/или вскоре после объединения компонентов с антителом. Исходные НМВ-соединения относятся к НМВ-соединениям, образующимся в исходный момент времени, и/или для которых время хранения равно нулю. В иллюстративных аспектах количество исходных НМВ-соединений, обнаруживаемых с помощью SEC, составляет менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше или приблизительно 1% или меньше).

[0039] В различных случаях раскрытые в настоящем изобретении жидкие композиции являются стабилизированными при хранении (или стабильными при хранении), о чем свидетельствует уменьшенное количество агрегатов и/или сниженная скорость образования агрегатов после хранения. Как описано в данном документе, на стабильность таких жидких композиций указывает сниженные количества НМВС и/или

сниженные скорости образования HMWS после хранения в течение различных периодов времени и при различных температурах. Как правило, жидким композициям с более высокой стабильностью соответствуют более низкие количества HMWS, более низкие скорости образования HMWS и/или более высокие главные пики антител при более высоких температурах хранения в сравнении с более низкими температурами. Используемый в данном документе термин “высокомолекулярные соединения” или “HMWS” относится к присутствующим в составах агрегатам антитела более высокого порядка, а также к присутствующим в составах агрегатам антитела более низкого порядка. Например, агрегаты более низкого порядка включают димерные соединения. Количества и скорости образования агрегатов можно измерять или отслеживать посредством таких методик, как, например, SE-UHPLC. В некоторых случаях на хроматограммах антитела, полученных с помощью SE-UHPLC, видны пики при приблизительно 2,2-2,8 минуты, представляющие количество HMWS в жидкой композиции, и пик при приблизительно 3 минутах, отражающий количество интактных неагрегированных форм антитела. В сравнении с хранением при 4°C хранение при 37°C позволяет ускорить анализ стабильности, так что стабильность конкретного состава можно определить за более короткий период времени, в сравнении с таковым при периоде хранения при 4°C. Например, хранение при 37°C в течение 1, 2 или 3 месяцев может являться индикаторным или прогностическим в отношении хранения при 4°C в течение 36 месяцев.

[0040] В одном варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, будет демонстрировать сниженную степень и скорость образования HMWS после 3 месяцев хранения при 37°C по сравнению с контрольным составом с эквивалентной концентрацией, состоящим из ацетата и сахарозы в качестве вспомогательных веществ.

[0041] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе и содержащая глутамат аргинина или пролин, будет демонстрировать сниженную степень образования HMWS после 1 месяца хранения при 37°C по сравнению с эквивалентным контрольным составом без глутамата аргинина или пролина. Например, степень образования может быть снижена, так что % количество HMWS, определенное с помощью SE-UHPLC, является сниженным на по меньшей мере приблизительно 0,1%, или на приблизительно 0,2%, или на приблизительно 0,3%, или на приблизительно 0,4%, или на приблизительно 0,5%, или на приблизительно 0,6%, или на приблизительно 0,7%, например, находится в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 2%, или от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, по сравнению с контрольным составом после 1 месяца хранения при 37°C.

[0042] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, будет характеризоваться низким количеством HMWS после хранения в течение 1 месяца при 37°C, как определено с помощью SE-UHPLC. Например, количество HMWS может составлять не более 2%, или менее 2%, или не более 1,9%, или менее 1,9%, или не более 1,8%, или менее 1,8%, или не

более 1,7%, или менее 1,7%, или не более 1,6%, или менее 1,6%, или не более 1,5%, или менее 1,5%, или не более 1,4%, или менее 1,4%, или не более 1,3%, или менее 1,3%, или не более 1,2%, или менее 1,2%. В других примерах количество HMWS может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,9%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,8%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,7%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,6%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,5%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,4%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,3%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,2%. В другом варианте осуществления количество HMWS после хранения в течение 1 месяца при 37°C, определенное с помощью SE-UHPLC, может составлять более 2%, например от более 2% и до 3%, в то время как снижение скорости агрегации, обеспечиваемое за счет аминокислотного ингибитора агрегации, будет обеспечивать подходящий срок хранения продукта, например, до трех лет или до двух лет.

[0043] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, после хранения в течение 3 месяцев при 37°C будет характеризоваться низким количеством HMWS, определенным с помощью SE-UHPLC. Например, количество HMWS может составлять не более 2%, или менее 2%, или не более 1,9%, или менее 1,9%, или не более 1,8%, или менее 1,8%, или не более 1,7%, или менее 1,7%, или не более 1,6%, или менее 1,6%, или не более 1,5%, или менее 1,5%, или не более 1,4%, или менее 1,4%, или не более 1,3%, или менее 1,3%, или не более 1,2%, или менее 1,2%. В других примерах количество HMWS может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,9%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,8%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,7%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,6%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,5%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,4%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,3%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,2%.

[0044] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, после хранения в течение 36 месяцев при 4°C будет характеризоваться низким количеством HMWS, определенным с помощью SE-UHPLC. Например, количество HMWS может составлять не более 2%, или менее 2%, или не более 1,9%, или менее 1,9%, или не более 1,8%, или менее 1,8%, или не более 1,7%, или менее 1,7%, или не более 1,6%, или менее 1,6%, или не более 1,5%, или менее 1,5%, или не более 1,4%, или менее 1,4%, или не более 1,3%, или менее 1,3%, или не более 1,2%, или менее 1,2%. В других примерах количество HMWS может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,9%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,8%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,7%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,6%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,5%, или от

приблизительно 0,01% до приблизительно 1,4%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,3%, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,2%.

[0045] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, после хранения в течение 1 месяца при 37°C будет характеризоваться высоким содержанием главного пика антитела, определенным с помощью SE-UHPLC. Например, содержание главного пика может составлять по меньшей мере 95%, или более 95%, или по меньшей мере 96%, или более 96%, или по меньшей мере 97%, или более 97%, или по меньшей мере 97,5%, или более 97,5%, или по меньшей мере 98%, или более 98%, или по меньшей мере 98,1%, или более 98,1%, или по меньшей мере 98,2%, или более 98,2%, или по меньшей мере 98,3%, или более 98,3%, или по меньшей мере 98,4%, или более 98,4%, или по меньшей мере 98,5%, или более 98,5%, или по меньшей мере 98,6%, или более 98,6%. В других примерах содержание главного пика может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 95% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 96% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,1% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,2% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,3% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,4% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,6% до приблизительно 99,9%.

[0046] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, после хранения в течение 3 месяцев при 37°C будет характеризоваться высоким содержанием главного пика антитела, определенным с помощью SE-UHPLC. Например, содержание главного пика может составлять по меньшей мере 95%, или более 95%, или по меньшей мере 96%, или более 96%, или по меньшей мере 97%, или более 97%, или по меньшей мере 97,5%, или более 97,5%, или по меньшей мере 98%, или более 98%, или по меньшей мере 98,1%, или более 98,1%, или по меньшей мере 98,2%, или более 98,2%, или по меньшей мере 98,3%, или более 98,3%, или по меньшей мере 98,4%, или более 98,4%, или по меньшей мере 98,5%, или более 98,5%, или по меньшей мере 98,6%, или более 98,6%. В других примерах содержание главного пика может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 95% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 96% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,1% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,2% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,3% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,4% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,6% до приблизительно 99,9%.

[0047] В другом варианте осуществления стабильная при хранении жидкая композиция, описанная в данном документе, после хранения в течение 36 месяцев при 4°C

будет характеризоваться высоким содержанием главного пика антитела, определенным с помощью SE-UHPLC. Например, содержание главного пика может составлять по меньшей мере 95%, или более 95%, или по меньшей мере 96%, или более 96%, или по меньшей мере 97%, или более 97%, или по меньшей мере 97,5%, или более 97,5%, или по меньшей мере 98%, или более 98%, или по меньшей мере 98,1%, или более 98,1%, или по меньшей мере 98,2%, или более 98,2%, или по меньшей мере 98,3%, или более 98,3%, или по меньшей мере 98,4%, или более 98,4%, или по меньшей мере 98,5%, или более 98,5%, или по меньшей мере 98,6%, или более 98,6%. В других примерах содержание главного пика может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 95% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 96% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 97,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,1% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,2% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,3% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,4% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,5% до приблизительно 99,9%, или от приблизительно 98,6% до приблизительно 99,9%.

[0048] В дополнительных вариантах осуществления предусмотрено, что после хранения стабильная при хранении жидкая композиция будет характеризоваться как низким содержанием HMWS, так и высоким содержанием главного пика, в соответствии с представленным выше описанием.

[0049] В иллюстративных аспектах после хранения стабильные при хранении жидкие композиции содержат не более приблизительно 4% высокомолекулярных соединений (HMWS) и/или содержат более приблизительно 96% главного пика антитела, как измерено с помощью SE-UHPLC. В иллюстративных аспектах после хранения стабильные при хранении жидкие композиции содержат не более приблизительно 3% высокомолекулярных соединений (HMWS) и/или содержат более приблизительно 97% главного пика антитела, как измерено с помощью SE-UHPLC. В иллюстративных аспектах после хранения стабильные при хранении жидкие композиции содержат менее приблизительно 2% HMWS и/или более приблизительно 98% главного пика антитела, как измерено с помощью SE-UHPLC. В иллюстративных аспектах хранение проводится при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C (например, приблизительно 2°C, приблизительно 3°C, приблизительно 4°C, приблизительно 5°C, приблизительно 6°C, приблизительно 7°C, приблизительно 8°C) в течение по меньшей мере 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев (например, по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере или приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере или приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере или приблизительно 24 месяца, по меньшей мере или приблизительно 28 месяцев, по меньшей мере или приблизительно 32 месяца, по меньшей мере или приблизительно 36 месяцев, необязательно дольше). В иллюстративных аспектах хранение проводится при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C (например, от приблизительно 21°C до приблизительно 30°C, от

приблизительно 22°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 23°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 24°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 25°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 26°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 27°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 28°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 28°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 29°C, приблизительно 20°C до приблизительно 28°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 27°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 26°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 24°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 23°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 22°C) в течение приблизительно 1 месяца (например, приблизительно 26 дней, приблизительно 27 дней, приблизительно 28 дней, приблизительно 29 дней, приблизительно 30 дней, приблизительно 31 дня, приблизительно 32 дней, приблизительно 33 дней, приблизительно 34 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 36 дней). В иллюстративных аспектах хранение предусматривает первый период хранения, за которым следует второй период хранения, при этом первый период хранения проводится при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев, а второй период хранения проводится при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C в течение приблизительно 1 месяца. В иллюстративных случаях стабильные при хранении жидкие композиции содержат не более 2% высокомолекулярных соединений (HMWS), или менее 2% HMWS, или не более 1,9% HMWS, или менее 1,9% HMWS, или не более 1,8% HMWS, или менее 1,8% HMWS, или не более 1,7% HMWS, или менее 1,7% HMWS, или не более 1,6% HMWS, или менее 1,6% HMWS, или не более 1,5% HMWS, или менее 1,5% HMWS, или не более 1,4% HMWS, или менее 1,4% HMWS, или не более 1,3% HMWS, или менее 1,3% HMWS, или не более 1,2% HMWS, или менее 1,2% HMWS. В других примерах количество HMWS может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,9% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,8% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,7% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,6% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,5% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,4% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,3% HMWS, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,2% HMWS, необязательно, как измерено с помощью SE-UHPLC. В альтернативных или дополнительных аспектах стабильные при хранении жидкие композиции содержат более 98% главного пика антитела, или по меньшей мере 95% главного пика антитела, или более 95% главного пика антитела, или по меньшей мере 96% главного пика антитела, или более 96% главного пика антитела, или по меньшей мере 97% главного пика антитела, или более 97% главного пика антитела, или по меньшей мере 97,5% главного пика антитела, или более 97,5% главного пика антитела,

или по меньшей мере 98% главного пика антителя, или более 98% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,1% главного пика антителя, или более 98,1% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,2% главного пика антителя, или более 98,2% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,3% главного пика антителя, или более 98,3% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,4% главного пика антителя, или более 98,4% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,5% главного пика антителя, или более 98,5% главного пика антителя, или по меньшей мере 98,6% главного пика антителя, или более 98,6% главного пика антителя. В других примерах содержание главного пика может находиться, например, в диапазоне от приблизительно 95% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 96% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 97% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 97,5% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,1% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,2% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,3% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,4% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,5% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, или от приблизительно 98,6% до приблизительно 99,9% главного пика антителя, необязательно, как измерено с помощью SE-UHPLC.

[0050] В иллюстративных аспектах менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше) антителя разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев, как определено посредством SEC. В различных аспектах менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше) антителя разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством SEC. В различных случаях менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше) антителя разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев, как определено посредством SEC. Необязательно менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше) антителя разрушается после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение приблизительно 36-40 месяцев, как определено посредством SEC. В различных случаях менее приблизительно 5% антителя разрушается после хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев, как определено посредством SEC. В различных аспектах менее приблизительно 5% антителя разрушается после хранения при температуре от

приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев, как определено посредством SEC. В иллюстративных случаях менее приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В иллюстративных случаях менее приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в течение от приблизительно 2 лет до приблизительно 3 лет, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). Также, например, менее 5% антитела разрушается после от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при температуре от 2°C до 8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно менее 2% антитела разрушается после 24 месяцев или 36 месяцев хранения при температуре от 2°C до 8°C. В различных аспектах менее 5% антитела разрушается после по меньшей мере 2 недель (необязательно после по меньшей мере 1 месяца, после по меньшей мере 2 месяцев, после по меньшей мере 3 месяцев, после по меньшей мере 4 месяцев, после по меньшей мере 5 месяцев или после по меньшей мере 6 месяцев) хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. В различных случаях менее 5% антитела разрушается после от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев хранения при температуре от 2°C до 8°C, за которыми следуют по меньшей мере 2 недели, или по меньшей мере приблизительно 1 месяц, или по меньшей мере приблизительно 2 месяца хранения при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. Необязательно менее приблизительно 5% антитела разрушается после хранения при температуре более приблизительно 20°C в течение по меньшей мере или приблизительно 2 недель, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), необязательно в течение по меньшей мере или приблизительно 4 недель или приблизительно 8 недель. В различных аспектах температура составляет приблизительно 25°C или больше, или приблизительно 30°C или больше, или приблизительно 40°C или больше.

[0051] В иллюстративных аспектах после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев количество НМВ-соединений, обнаруживаемых с помощью SEC, составляет менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше). В различных аспектах после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев количество НМВ-соединений, обнаруживаемых с помощью SEC, составляет менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше). В различных случаях после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев количество НМВ-соединений, обнаруживаемых с помощью

SEC, составляет менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше). Необязательно после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение приблизительно 36-40 месяцев количество НМВ-соединений, обнаруживаемых с помощью SEC, составляет менее 5% (например, приблизительно 4% или меньше, приблизительно 3% или меньше, приблизительно 2% или меньше, приблизительно 1% или меньше).

[0052] В иллюстративных аспектах раскрытые в настоящем изобретении жидкие композиции демонстрируют стабильность в отношении одного или нескольких видов стресса, включая, например, стресс, вызванный транспортировкой, воздействием света, воздействием тепла, воздействием воздуха и/или циклом замораживания-оттаивания (например, стресс, вызванный размораживанием жидкой композиции, хранившейся при температуре замораживания). В различных случаях жидкая композиция является стабильной в отношении замораживания-размораживания, о чем свидетельствует низкое количество осадков компонентов жидкой композиции в жидкой композиции после замораживания-размораживания.

[0053] *Готовые изделия, шприцы и флаконы*

[0054] В данном документе дополнительно предусмотрено готовое изделие. В иллюстративных вариантах осуществления изделие содержит композицию по настоящему изобретению, необязательно содержащую от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл жидкой композиции. В иллюстративных аспектах настоящего изобретения композиция предусмотрена для хранения или применения, например, в одноразовом флаконе, одноразовом шприце или стеклянном, футерованном стеклом, покрытом стеклом первичном контейнере или автоинъекторе. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в одноразовом системном пакете или поликарбонатной бутылки для хранения в замороженном виде. В альтернативных аспектах композиция содержится в стеклянных флаконах или шприцах для хранения при температуре от 2°C до 8°C. Дополнительно в данном документе предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции. Дополнительно предусмотрен флакон, содержащий композицию, раскрытую в настоящем изобретении, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, например от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл жидкой композиции. В различных аспектах изделие, предварительно заполненный шприц или флакон содержат от приблизительно 2 мл до приблизительно 3 мл (например, приблизительно 2,1 мл, приблизительно 2,2 мл, приблизительно 2,3 мл, приблизительно 2,4 мл, приблизительно 2,5 мл, приблизительно 2,6 мл, приблизительно 2,7 мл, приблизительно 2,8 мл, приблизительно 2,9 мл) композиции по настоящему изобретению, и в различных аспектах композиция содержит антитело в концентрации, составляющей приблизительно 150 мг/мл.

[0055] В иллюстративных случаях композиция предусмотрена для применения в системе доставки, которая имеется в наличии и/или разработана для самостоятельного введения. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в предварительно заполненном шприце или автоинъекторе, инъекторе в виде шприца-ручки, двухкамерном шприце-ручке и т. п. Такие продукты известны из уровня техники и являются коммерчески доступными.

[0056] Композиция по настоящему изобретению может подходить для введения любым приемлемым путем, включая парентеральный и, в частности, инъекцию с применением шприца. Например, инъекция может осуществляться в плечо, верхнюю часть бедра или живот. Другие пути введения предусматривают, например, подкожный, внутривенный, внутрисуставный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутриузловой и внутриселезеночный.

[0057] Если композиция представлена в форме, предназначенной для введения субъекту, то она может быть получена изотонической относительно предполагаемого участка введения. Например, если раствор представлен в форме, предназначенной для парентерального введения, то он может быть изотоническим относительно крови. Композиция обычно является стерильной. В определенных вариантах осуществления этого можно достигнуть за счет фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. В определенных вариантах осуществления композиции для парентерального введения, как правило, помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например пакет для раствора для внутривенного введения, или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций, или предварительно заполненный шприц. В определенных вариантах осуществления композицию можно хранить в форме, готовой для применения.

[0058] *Способы получения жидких композиций*

[0059] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы получения жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело в целевой концентрации. В иллюстративных вариантах осуществления целевая концентрация составляет более приблизительно 100 мг/мл. В различных аспектах целевая концентрация представляет собой любую из описанных в данном документе, включая без ограничения концентрации, описанные в разделе *Концентрация антител* в данном документе. Соответственно, в различных аспектах целевая концентрация составляет от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 300 мг/мл, например от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 290 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 280 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 270 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 260 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 240 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 190

или от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В различных случаях целевая концентрация составляет от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, необязательно от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл. В иллюстративных аспектах целевая концентрация составляет приблизительно 120 мг/мл антитела, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 165 мг/мл.

[0060] В иллюстративных вариантах осуществления способ включает составление антитела с буфером для диафильтрации (DF), содержащим: (i) глутамат аргинина или (ii) пролин и буфер. Глутамат аргинина в иллюстративных аспектах содержит L-аргинин в форме основания и L-глутаминовую кислоту. В различных случаях антитело присутствует в первой жидкой композиции, и осуществляют замену буфера для помещения антитела в буфер для DF. После замены буфера добавляют поверхностно-активное вещество. Необязательно способ включает доведение значения pH до целевого значения pH. В различных аспектах после замены буфера регулирование значения pH не требуется. В конкретных аспектах, если буфер для DF содержит глутамат аргинина, регулирование значения pH не требуется.

[0061] В различных аспектах способ включает: (a) объединение моноклонального антитела с буфером для диафильтрации (DF), содержащим: (i) аргинин в форме основания и (ii) глутамат, где молярное соотношение аргинина и глутамата составляет от приблизительно 0,7:1,0 до приблизительно 1,1:1,0, и (b) добавление поверхностно-активного вещества. В различных аспектах молярное соотношение аргинина и глутамата составляет от приблизительно 0,8:1,0 до приблизительно 1,1:1,0. В различных аспектах буфер для DF содержит от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ аргинина в форме основания. Необязательно буфер для DF содержит от приблизительно 85 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина или от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата. Необязательно буфер для DF содержит приблизительно 150 мМ аргинина и приблизительно 170 мМ глутамата. Необязательно буфер для DF содержит приблизительно 136 мМ аргинина и приблизительно 159 мМ глутамата. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 85 мМ до приблизительно 190 мМ аргинина и от приблизительно 85 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата. В различных случаях буфер для DF получают с использованием от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутаминовой кислоты. В различных аспектах буфер для DF содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 180 мМ аргинина (например, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 130 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 100 мМ до приблизительно 110 мМ, от

приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 135 мМ до приблизительно 155 мМ) и от приблизительно 110 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата (например, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 150 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 140 мМ, от приблизительно 110 мМ до приблизительно 130 мМ, приблизительно 110 мМ до приблизительно 120 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 180 мМ, от приблизительно 120 мМ до приблизительно 170 мМ, от приблизительно 130 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 140 мМ до приблизительно 160 мМ, от приблизительно 145 мМ до приблизительно 155 мМ глутамата). В различных случаях буфер для DF получают с использованием от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания. В различных случаях буфер для DF содержит приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания. В различных случаях буфер для DF получают с использованием от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях буфер для DF получают с использованием от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях буфер для DF получают с использованием приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях буфер для DF получают с использованием приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 85 мМ до приблизительно 125 мМ аргинина и от приблизительно 85 мМ до приблизительно 225 мМ глутамата. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина в форме основания и от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 135 мМ до приблизительно 145 мМ аргинина и от приблизительно 145 мМ до приблизительно 155 мМ глутамата. В различных аспектах буфер для DF содержит приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 170 мМ глутамата. В иллюстративных аспектах значение pH буфера для DF является приблизительно таким же, как конечное значение pH (например, целевое

значение pH) полученной жидкой композиции. Необязательно конечное значение pH полученной жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,5. В иллюстративных случаях первая жидкая композиция содержит моноклональное антитело в концентрации, превышающей целевую концентрацию, и способ дополнительно включает разбавление моноклонального антитела буфером для DF для достижения целевой концентрации перед добавлением поверхностно-активного вещества. Поверхностно-активное вещество может представлять собой любое поверхностно-активное вещество, известное в данной области техники или описанное в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, и необязательно способ включает добавление количества PS80, необходимого для достижения конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,01% (вес/об.).

[0062] В альтернативных аспектах способ включает: (a) объединение моноклонального антитела с буфером для DF, содержащим от приблизительно 150 мМ до приблизительно 300 мМ пролина и от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ ацетата, и (b) добавление поверхностно-активного вещества. В иллюстративных аспектах буфер для DF содержит пролин в диапазоне от приблизительно 175 мМ до приблизительно 375 мМ пролина или от приблизительно 200 мМ до приблизительно 350 мМ пролина. Необязательно буфер для DF содержит пролин в концентрации от приблизительно 200 мМ до приблизительно 325 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 275 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 250 мМ, от приблизительно 200 мМ до приблизительно 225 мМ, от приблизительно 225 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 250 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 275 мМ до приблизительно 350 мМ, от приблизительно 300 мМ до приблизительно 350 мМ или от приблизительно 325 мМ до приблизительно 350 мМ. В различных случаях концентрация пролина в буфере для DF составляет от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ, от приблизительно 225 мМ до приблизительно 275 мМ, от приблизительно 235 мМ до приблизительно 265 мМ или от приблизительно 240 мМ до приблизительно 260 мМ. В различных случаях буфер для DF содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ ацетата, например от приблизительно 1 мМ до приблизительно 40 мМ ацетата или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата. В различных аспектах буфер для DF содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 40 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, необязательно от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата или от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ ацетата. В иллюстративных аспектах ацетат присутствует в буфере для DF при концентрации, составляющей приблизительно 10 мМ, приблизительно 11 мМ, приблизительно 12 мМ, приблизительно 13 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 16 мМ, приблизительно 17 мМ, приблизительно 18 мМ, приблизительно 19 мМ,

приблизительно 20 мМ, приблизительно 21 мМ, приблизительно 22 мМ, приблизительно 23 мМ, приблизительно 24 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 26 мМ, приблизительно 27 мМ, приблизительно 28 мМ, приблизительно 29 мМ или приблизительно 30 мМ.

[0063] Кроме того, в данном документе предусмотрены жидкие композиции, полученные способами, раскрытыми в настоящем изобретении.

[0064] *Лечение*

[0065] В данном документе предусмотрены способы лечения заболевания. Способы лечения в иллюстративных вариантах осуществления включают введение субъекту с заболеванием жидкой композиции по настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения заболевания. Используемый в данном документе термин "лечить", а также слова, родственные ему, не обязательно подразумевают 100% или полное излечение. Они скорее означают различные степени излечения, которые специалист средней квалификации в данной области техники признает в качестве обладающих потенциальной пользой или терапевтическим эффектом. В данном отношении способы лечения заболевания по настоящему изобретению могут обеспечивать любую степень или любой уровень излечения. Кроме того, лечение, предусмотренное способами по настоящему изобретению, может включать лечение одного или нескольких состояний, или симптомов, или признаков заболевания, подвергаемого лечению. Также лечение, предусмотренное способами по настоящему изобретению, может охватывать обеспечение замедления прогрессирования заболевания. Например, если заболевание представляет собой рак, способы могут предусматривать лечение заболевания посредством усиления активности Т-клеток, или активности НК-клеток, или иммунного ответа против рака, снижения скорости роста опухоли или ракового образования, снижения уровня метастазирования опухолевых клеток, повышения уровня гибели опухолевых или раковых клеток и т. п. В различных аспектах лечение в способах осуществляют посредством обеспечения отсрочки начала или рецидива заболевания. В разных аспектах лечение в способах осуществляют посредством обеспечения повышения выживаемости субъекта. В иллюстративных случаях начало, или рецидив, или появление задерживается на по меньшей мере 1 день, 2 дня, 4 дня, 6 дней, 8 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, два месяца, 3 месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или больше. Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы задержки начала или рецидива заболевания или повышения выживаемости субъекта, включающие введение субъекту изотонической жидкой композиции по настоящему изобретению.

[0066] *Заболевание*

[0067] В различных вариантах осуществления заболевание представляет собой целиакию, которая приводит к изнурительным симптомам, включая повреждение слизистой оболочки кишечника и потенциально серьезные медицинские осложнения.

[0068] Целиакия представляет собой системное аутоиммунное заболевание,

запускаемое употреблением глютена у генетически предрасположенных индивидуумов (Green and Cellier, 2007). В настоящее время ~1% населения Соединенных Штатов (США) и Европейского Союза (ЕС) страдает целиакией, хотя диагноз ставится только у 10-20% пациентов с целиакией. Целиакия была первым аутоиммунным заболеванием, для которого был идентифицирован антиген, - глютен, - основной белок, присутствующий в некоторых наиболее распространенных злаках (например, пшенице, ячмене, ржи). Современный рацион питания все больше обогащается глютеном, и он также используется в качестве добавки в продуктах глубокой переработки, косметических средствах и лекарственных препаратах для перорального применения. Глютен является вторым по распространенности пищевым ингредиентом после сахара, и в некоторых странах доля пищевых продуктов, в которых он присутствует, составляет вплоть до 80%. Повсеместное присутствие глютена делает полный отказ от него очень трудным, если не невозможным. Всего 50 мг/сутки (обычный рацион питания содержит более 10 г/сутки) вызывает активацию Т-клеток в тонкой кишке и вызывает повреждение слизистой оболочки кишечника (Catassi et al., 2007). По этой причине у более чем 50% пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету (GFD), продолжает наблюдаться активное заболевание, активация кишечного иммунитета и атрофия слизистой оболочки (Lee et al., 2003; Cranney et al., 2007; Hopper et al., 2007; Midhagen et al., 2003). Считается, что пациенты, у которых симптомы сохраняются несмотря на попытки соблюдать GFD, страдают не поддающейся лечению целиакией (NRCD). NRCD определяется как “стойкие симптомы, признаки или отклонения лабораторных показателей, типичные для целиакии, несмотря на 6-12 месяцев отказа от глютена в питании” (Rubio-Tapia et al., 2013). Группы поддержки пациентов и эксперты сходятся во мнении, что альтернативные варианты лечения, независимые от GFD или в комбинации с ней, срочно необходимы для улучшения качества жизни пациентов с целиакией.

[0069] Редким, но специфическим осложнением постоянного воздействия глютена при целиакии является развитие рефрактерной целиакии (RCD), которая поражает примерно 1% пациентов с целиакией (Lebwohl et al., 2013). RCD характеризуется тяжелой атрофией слизистой оболочки кишечника и желудочно-кишечными симптомами при отсутствии потребления глютена и при наличии aberrантных внутриэпителиальных лимфоцитов тонкого кишечника (IEL) (Verbeek et al., 2008, van Wanrooij et al., 2014). Пациентов с RCD можно дополнительно классифицировать в зависимости от доли и характеристик aberrантных IEL. Пациенты с низкой долей aberrантных IEL, определяемой как менее 20% от общего числа IEL (менее 20 IEL на 100 эпителиальных клеток), как определено посредством проточной цитометрии, относятся к пациентам с RCD типа I (RCD-I). Эти aberrантные IEL в основном являются поликлональными, и пациенты с RCD-I не подвержены повышенному риску развития клинически выраженной экстраэпителиальной лимфомы (т. е. Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией [EATL]) и обычно характеризуются выживаемостью, составляющей 5 лет (van Wanrooij et al., 2014). Для лечения RCD-I можно использовать кортикостероиды

(местные или системные), азатиоприн, пуринол, средства на основе антител к TNF или кладрибин (Brar et al., 2007; Goerres et al., 2003) с обеспечением улучшения по клиническим и гистологическим показателям. В Schuppan et al описывается патофизиология целиакии и рефрактерной целиакии. Если доля аберрантных IEL достигает 20% или превышает то значение, у пациентов диагностируют RCD типа II (RCD-II). При RCD-II IEL обычно являются моноклональными, и риск развития EATL резко возрастает до более 50% (Nijeboer et al., 2015). Аберрантные IEL пролиферируют в отсутствие глютена из-за накопления факторов антиапоптоических механизмов, отсюда и термин “рефрактерный”, указывающий на то, что заболевание, неходжкинская медленно растущая интраэпителиальная лимфома, по-видимому, не зависит от глютена, поскольку оно не отвечает на наиболее строгую GFD.

[0070] Таким образом, в различных вариантах осуществления заболевание представляет собой не поддающуюся лечению целиакию или рефрактерную целиакию. В других вариантах осуществления заболевание представляет собой Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, или чувствительность к глютену, отличную от целиакии. Каждое из вышеперечисленного описано в публикации международной заявки на патент № WO 2017/217985, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0071] В различных вариантах осуществления заболевание представляет собой рак или солидную опухоль. Рак, поддающийся лечению с помощью способов, раскрытых в данном документе, может представлять собой любую форму рака, например любой злокачественный рост или опухоль, обусловленные аномальным и неконтролируемым делением клеток, которые могут распространяться в другие части тела посредством лимфатической системы или кровотока. В некоторых аспектах рак представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из острого лимфоцитарного рака, острого миелоидного лейкоза, альвеолярной рабдомиосаркомы, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака анального отверстия, рака заднепроходного канала или аноректального рака, рака глаза, рака внутривенного желчного протока, рака суставов, рака шеи, желчного пузыря или плевры, рака носа, носовой полости или среднего уха, рака ротовой полости, рака вульвы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного рака, рака толстой кишки, рака пищевода, рака шейки матки, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, лимфомы Ходжкина, рака гортанной части глотки, рака почки, рака гортани, рака печени, рака легкого, злокачественной мезотелиомы, меланомы, множественной миеломы, рака носоглотки, неходжкинской лимфомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака брюшины, сальника и брыжейки, рака глотки, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки (например, почечноклеточной карциномы (RCC)), рака тонкой кишки, рака мягких тканей, рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, рака мочеочника и рака мочевого пузыря. В конкретных аспектах рак выбран из группы, состоящей из форм рака головы и шеи, яичника, шейки матки, мочевого пузыря и пищевода, рака поджелудочной

железы, желудочно-кишечного тракта, форм рака желудка, молочной железы, эндометрия и колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака легкого, например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярной карциномы. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак головы и шеи, рак почки, трижды негативный рак молочной железы и рак желудка. В иллюстративных аспектах субъект имеет опухоль (например, солидную опухоль, гемобластоз или лимфолейкоз), и фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, эффективном для лечения опухоли у субъекта. В других иллюстративных аспектах опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак головы и шеи, рак почки, рак молочной железы, меланому, рак яичника, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак желудка, лимфому или лейкоз, и фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, эффективном для лечения опухоли у субъекта. В различных случаях заболевание описано в публикации международной заявки на патент № WO 2019/140196 или WO 2015/031667, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0072] В иллюстративных случаях раскрытый в настоящем изобретении способ лечения заболевания охватывает лечение или предупреждение костного осложнения (SRE), лечение или предупреждение гигантоклеточной опухоли кости, лечение или предупреждение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях, лечение или предупреждение остеопороза или увеличения костной массы у субъекта. Необязательно лечение, предусмотренное настоящим изобретением, охватывает: (a) лечение или предупреждение SRE у субъекта с метастазами солидных опухолей в кости, (b) лечение или предупреждение SRE у субъекта, который является взрослым или достигшим скелетной зрелости подростком с гигантоклеточной опухолью кости, которая является неоперабельной или хирургическое удаление которой с высокой долей вероятности может привести к тяжелым осложнениям, (c) лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях, рефрактерной в отношении осуществляемой у субъекта терапии бисфосфонатами, (d) лечение или предупреждение SRE у субъекта с множественной миеломой или с метастазами солидной опухоли в кости, (e) лечение остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском перелома, (f) лечение, направленное на увеличение костной массы у женщин с высоким риском перелома, получающих адъювантную терапию ингибитором ароматазы при раке молочной железы, (g) лечение, направленное на увеличение костной массы у мужчин с высоким риском перелома, получающих антиандрогенную терапию при неметастатическом раке предстательной железы, (h) лечение, направленное на увеличение костной массы у мужчин с остеопорозом с высоким риском перелома, (i) терапию с помощью кальция или витамина D. В различных случаях заболевание описано в публикации международной заявки на патент № WO2018/200918, полное содержание которой включено в данный документ

посредством ссылки.

[0073] *Субъекты*

[0074] В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект является млекопитающим, включая без ограничения млекопитающих из отряда Rodentia, таких как мыши и хомяки, и млекопитающих из отряда Lagomorpha, таких как кролики, млекопитающих из отряда Carnivora, включая кошачьих (кошек) и псовых (собак), млекопитающих из отряда Artiodactyla, включая бычьих (коров) и свиных (свиней), или отряда Perissodactyla, включая лошадиных (лошадей). В некоторых аспектах млекопитающие относятся к отряду Приматы, Цепкохвостые обезьяны или Обезьянообразные (обезьяны) или к отряду Человекообразные (люди и человекообразные обезьяны). В некоторых аспектах млекопитающее является человеком. В разных аспектах у субъекта имеется неопластическое заболевание, например любое из тех, которые описаны в данном документе. Термин "пациент", "субъект" или "млекопитающее", используемый в данном документе, относится к любому "пациенту", "субъекту" или "млекопитающему", в том числе людям, коровам, лошадям, собакам и кошкам. В одном варианте осуществления настоящего изобретения млекопитающее является человеком. В различных аспектах субъектом является взрослый. В различных случаях у субъекта имеется заболевание, описанное в данном документе.

[0075] *Иллюстративные варианты осуществления*

[0076] Иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения включают без ограничения следующее.

1. Жидкая композиция, содержащая (а) моноклональное антитело в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, (b) от приблизительно 200 мМ до приблизительно 400 мМ глутамата аргинина и (с) поверхностно-активное вещество, при этом значение рН жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

2. Жидкая композиция, содержащая (а) моноклональное антитело в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, (b) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 350 мМ пролина, (с) буфер и (d) поверхностно-активное вещество, при этом значение рН жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

3. Жидкая композиция по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где концентрация моноклонального антитела составляет менее приблизительно 300 мг/мл.

4. Жидкая композиция по варианту осуществления 3, где концентрация моноклонального антитела составляет менее приблизительно 250 мг/мл.

5. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, содержащая от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл моноклонального антитела.

6. Жидкая композиция по варианту осуществления 5, где концентрация моноклонального антитела составляет от приблизительно 120 мг/мл до приблизительно

180 мг/мл.

7. Жидкая композиция по варианту осуществления 6, содержащая приблизительно 120 мг/мл моноклонального антитела.

8. Жидкая композиция по варианту осуществления 6, содержащая от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл моноклонального антитела.

9. Жидкая композиция по варианту осуществления 8, содержащая от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл моноклонального антитела.

10. Жидкая композиция по варианту осуществления 9, содержащая приблизительно 140 мг/мл моноклонального антитела.

11. Жидкая композиция по варианту осуществления 9, содержащая приблизительно 150 мг/мл моноклонального антитела.

12. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело представляет собой антитело IgG₁.

13. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело связывается с IL-15.

14. Жидкая композиция по варианту осуществления 13, содержащая определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6.

15. Жидкая композиция по варианту осуществления 13 или варианту осуществления 14, содержащая переменную область HC под SEQ ID NO: 7 и переменную область LC под SEQ ID NO: 8.

16. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 13-15, содержащая HC под SEQ ID NO: 9 и LC под SEQ ID NO: 10.

17. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-12, где моноклональное антитело связывается с PD-1.

18. Жидкая композиция по варианту осуществления 17, содержащая CDR1 HC под SEQ ID NO: 11, CDR2 HC под SEQ ID NO: 12, CDR3 HC под SEQ ID NO: 13, CDR1 LC под SEQ ID NO: 14, CDR2 LC под SEQ ID NO: 15 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 16.

19. Жидкая композиция по варианту осуществления 17 или варианту осуществления 18, содержащая переменную область HC под SEQ ID NO: 17 и переменную область LC под SEQ ID NO: 18.

20. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 17-19, содержащая HC под SEQ ID NO: 19 и LC под SEQ ID NO: 20.

21. Жидкая композиция по варианту осуществления 20, где моноклональное антитело связывается с индуцируемым глюкокортикоидами TNFR-родственным белком (GITR).

22. Жидкая композиция по варианту осуществления 21, содержащая CDR1 HC под SEQ ID NO: 21, CDR2 HC под SEQ ID NO: 22, CDR3 HC под SEQ ID NO: 23, CDR1 LC

под SEQ ID NO: 24, CDR2 LC под SEQ ID NO: 25 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 26.

23. Жидкая композиция по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, содержащая варибельную область HC под SEQ ID NO: 27 и варибельную область LC под SEQ ID NO: 28.

24. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 21-23, содержащая HC под SEQ ID NO: 29 и LC под SEQ ID NO: 30.

25. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-11, где антитело IgG представляет собой антитело IgG₂.

26. Жидкая композиция по варианту осуществления 25, где моноклональное антитело связывается с RANK-L.

27. Жидкая композиция по варианту осуществления 26, содержащая CDR1 HC под SEQ ID NO: 31, CDR2 HC под SEQ ID NO: 32, CDR3 HC под SEQ ID NO: 33, CDR1 LC под SEQ ID NO: 34, CDR2 LC под SEQ ID NO: 35 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 36.

28. Жидкая композиция по варианту осуществления 26 или варианту осуществления 27, содержащая варибельную область HC под SEQ ID NO: 37 и варибельную область LC под SEQ ID NO: 38.

29. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 26-28, содержащая HC под SEQ ID NO: 39 и LC под SEQ ID NO: 40.

30. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-29, содержащая от приблизительно 225 мМ до приблизительно 350 мМ глутамата аргинина.

31. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-30, содержащая от приблизительно 250 мМ до приблизительно 325 мМ глутамата аргинина.

32. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-31, содержащая от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ глутамата аргинина.

33. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-31, содержащая приблизительно 200 мМ глутамата аргинина.

34. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-32, содержащая аргинин и глутамат в молярном соотношении от приблизительно 0,7:1,0 до приблизительно 1,1:1,0, необязательно от приблизительно 0,8:1,0 до приблизительно 1,1:1,0.

35. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1 и 3-33, где аргинин и глутамат являются единственными аминокислотами, присутствующими в жидкой композиции.

36. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где поверхностно-активное вещество является амфипатическим и/или неионогенным.

37. Жидкая композиция по варианту осуществления 35, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

38. Жидкая композиция по варианту осуществления 36, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 (PS20) или полисорбат 80 (PS80) или их смесь.

39. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,050% (вес/об.).

40. Жидкая композиция по варианту осуществления 39, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,025% (вес/об.).

41. Жидкая композиция по варианту осуществления 38, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) \pm 0,001% (вес/об.) поверхностно-активного вещества.

42. Жидкая композиция по варианту осуществления 39, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80).

43. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где поверхностно-активное вещество существенно не изменяет вязкость композиции.

44. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,70 до приблизительно 5,30.

45. Жидкая композиция по варианту осуществления 42, характеризующаяся значением pH, составляющим приблизительно 5,0.

46. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-45, содержащая от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ пролина.

47. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-46, содержащая от приблизительно 225 мМ до приблизительно 275 мМ пролина.

48. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-47, содержащая от приблизительно 235 мМ до приблизительно 265 мМ пролина.

49. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-48, содержащая от приблизительно 240 мМ до приблизительно 260 мМ пролина.

50. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-49, где пролин представляет собой L-пролин.

51. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-50, где пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции.

52. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-51, где буфер выбран из группы, состоящей из сукцината, глутамата, гистидина и ацетата.

53. Жидкая композиция по варианту осуществления 52, где буфер представляет собой ацетат.

54. Жидкая композиция по варианту осуществления 53, где ацетат получают с использованием ледяной уксусной кислоты.

55. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-54, где буфер получают с использованием от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, необязательно ледяной уксусной кислоты.

56. Жидкая композиция по варианту осуществления 55, где буфер получают с использованием от приблизительно 18 мМ до приблизительно 22 мМ буфера, необязательно 20 мМ ледяной уксусной кислоты.

57. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 2-51, содержащая от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ буфера, необязательно приблизительно 34 мМ ацетата.

58. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 52-57, где pH буфера титруют гидроксидом натрия.

59. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая не более 0,001% (вес/об.) сахара, сахарного спирта или цитрата.

60. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая не более 0,001% (вес/об.) дисахарида.

61. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая не более 0,001% (вес/об.) трегалозы или сахарозы.

62. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1, 3-45 и 59-61, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) ацетата.

63. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1, 3-45 и 59-62, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) буфера.

64. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где вязкость жидкой композиции составляет менее 50 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

65. Жидкая композиция по варианту осуществления 65, где вязкость жидкой композиции составляет менее 30 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

66. Жидкая композиция по варианту осуществления 66, где вязкость жидкой композиции составляет менее 20 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

67. Жидкая композиция по варианту осуществления 67, где вязкость жидкой композиции составляет приблизительно 10 сП или меньше при 25°C, 1000 с⁻¹.

68. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция является изотонической.

69. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, необязательно от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг.

70. Жидкая композиция по варианту осуществления 69, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.

71. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев или от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

72. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством

SEC.

73. Жидкая композиция по любому из предыдущих вариантов осуществления, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение приблизительно 36-40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством SEC.

74. Способ получения жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело в целевой концентрации, где целевая концентрация составляет более приблизительно 100 мг/мл, при этом указанный способ включает: (a) объединение моноклонального антитела с буфером для диафльтрации (DF), содержащим (i) от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ аргинина в форме основания и (ii) количество глутамата, необходимое для достижения молярного соотношения аргинина и глутамата, составляющего от приблизительно 0,7:1,0 до приблизительно 1,1:1,0, и (b) добавление поверхностно-активного вещества.

75. Способ по варианту осуществления 74, где молярное соотношение составляет от приблизительно 0,8:1,0 до приблизительно 1,1:1,0.

76. Способ по варианту осуществления 74 или варианту осуществления 75, где буфер для DF содержит от приблизительно 85 мМ до приблизительно 190 мМ L-аргинина.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 74-76, где буфер для DF содержит от приблизительно 135 мМ до приблизительно 165 мМ аргинина в форме основания.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 74-77, где буфер для DF содержит от приблизительно 155 мМ до приблизительно 185 мМ глутамата.

79. Способ по варианту осуществления 78, где буфер для DF содержит приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания и приблизительно 170 мМ глутамата.

80. Способ по любому из вариантов осуществления 74-79, где значение pH буфера для DF является приблизительно таким же, как конечное значение pH полученной жидкой композиции.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 74-80, где конечное значение pH полученной жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, необязательно от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 74-81, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 74-82, где конечная концентрация поверхностно-активного вещества составляет приблизительно 0,01% (вес/об.).

84. Жидкая композиция, полученная с помощью способа по любому из вариантов осуществления 74-83.

85. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: (a) от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела, (b) от приблизительно 22 мг до приблизительно 26 мг L-аргинина, (c) от приблизительно 22 мг

до приблизительно 26 мг глутаминовой кислоты и (d) приблизительно 0,01 мг PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3.

86. Жидкая композиция по варианту осуществления 84, содержащая приблизительно 24 мг L-аргинина.

87. Жидкая композиция по варианту осуществления 84 или варианту осуществления 85, содержащая приблизительно 23 мг глутаминовой кислоты.

88. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: от приблизительно 150 мг до приблизительно 165 мг моноклонального антитела в от приблизительно 180 мМ до приблизительно 220 мМ пролина, от приблизительно 30 мМ до приблизительно 38 мМ ацетата и приблизительно 0,01% (вес/об.) PS80, при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3.

89. Жидкая композиция по варианту осуществления 87, содержащая приблизительно 34 мМ ацетата.

90. Жидкая композиция по варианту осуществления 87 или варианту осуществления 88, содержащая приблизительно 200 мМ пролина.

91. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 84-89, где значение pH составляет приблизительно 5,0.

92. Жидкая композиция, содержащая: (a) антитело к IL-15 в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, (b) от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина в форме основания, (c) от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата и (d) поверхностно-активное вещество, при этом значение pH жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

93. Жидкая композиция по варианту осуществления 92, содержащая от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания.

94. Жидкая композиция по варианту осуществления 93, содержащая от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания.

95. Жидкая композиция по варианту осуществления 94, содержащая приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания.

96. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-95, содержащая от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата.

97. Жидкая композиция по варианту осуществления 96, содержащая от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата.

98. Жидкая композиция по варианту осуществления 97, содержащая приблизительно 159 мМ глутамата.

99. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-98, где аргинин и глутамат являются единственными аминокислотами, присутствующими в жидкой композиции.

100. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-99, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) ацетата.

101. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-100, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) буфера.

102. Жидкая композиция, содержащая: (a) антитело к IL-15 в концентрации, составляющей более приблизительно 115 мг/мл, (b) от приблизительно 100 мМ до приблизительно 345 мМ пролина, (c) буфер, (d) поверхностно-активное вещество, при этом значение pH жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

103. Жидкая композиция по варианту осуществления 102, содержащая от приблизительно 170 мМ до приблизительно 290 мМ пролина.

104. Жидкая композиция по варианту осуществления 103, содержащая от приблизительно 200 мМ до приблизительно 255 мМ пролина.

105. Жидкая композиция по варианту осуществления 104, содержащая приблизительно 230 мМ пролина.

106. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 102-105, где пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции.

107. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 102-106, содержащая от приблизительно 1 мМ до приблизительно 100 мМ буфера, необязательно от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера.

108. Жидкая композиция по варианту осуществления 107, содержащая от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, необязательно от приблизительно 15 мМ до приблизительно 25 мМ буфера.

109. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 102-108, где буфер выбран из группы, состоящей из сукцината, глутамата, гистидина и ацетата.

110. Жидкая композиция по варианту осуществления 109, где буфер представляет собой ацетат.

111. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-110, содержащая не более 0,001% (вес/об.) сахара, сахарного спирта или цитрата.

112. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-111, содержащая не более 0,001% (вес/об.) дисахарида.

113. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-112, содержащая не более 0,001% (вес/об.) трегалозы или сахарозы.

114. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-113, где концентрация антитела к IL-15 составляет менее приблизительно 300 мг/мл.

115. Жидкая композиция по варианту осуществления 114, где концентрация антитела к IL-15 составляет менее приблизительно 250 мг/мл.

116. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-115, содержащая от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела к IL-15.

117. Жидкая композиция по варианту осуществления 116, содержащая от

приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл антитела к ПЛ-15.

118. Жидкая композиция по варианту осуществления 117, содержащая от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл антитела к ПЛ-15.

119. Жидкая композиция по варианту осуществления 118, содержащая приблизительно 150 мг/мл антитела к ПЛ-15.

120. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-116, содержащая от приблизительно 145 мг/мл до приблизительно 182 мг/мл антитела к ПЛ-15.

121. Жидкая композиция по варианту осуществления 120, содержащая от приблизительно 155 мг/мл до приблизительно 175 мг/мл антитела к ПЛ-15.

122. Жидкая композиция по варианту осуществления 121, содержащая приблизительно 165 мг/мл антитела к ПЛ-15.

123. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-122, где антитело к ПЛ-15 представляет собой антитело IgG₁.

124. Жидкая композиция по варианту осуществления 123, содержащая определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6.

125. Жидкая композиция по варианту осуществления 123 или варианту осуществления 124, содержащая переменную область HC под SEQ ID NO: 7 и переменную область LC под SEQ ID NO: 8.

126. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 123-125, содержащая HC под SEQ ID NO: 9 и LC под SEQ ID NO: 10.

127. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-126, где поверхностно-активное вещество является амфипатическим и/или неионогенным.

128. Жидкая композиция по варианту осуществления 127, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

129. Жидкая композиция по варианту осуществления 128, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 (PS20) или полисорбат 80 (PS80) или их смесь.

130. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-1129, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,050% (вес/об.).

131. Жидкая композиция по варианту осуществления 130, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,025% (вес/об.).

132. Жидкая композиция по варианту осуществления 131, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) \pm 0,001% (вес/об.) поверхностно-активного вещества.

133. Жидкая композиция по варианту осуществления 132, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80).

134. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-133, где поверхностно-активное вещество существенно не изменяет вязкость композиции.

135. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-134, характеризующаяся значением рН от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

136. Жидкая композиция по варианту осуществления 135, характеризующаяся значением рН от приблизительно 4,70 до приблизительно 5,30.

137. Жидкая композиция по варианту осуществления 136, характеризующаяся значением рН от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,2.

138. Жидкая композиция по варианту осуществления 137, характеризующаяся значением рН от приблизительно 4,9 до приблизительно 5,1.

139. Жидкая композиция по варианту осуществления 138, характеризующаяся значением рН, составляющим приблизительно 5,0.

140. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-139, где вязкость жидкой композиции составляет менее 50 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

141. Жидкая композиция по варианту осуществления 140, где вязкость жидкой композиции составляет менее 30 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

142. Жидкая композиция по варианту осуществления 141, где вязкость жидкой композиции составляет менее 20 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

143. Жидкая композиция по варианту осуществления 142, где вязкость жидкой композиции составляет менее чем или приблизительно 10 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

144. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-143, где композиция является изотонической.

145. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-143, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, необязательно от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг.

146. Жидкая композиция по варианту осуществления 145, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.

147. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-146, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев или от приблизительно 20 месяцев до приблизительно 26 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

148. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-147, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством SEC.

149. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 92-148, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение приблизительно 36-40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством SEC.

150. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, (ii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг аргинина в форме основания, (iii) от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг глутамата и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

151. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: (i) от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6, (ii) от приблизительно 23 мг до приблизительно 30 мг пролина, (iii) от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг ацетата и (iv) приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

152. Способ получения жидкой композиции, содержащей моноклональное антитело к IL-15 в целевой концентрации, где целевая концентрация составляет более приблизительно 100 мг/мл, при этом указанный способ включает: (a) объединение антитела с буфером для диафильтрации (DF), содержащим от приблизительно 70 mM до приблизительно 210 mM аргинина в форме основания и от приблизительно 80 mM до приблизительно 240 mM глутамата, и (b) добавление поверхностно-активного вещества.

153. Способ по варианту осуществления 152, где буфер для DF содержит от приблизительно 100 mM до приблизительно 170 mM аргинина в форме основания.

154. Способ по варианту осуществления 153, где буфер для DF содержит от приблизительно 120 mM до приблизительно 150 mM аргинина в форме основания.

155. Способ по варианту осуществления 154, где буфер для DF содержит приблизительно 136 mM аргинина в форме основания.

156. Способ по любому из вариантов осуществления 152-154, где буфер для DF содержит от приблизительно 120 mM до приблизительно 200 mM глутамата.

157. Способ по варианту осуществления 156, где буфер для DF содержит от приблизительно 140 mM до приблизительно 175 mM глутамата.

158. Способ по варианту осуществления 157, где буфер для DF содержит приблизительно 159 mM глутамата.

159. Способ по любому из вариантов осуществления 152-158, где аргинин и глутамат являются единственными аминокислотами, присутствующими в буфере для DF.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 152-159, где значение рН буфера для DF является приблизительно таким же, как конечное значение рН полученной жидкой композиции.

161. Способ по любому из вариантов осуществления 152-160, где конечное значение рН полученной жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, необязательно от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3 или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,2.

162. Способ по любому из вариантов осуществления 152-161, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

163. Способ по любому из вариантов осуществления 152-162, где конечная концентрация поверхностно-активного вещества составляет приблизительно 0,01% (вес/об.).

164. Жидкая композиция, полученная с помощью способа по любому из вариантов осуществления 152-163.

165. Готовое изделие, содержащее жидкую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления, необязательно содержащее от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

166. Предварительно заполненный шприц, содержащий жидкую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

167. Флакон, содержащий жидкую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

168. Автоинъектор, содержащий жидкую композицию по любому из предыдущих вариантов осуществления.

169. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту жидкой композиции по любому из предыдущих вариантов осуществления в количестве, эффективном для лечения заболевания.

170. Применение жидкой композиции по любому из предыдущих вариантов осуществления для осуществления лечения заболевания.

171. Способ по варианту осуществления 169 или применение по варианту осуществления 170, где заболевание представляет собой целиакию.

[0077] Следующие примеры приведены лишь для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают каким-либо образом его объем.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

[0078] Данный пример демонстрирует иллюстративный способ получения состава на основе антитела с высокой концентрацией.

[0079] Проводили серию исследований с целью разработки изотонического состава с низкой вязкостью, содержащего высокую концентрацию антитела 1, моноклонального

антитела к IL-15. Состав разрабатывали для демонстрации подходящей стабильности, характеризующейся низким исходным образованием высокомолекулярных (HMW) соединений, а также низким уровнем образования HMW-соединений при хранении.

[0080] *Часть А*

[0081] В первом исследовании (часть А) восемь составов получали путем диафильтрации исходного раствора, содержащего антитело 1, ацетат и сахарозу, против буфера для диафильтрации (DF). Всего осуществляли 10 замен буфера для достижения полной замены буфера. С использованием системы ультрафильтрации/диафильтрации (UF/DF) раствор антитела 1 с замененным буфером концентрировали до приблизительно 200 мг/мл антитела 1. Затем раствор антитела 1 разбавляли до достижения целевой концентрации 165 мг/мл с использованием того же буфера для DF, который использовали на стадии замены буфера. Затем добавляли полисорбат 80 (PS80) до конечной концентрации 0,01% (вес/объем). В таблице 1 приведены буферы для DF, используемые для получения каждого состава, а также конечное значение pH каждого состава. Измеряли осмоляльность для каждого состава, и было обнаружено, что она находится в диапазоне от приблизительно 284 мОсм/кг до приблизительно 332 мОсм/кг.

ТАБЛИЦА 1

№ состава	Компоненты буфера для DF	pH буфера для DF	pH конечного состава
1	20 mM ацетата 7% (вес/объем) сахарозы	4,8	5,2
2	20 mM ацетата 150 mM NAR 100 mM L-пролина	5,0	5,2
3	20 mM ацетата 250 mM L-пролина	4,9	5,2
4	20 mM ацетата 150 mM L-аргинина HCl	5,1	5,2
5	20 mM ацетата 150 mM L-аргинина в форме основания 150 mM L-глутаминовой кислоты	5,2	5,2
6	20 mM ацетата 40 mM L-фенилаланина 7% (вес/объем) сахарозы	4,9	4,7
7	20 mM ацетата 7% (вес/объем) сахарозы	3,5	4,7

8	20 мМ ацетата 7% (вес/объем) сахарозы	5,2	5,5
---	--	-----	-----

NAR - N-ацетиларгинин

[0082] *Тестирование стабильности:*

[0083] Образец каждого состава помещали в контейнер, герметично закрывали и затем хранили в течение 0, 4, 13 или 26 недель при температуре 2-8°C или в течение 1, 2, 4, 13 или 26 недель при температуре 30°C. Исходное образование НМВ-соединений измеряли и регистрировали как $t=0$. Образцы тестировали с помощью эксклюзионной ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (SE-UHPLC). Регистрировали процент высокомолекулярных соединений (НМВ) в образцах, что отражало количество НМВ-соединений, которые образовались после периода хранения. Результаты анализа стабильности показаны в таблицах 2 и 3. Для каждого образца показано процентное содержание НМВ-соединений. Чем ниже указанный % НМВ, тем выше стабильность состава.

ТАБЛИЦА 2: Температура хранения=2-8 °С

№ состава	Время хранения, t (недели)	% НМВ
1	0	1,9
	4	2,4
	13	2,7
	26	2,9
2	0	2,0
	4	2,3
	13	2,6
	26	2,9
3	0	1,9
	4	2,3
	13	2,6
	26	2,8
4	0	1,6
	4	1,9
	13	2,3
	26	2,6
5	0	1,3
	4	1,6
	13	1,9

	26	2,1
6	0	1,7
	4	2,0
	13	2,3
	26	2,6
7	0	1,5
	4	1,8
	13	2,1
	26	2,4
8	0	2,4
	4	3,0
	13	3,5
	26	3,9

ТАБЛИЦА 3: Температура хранения=30°C

№ состава	Время хранения, <i>t</i> (недели)	% НМВ
1	0	1,9
	1	2,6
	2	3,2
	4	3,6
	13	5,0
	26	6,3
2	0	2,0
	1	2,6
	2	3,0
	4	3,3
	13	4,1
	26	4,8
3	0	1,9
	1	2,6
	2	3,0
	4	3,4
	13	4,5
	26	5,6

4	0	1,6
	1	2,1
	2	2,5
	4	2,9
	13	4,1
	26	5,1
5	0	1,3
	1	1,8
	2	2,1
	4	2,5
	13	3,7
	26	4,8
6	0	1,7
	1	2,2
	2	2,7
	4	3,2
	13	4,5
	26	5,7
7	0	1,5
	1	2,1
	2	2,4
	4	2,8
	13	4,1
	26	5,6
8	0	2,4
	1	3,3
	2	3,8
	4	4,6
	13	6,2
	26	7,4

[0084] *Вязкость:*

[0085] Образцы каждого состава тестировали в отношении вязкости с использованием вискозиметра при температуре 5°C, 15°C, 20°C, 25°C и 30°C. Зарегистрированные значения вязкости даны при скорости сдвига 1000 с⁻¹. В таблице 4 представлены результаты этого анализа.

ТАБЛИЦА 4

№ состава	Вязкость (сП)				
	5°C	15°C	20°C	25°C	30°C
1	25,0	16,3	15,4	12,6	9,5
2	17,1	13,1	11,7	9,5	8,1
3	18,9	14,3	11,6	10,3	8,8
4	24,4	15,3	13,5	10,9	8,8
5	16,8	12,8	10,7	10,0	9,4
6	23,4	14,7	13,8	12,2	7,8
7	20,2	16,2	13,8	10,9	9,2
8	30,1	23,6	18,6	15,9	13,9

[0086] *Стабильность при замораживании-оттаивании*

[0087] Для тестирования стабильности составов после цикла замораживания-оттаивания составы помещали во флаконы и замораживали при -30°C . Затем флаконы проходили 5 циклов замораживания/оттаивания (F/T), где замораживание происходило при $(-30)^{\circ}\text{C}$, а оттаивание происходило статически при комнатной температуре. Каждый контейнер визуально проверяли в отношении цвета и наличия осадков. После 5 циклов F/T большинство составов выглядели прозрачными и свободными от видимых частиц, однако состав № 2 содержал многочисленные мелкие, полупрозрачные кристаллические частицы, а состав № 4 содержал небольшое количество мелких волокнистых частиц.

[0088] *Обсуждение результатов: Часть А*

[0089] Состав № 5, содержащий глутамат аргинина, демонстрировал очень высокую стабильность, поскольку этот состав содержал наименьшее количество исходных НМВ-соединений как при 30°C , так и при $2-8^{\circ}\text{C}$, а также наименьшее количество НМВ-соединений, образовавшихся после 26 недель хранения при каждой из температур (таблицы 2 и 3). Как показано в таблице 4, состав 5, содержащий глутамат аргинина, демонстрировал одно из самых низких значений вязкости в диапазоне температур ($5^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$).

[0090] Как и состав № 5, состав № 2, содержащий NAR и пролин, демонстрировал очень высокую стабильность после хранения в течение 26 недель при температуре 30°C . Однако, как обсуждалось выше, при циклах замораживания-оттаивания в этом составе наблюдалось наличие большого количества осадков и мутность. Таким образом, данный состав оказался в числе не отобранных для последующих исследований.

[0091] Состав 3, содержащий пролин (без NAR), также демонстрировал низкий % НМВ после 26 недель хранения. Кроме того, состав 3 был одним из составов, демонстрировавших пониженную вязкость в диапазоне температур.

[0092] *Часть В*

[0093] Во втором исследовании (часть В) семь составов антитела 1 получали, как по существу описано выше. В этом исследовании протестировали две целевые концентрации антитела 1 (150 мг/мл и 165 мг/мл) и два значения pH (4,7 и 5,2). PS80 добавляли до конечной концентрации 0,01% для всех составов, за исключением состава 5b, конечная концентрация PS80 которого составляла 0,005% (вес/объем). В таблице 5 приведены буферы для DF, используемые для приготовления каждого состава. Измеряли осмоляльность для каждого состава, и было обнаружено, что она находится в диапазоне от приблизительно 280 мОсм/кг до приблизительно 331 мОсм/кг.

ТАБЛИЦА 5

№ состава	Компоненты буфера для DF	pH буфера для DF	PS80 (% вес/объем)	Конечная концентрация Ab1	pH
1b	20 мМ ацетата 7% (вес/объем) сахарозы	4,9	0,01	150	5,2
2b	20 мМ ацетата 7% (вес/объем) сахарозы	3,6	0,01	150	4,7
3b	150 мМ L-аргинина в форме основания, 166 мМ L-глутаминовой кислоты	5,2	0,01	150	5,2
4b	128 мМ L-аргинина в форме основания, 169 мМ L-глутаминовой кислоты	4,7	0,01	150	4,7
5b	128 мМ L-аргинина в форме основания, 169 мМ L-глутаминовой кислоты	4,7	0,005	165	4,7
6b	20 мМ ацетата 250 мМ пролина	4,0	0,01	150	4,7
7b	20 мМ ацетата 250 мМ пролина	4,0	0,01	150	5,2

[0094] Стабильность каждого состава тестировали, как по существу описано в части А, тогда как вязкость тестировали при скорости сдвига 50800 с^{-1} , чтобы

имитировать скорости сдвига, связанные с ручным выдавливанием PFS. В этом исследовании также тестировали стабильность при хранении при температуре 40°C (часть В). Дополнительно тестировали вязкость при температуре 5°C и 25°C для двух концентраций антитела 1 (150 мг/мл и 165 мг/мл). Результаты анализа стабильности отражены в таблицах 6, 7 и 8, а результаты по вязкости показаны в таблице 9.

ТАБЛИЦА 6: Температура хранения=2-8 °C

№ состава	0 недель	4 недели	13 недель	26 недель
1b	1,8	2,0	2,3	2,6
2b	1,4	1,5	1,8	2,0
3b	1,2	1,3	1,6	1,8
4b	1,0	1,2	1,3	1,5
5b	1,1	1,2	1,4	1,6
6b	1,3	1,4	1,7	1,8
7b	1,6	1,9	2,1	2,3

ТАБЛИЦА 7: Температура хранения=30°C

№ состава	0 недель	1 неделя	2 недели	4 недели	13 недель	26 недель
1b	1,8	2,6	3,0	3,5	4,8	6,2
2b	1,4	1,9	2,2	2,6	3,9	5,4
3b	1,2	1,7	1,9	2,2	3,2	4,3
4b	1,0	1,4	1,6	1,9	2,9	4,1
5b	1,1	1,5	1,7	2,0	3,1	4,5
6b	1,3	1,8	2,0	2,4	3,3	4,4
7b	1,6	2,3	2,6	3,0	4,1	5,1

ТАБЛИЦА 8. Температура хранения=40°C

№ состава	0 недель	0,4 недели	1 неделя	2 недели	4 недели	13 недель
1b	1,8	2,7	3,1	3,8	4,7	8,0
2b	1,4	2,0	2,4	3,0	3,9	8,1
3b	1,2	1,7	2,0	2,5	3,3	6,2
4b	1,0	1,4	1,8	2,3	3,2	7,2
5b	1,1	1,5	1,9	2,5	3,3	7,2
6b	1,3	1,9	2,2	2,7	3,4	6,3
7b	1,6	2,4	2,8	3,4	4,2	6,8

ТАБЛИЦА 9

	[Антитело 1]=150 мг/мл	[Антитело 1]=165 мг/мл

	5°C	25°C	5°C	25°C
1b	16,3	7,82	24,9	10,8
2b	14,5	7,4	21,9	9,2
3b	14,1	6,9	20,6	9,1
4b	12,0	6,0	18,2	8,2
5b	12,8	6,5	17,6	7,9
6b	11,7	5,9	16,7	7,7
7b	13,0	6,5	18,5	8,5

[0095] *Обсуждение результатов: Часть B*

[0096] Как показано в таблицах 6-8, составы 2b-5b, содержащие глутамат аргинина, а также состав 6b, содержащий пролин, демонстрировали более низкий % НМW-соединений после хранения в течение 26 недель при температуре 2-8°C или 30°C или после хранения в течение 13 недель при температуре 40°C по сравнению с составами 1b и 2b, содержащими ацетат и сахарозу. Составы 3b и 4b, каждый из которых содержит глутамат аргинина и отличается только значением рН, показали себя особенно хорошо среди всех протестированных составов. Как показано в таблице 9, каждый из составов 2b-5b, содержащих глутамат аргинина, а также составов 6b и 7b, содержащих пролин, демонстрировал более низкую вязкость по сравнению с составами 1b и 2b. Состав 6b демонстрировал самые низкие значения вязкости при обеих концентрациях антител и при обеих температурах. Кроме того, интересно, что эффективность глутамата аргинина, по-видимому, не зависит от ацетата, что позволяет предположить, что глутамат может выполнять двойную функцию: как противоион аргинина и как буферное средство.

[0097] *Заключение*

[0098] В совокупности эти данные позволяют предположить, что антитело 1 в концентрации более 100 мг/мл, составленное с использованием от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-аргинина в форме основания и от приблизительно 100 мМ до приблизительно 200 мМ L-глутаминовой кислоты, PS80 (конечная концентрация 0,010% (вес/объем)), рН 4,7-5,2, демонстрирует высокую стабильность, о чем свидетельствует низкое исходное образование НМW-соединений и низкое образование НМW-соединений при хранении, а также пониженная вязкость. Было неожиданно, что количества аргинина и глутамата, используемые в этих исследованиях, привели к такой низкой вязкости (<10 сП при 25°C), учитывая, что аналогичные составы, описанные в предыдущих исследованиях (например, Borwankar et al., Ind. Eng. Chem Res. 55: 11225-11234 (2016)), требовали очень больших количеств соли (например, 450 мМ) для достижения аналогичной вязкости. Составы, содержащие аналогичные количества глутамата аргинина, в предыдущих исследованиях характеризовались значениями вязкости, составляющими приблизительно 170 сП.

[0099] Высокая стабильность и низкая вязкость антитела 1 в концентрации более 100 мг/мл, составленного с использованием от приблизительно 150 мМ до

приблизительно 250 мМ пролина и приблизительно 20 мМ ацетата, также была неожиданной, учитывая, что предыдущие исследования показали, что Pro только при очень высоких концентрациях, которые слишком непрактичны, позволяет достичь приемлемого уровня снижения вязкости (Hung et al., Pharm Res 35: 133 (2018)).

[00100] Учитывая вышеизложенное, для дальнейшего тестирования и разработки состава, содержащего 150 мг/мл антитела 1, выбирали составы, содержащие глутамат аргинина или пролин и ацетат.

ПРИМЕР 2

[00101] Этот пример демонстрирует, что антитела, отличные от антитела 1, проявляют высокую стабильность и низкую вязкость при составлении с аргинином в форме основания и глутаминовой кислотой.

[00102] В этом исследовании составляли пять различных антител в разных концентрациях (100 мг/мл, 150 мг/мл и 200 мг/мл) либо с тестовым буфером для DF, содержащим L-аргинин в форме основания и L-глутаминовую кислоту, либо с контрольным буфером для DF, содержащим ацетат и сахарозу. Составы получали, как по существу описано в примере 1. PS80 добавляли после UF/DF для достижения конечной концентрации 0,01% (вес/объем). Антитело 1 является таким же, как описано в примере 1. Антитело 2 представляет собой антитело IgG1 к PD-1, антитело 3 представляет собой антитело IgG2 к RANKL, антитело 4 представляет собой антитело IgG1 к GITR и антитело 5 представляет собой эталонное антитело IgG2, которое связывается с антигеном, отличным от антигена любого из антител 1-4. Компоненты тестового буфера для DF, используемого для каждого из пяти антител, и пяти контрольных буферов для DF приведены в таблице 10.

ТАБЛИЦА 10

	Компоненты	pH буфера для DF	Конечное значение pH
Тестовый буфер для DF (антитело 1-5)	~150 мМ L-аргинина в форме основания, ~170 мМ L-глутаминовой кислоты	5,2	5,2
Контрольный буфер для DF (антитело 1)	20 мМ ацетата, 8% (вес/объем) сахарозы	4,7	5,2
Контрольный буфер для DF (антитело 2)	20 мМ ацетата, 8% (вес/объем) сахарозы	4,6	5,2
Контрольный буфер для DF (антитело 3)	20 мМ ацетата, 8% (вес/объем) сахарозы	4,6	5,2
Контрольный буфер для DF (антитело 4)	25 мМ ацетата, 8% (вес/объем) сахарозы	4,4	5,2

Контрольный буфер для DF (антитело 5)	20 mM ацетата, 8% (вес/объем) сахаразы	4,7	5,2
---------------------------------------	--	-----	-----

[00103] Стабильность после 0 недель хранения, 2 недель хранения при 30°C и после 1 недели хранения при 40°C тестировали посредством SE-UHPLC, а вязкость измеряли, как по существу описано в примере 1. Краткое описание результатов анализа стабильности для каждого антитела, выраженных в % HMW, представлено ниже в таблице 11 и на фигуре 1, а результаты анализа вязкости представлены в таблице 12.

ТАБЛИЦА 11

Состав	Антитело 1			Антитело 2			Антитело 3		
	t=0	t=2 нед. 30°C	t=1 нед. 40°C	t=0	t=2 нед. 30°C	t=1 нед. 40°C	t=0	t=2 нед. 30°C	t=1 нед. 40°C
200 мг/мл, контроль	2,2	3,4	3,9	0,7	1,0	1,3	1,6	2,2	2,5
200 мг/мл, тест	1,6	2,4	2,9	0,4	0,7	0,9	0,8	1,1	1,4
150 мг/мл, контроль	1,9	2,8	3,3	0,5	0,7	0,9	1,4	1,9	2,3
150 мг/мл, тест	1,4	2,1	2,5	0,3	0,5	0,7	0,8	1,0	1,3
100 мг/мл, контроль	1,4	1,9	2,1	0,4	0,5	0,6	1,0	1,2	1,4
100 мг/мл, тест	1,2	1,5	1,8	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9

ТАБЛИЦА 11 (продолжение)

	Антитело 4			Антитело 5		
	t=0	t=2 нед. 30°C	t=1 нед. 40°C	t=0	t=2 нед. 30°C	t=1 нед. 40°C
200 мг/мл, контроль	1,9	2,1	2,1	н. о.	н. о.	н. о.
200 мг/мл, тест	1,8	1,9	1,9	н. о.	н. о.	н. о.
150 мг/мл, контроль	1,8	1,9	1,8	1,3	1,6	3,1
150 мг/мл, тест	1,7	1,9	1,9	1,0	1,4	3,6
100 мг/мл, контроль	1,7	1,6	1,4	1,1	1,3	2,1
100 мг/мл, тест	1,7	1,8	1,8	0,9	1,2	2,7

ТАБЛИЦА 12

Антитело	Буфер для DF	Целевая концентрация	Измеренная концентрация	Вязкость, сП (1000/сек)
----------	--------------	----------------------	-------------------------	-------------------------

		белка	белка при t=0 (мг/мл)	5°C	25°C
1	Контроль	200	178,7	31,7	14,0
1	Тест	200	192,0	29,3	14,9
2	Контроль	200	193,1	21,7	13,1
2	Тест	200	183,2	15,9	9,3
3	Контроль	200	170,8	13,3	7,7
3	Тест	200	171,1	11,0	6,2
4	Контроль	200	187,2	69,1	16,7
4	Тест	200	186,9	80,9	18,9
	Контроль	150	157,8	166,3	38,6
	Тест	150	147,7	23,9	11,6

[00104] Как показано в таблице 11, составление антител с глутаматом аргинина приводило к улучшенной стабильности при концентрации антитела 200 мг/мл по сравнению с контрольным буфером для DF, и данный эффект наблюдали для всех молекул и температур хранения. Влияние состава на основе глутамата аргинина снижает исходный % HMW почти для всех 5 mAb в 3 концентрациях по сравнению с контрольным буфером для DF.

[00105] Для трех антител (антитела 1-3) тенденции были достаточно постоянными в отношении снижения % HMW в Arg-Glu по сравнению с контрольным буфером для DF при концентрациях антител 150 мг/мл и 100 мг/мл. Антитело 5 немного отличалось от антител 1-3 при более высоких концентрациях, хотя все же демонстрировало более низкий % HMW в Arg-Glu при температуре 30°C, но более высокие уровни при температуре 40°C в концентрациях 150 мг/мл и 100 мг/мл. Преимущества Arg-Glu в антителе 4, по-видимому, зависят от концентрации белка и температуры, при этом изменение тенденции % HMW наблюдается при 150 мг/мл и 100 мг/мл по сравнению с 200 мг/мл.

[00106] Как показано в таблице 12, результаты в отношении вязкости позволяют предположить, что состав на основе Arg-Glu снижает вязкость при самой высокой концентрации белка для большинства mAb по сравнению с контрольным буфером для DF. Результаты по антителу 1 показывают, что вязкость можно поддерживать или снижать в составе на основе Arg-Glu при немного более высокой концентрации белка по сравнению с составом на основе контрольного буфера для DF.

ПРИМЕР 3

[00107] В данном примере описаны составы, содержащие высокую концентрацию антитела 1.

[00108] Дополнительные исследования проводили для разработки изотонического состава с низкой вязкостью, содержащего высокую концентрацию антитела 1. Как и в

примере 1, составы разрабатывали для демонстрации подходящей стабильности, характеризующейся низким исходным образованием высокомолекулярных (НМВ) соединений, а также низким образованием НМВ-соединений при хранении.

[00109] Четыре состава (А-Д) получали путем диафильтрации исходного раствора, содержащего антитело 1 (100 мг/мл), ацетат и сахарозу, против буфера для диафильтрации (DF), описанного в таблице 13. Всего осуществляли 10 замен буфера (10 диаобъемов) для достижения полной замены буфера. Затем раствор антитела 1 с замененным буфером концентрировали до концентрации > 150 мг/мл, а затем разбавляли до достижения целевой концентрации 150 мг/мл с использованием того же буфера для DF, который использовали при диафильтрации. Полисорбат 80 (PS80) добавляли до конечной концентрации 0,01% (вес/объем). Целевое значение рН каждого состава составляло 5,0.

ТАБЛИЦА 13

№ состава	Буфер для DF	рН буфера для DF	Целевое значение рН*
А	20 мМ ацетата 8% сахарозы	4,41	5,0
В	136 мМ L-аргинина в форме основания 159 мМ глутаминовой кислоты	4,94	5,0
С	20 мМ ацетата 230 мМ пролина	4,44	5,0
Д	20 мМ ацетата 110 мМ пролина 4% сахарозы	4,41	5,0

* Фактические измеренные значения рН находились в диапазоне от 4,95 до 5,09.

[00110] Составы оценивали в отношении стабильности, вязкости и других физических характеристик, как по существу описано в примере 1. Измеряли осмоляльность для каждого состава, и было обнаружено, что она находится в диапазоне от приблизительно 275 мОсм/кг до приблизительно 330 мОсм/кг. Вязкость тестировали при температуре 5°C и 25°C при концентрации 150 мг/мл и 165 мг/мл. Целевое значение вязкости <10 сП при температуре 25°C было достигнуто всеми составами, за исключением состава А при концентрации 165 мг/мл. Краткое изложение результатов по вязкости представлено в таблице 14.

ТАБЛИЦА 14

Состав	Вязкость при 5°C (150 мг/мл)	Вязкость при 5°C (165 мг/мл)	Вязкость при 25°C (150 мг/мл)	Вязкость при 25°C (165 мг/мл)

A	15,7 сП	22,3 сП	8,3 сП	11,4 сП
B	12,6 сП	16,6 сП	6,9 сП	9,4 сП
C	12,1 сП	16,2 сП	6,4 сП	8,9 сП
D	13,1 сП	17,8 сП	7,1 сП	9,4 сП

[00111] Как показано в таблице 14, составы B-D соответствовали целевому значению вязкости при обеих концентрациях (150 мг/мл и 165 мг/мл).

[00112] Стабильность составов оценивали путем измерения уровней HMWS посредством SE-UHPLC до и после 13 недель хранения при температуре -30°C или до и после трех циклов замораживания-оттаивания (F/T) (температура замораживания: -30°C ; температура оттаивания: комнатная температура), как по существу описано в примере 1. Все составы демонстрировали стабильность, о чем свидетельствует увеличение HMWS на $<0,5\%$ после 13-недельного хранения или после циклов F/T. Составы A, B и D демонстрировали наибольшую стабильность, поскольку после 13-недельного хранения или после циклов F/T наблюдалось увеличение HMWS лишь на $0,2\%$. В жидком виде составы B и C демонстрировали сильнейший профиль стабильности по многим анализам, включая SEC, CEX, CE и HIAS. Анализ невидимых невооруженным глазом частиц, проводимый с помощью HIAS, демонстрировал, что составы B и C по существу не содержат частиц. Состав B содержал только 416 частиц (размером ≥ 10 мкм) при $t=0$ и только 64 частицы при $t=13$ недель. Состав C содержал только 208 частиц (размером ≥ 10 мкм) при $t=0$ и только 526 частиц при $t=13$ недель.

[00113] В совокупности, несмотря на то что все составы демонстрировали высокую стабильность, состав B соответствовал всем проектным целям в отношении стабильности и вязкости. Состав C также демонстрировал преимущества перед другими составами, включая высокую стабильность, низкую вязкость и низкое количество невидимых невооруженным глазом частиц.

ПРИМЕР 4

[00114] Данный пример демонстрирует пригодность раскрытых в настоящем изобретении составов для обеспечения стабильности при длительном хранении.

[00115] Образцы контрольных и тестовых составов, содержащих 100, 150 или 200 мг/мл одного из антител 1-5, описанных в примере 2, хранили в течение 59 недель при температуре -30°C или 5°C . Как описано в примере 2, составы получали, как по существу описано в примере 1. Компоненты тестового буфера для DF и пяти контрольных буферов для DF приведены в таблице 10. PS80 добавляли после UF/DF для достижения конечной концентрации $0,01\%$ (вес/объем). Стабильность при хранении каждого состава тестировали, как по существу описано в примере 1. Краткое описание результатов для каждого антитела, выраженных в % HMW, представлено ниже в таблице 15.

ТАБЛИЦА 15

Антитело	Концентрация антитела	Тест против	t=0	t=59 нед. при -30°C	t=59 нед. при 5°C
----------	-----------------------	-------------	-----	-------------------------------------	-----------------------------------

		контроля			
1	200	Контроль	2,2	2,2	3,4
1	200	Тест	1,6	1,7	2,7
1	150	Контроль	1,9	1,9	2,9
1	150	Тест	1,4	1,4	2,4
1	100	Контроль	1,4	1,5	2,1
1	100	Тест	1,2	1,1	1,9
2	200	Контроль	0,7	0,9	1,0
2	200	Тест	0,4	0,5	0,7
2	150	Контроль	0,5	0,6	0,7
2	150	Тест	0,3	0,4	0,6
2	100	Контроль	0,4	0,4	0,5
2	100	Тест	0,3	0,3	0,4
3	200	Контроль	1,6	1,6	2,1
3	200	Тест	0,8	1,0	1,1
3	150	Контроль	1,4	1,5	1,9
3	150	Тест	0,8	0,9	1,0
3	100	Контроль	1,0	1,1	1,2
3	100	Тест	0,6	0,7	0,7
4	200	Контроль	1,9	2,0	2,1
4	200	Тест	1,8	1,9	1,9
4	150	Контроль	1,8	1,9	1,9
4	150	Тест	1,7	1,7	2,0
4	100	Контроль	1,7	1,7	1,6
4	100	Тест	1,7	1,7	1,9
5	150	Контроль	1,3	1,3	1,6
5	150	Тест	1,0	1,0	1,3
5	100	Контроль	1,1	1,1	1,3
5	100	Тест	0,9	0,9	1,2

[00116] Эти результаты показывают, что тестируемые составы, содержащие L-аргинин в форме основания и L-глутаминовую кислоту, характеризуются более низкими начальными HMW по данным SEC при $t=0$ и сохраняют меньшее количество HMW даже через 59 недель при обеих температурах хранения (-30°C и 5°C) по сравнению с контрольными составами, в которых отсутствует L-аргинин в форме основания и L-глутаминовая кислота. Эти данные подтверждают возможность длительного срока

хранения составов на основе антител, например, 2+ года при температуре -30°C или 2+ года при температуре от 2°C до 8°C .

[00117] Все литературные источники, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был отдельно и конкретно указан как включенный посредством ссылки и был представлен во всей своей полноте в данном документе.

[00118] Применение терминов в единственном числе, множественном числе и аналогичных определений в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное число, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Термины "предусматривающий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует толковать как открытые термины, включающие указанный(указанные) компонент(компоненты), но не исключающие другие элементы (т. е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное.

[00119] Предусматривается, что упоминание диапазонов значений в данном документе служит исключительно в качестве способа сокращения отдельного указания каждого отдельного значения, входящего в данный диапазон, и каждой конечной точки, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в настоящее описание, как если бы они были отдельно упомянуты в данном документе.

[00120] Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Применение любых видов примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в настоящем описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

[00121] В данном документе описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, включая наилучший способ, известный авторам настоящего изобретения, для осуществления настоящего изобретения. Вариации этих предпочтительных вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения вышеуказанного описания. Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области техники будут использовать такие вариации соответствующим образом, и авторы настоящего изобретения предполагают, что настоящее изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, упомянутого в

прилагаемой к данному документу формуле изобретения, в установленных применимым законом пределах. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается настоящим изобретением, если в данном документе не указано иное, или иное явно не противоречит контексту.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая композиция, содержащая: (а) антитело к IL-15 в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, (b) от приблизительно 70 мМ до приблизительно 210 мМ аргинина в форме основания, (с) от приблизительно 80 мМ до приблизительно 240 мМ глутамата и (d) поверхностно-активное вещество, при этом значение рН жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.
2. Жидкая композиция по п. 1, содержащая от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания.
3. Жидкая композиция по п. 2, содержащая от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания.
4. Жидкая композиция по п. 3, содержащая приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания.
5. Жидкая композиция по любому из пп. 1-4, содержащая от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутамата.
6. Жидкая композиция по п. 5, содержащая от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутамата.
7. Жидкая композиция по п. 6, содержащая приблизительно 159 мМ глутамата.
8. Жидкая композиция по любому из пп. 1-7, где аргинин и глутамат являются единственными аминокислотами, присутствующими в жидкой композиции.
9. Жидкая композиция по любому из пп. 1-8, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) ацетата.
10. Жидкая композиция по любому из пп. 1-9, содержащая менее приблизительно 0,001% (вес/об.) буфера, отличного от глутамата.
11. Жидкая композиция, содержащая: (а) антитело к IL-15 в концентрации, составляющей более приблизительно 100 мг/мл, (b) от приблизительно 115 мМ до приблизительно 345 мМ пролина, (с) буфер и (d) поверхностно-активное вещество, при этом значение рН жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.
12. Жидкая композиция по п. 11, содержащая от приблизительно 170 мМ до приблизительно 290 мМ пролина.
13. Жидкая композиция по п. 12, содержащая от приблизительно 200 мМ до приблизительно 255 мМ пролина.
14. Жидкая композиция по п. 13, содержащая приблизительно 230 мМ пролина.
15. Жидкая композиция по любому из пп. 11-14, где пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции.
16. Жидкая композиция по любому из пп. 11-15, содержащая от приблизительно 1 мМ до приблизительно 100 мМ буфера, необязательно от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера.
17. Жидкая композиция по п. 16, содержащая от приблизительно 10 мМ до

приблизительно 30 мМ буфера, необязательно от приблизительно 15 мМ до приблизительно 25 мМ буфера.

18. Жидкая композиция по любому из пп. 11-17, где буфер выбран из группы, состоящей из сукцината, глутамата, гистидина и ацетата.

19. Жидкая композиция по п. 18, где буфер представляет собой ацетат.

20. Жидкая композиция по любому из пп. 1-19, содержащая не более 0,001% (вес/об.) сахара, сахарного спирта или цитрата.

21. Жидкая композиция по любому из пп. 1-20, содержащая не более 0,001% (вес/об.) дисахарида.

22. Жидкая композиция по любому из пп. 1-21, содержащая не более 0,001% (вес/об.) трегалозы или сахарозы.

23. Жидкая композиция по любому из пп. 4-22, где концентрация антитела к IL-15 составляет менее приблизительно 300 мг/мл.

24. Жидкая композиция по п. 23, где концентрация антитела к IL-15 составляет менее приблизительно 250 мг/мл.

25. Жидкая композиция по любому из пп. 1-24, содержащая от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл антитела к IL-15.

26. Жидкая композиция по п. 25, содержащая от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл антитела к IL-15.

27. Жидкая композиция по п. 26, содержащая от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл антитела к IL-15.

28. Жидкая композиция по п. 27, содержащая приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-15.

29. Жидкая композиция по любому из пп. 1-28, содержащая от приблизительно 145 мг/мл до приблизительно 182 мг/мл антитела к IL-15.

30. Жидкая композиция по п. 29, содержащая от приблизительно 155 мг/мл до приблизительно 175 мг/мл антитела к IL-15.

31. Жидкая композиция по п. 30, содержащая приблизительно 165 мг/мл антитела к IL-15.

32. Жидкая композиция по любому из пп. 1-31, где антитело к IL-15 представляет собой антитело IgG₁.

33. Жидкая композиция по п. 32, содержащая определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6.

34. Жидкая композиция по п. 32 или п. 33, содержащая переменную область HC под SEQ ID NO: 7 и переменную область LC под SEQ ID NO: 8.

35. Жидкая композиция по любому из пп. 32-34, содержащая HC под SEQ ID NO: 9 и LC под SEQ ID NO: 10.

36. Жидкая композиция по любому из пп. 1-35, где поверхностно-активное

вещество является амфипатическим и/или неионогенным.

37. Жидкая композиция по п. 36, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

38. Жидкая композиция по п. 37, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 (PS20) или полисорбат 80 (PS80) или их смесь.

39. Жидкая композиция по любому из пп. 1-38, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,001% (вес/об.) до приблизительно 0,050% (вес/об.).

40. Жидкая композиция по п. 39, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации от приблизительно 0,005% (вес/об.) до приблизительно 0,025% (вес/об.).

41. Жидкая композиция по п. 40, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) \pm 0,001% (вес/об.) поверхностно-активного вещества.

42. Жидкая композиция по п. 41, содержащая приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80).

43. Жидкая композиция по любому из пп. 1-44, где поверхностно-активное вещество существенно не изменяет вязкость композиции.

44. Жидкая композиция по любому из пп. 1-43, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,4.

45. Жидкая композиция по п. 44, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3.

46. Жидкая композиция по п. 45, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,2.

47. Жидкая композиция по п. 46, характеризующаяся значением pH от приблизительно 4,9 до приблизительно 5,1.

48. Жидкая композиция по п. 47, характеризующаяся значением pH, составляющим приблизительно 5,0.

49. Жидкая композиция по любому из пп. 1-48, где вязкость жидкой композиции составляет менее 50 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

50. Жидкая композиция по п. 49, где вязкость жидкой композиции составляет менее 30 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

51. Жидкая композиция по п. 50, где вязкость жидкой композиции составляет менее 20 сП при 25°C, 1000 с⁻¹.

52. Жидкая композиция по п. 51, где вязкость жидкой композиции составляет приблизительно 10 сП или меньше при 25°C, 1000 с⁻¹.

53. Жидкая композиция по любому из пп. 1-52, где композиция является изотонической.

54. Жидкая композиция по любому из пп. 1-53, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, необязательно от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или.

55. Жидкая композиция по п. 54, где композиция характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.

56. Жидкая композиция по любому из пп. 1-55, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере или приблизительно 12 месяцев или от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

57. Жидкая композиция по любому из пп. 1-56, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 30 до приблизительно 40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством SEC.

58. Жидкая композиция по любому из пп. 1-57, где после хранения при температуре от 2°C до 8°C в течение от приблизительно 36 до приблизительно 40 месяцев разрушается менее 5% антитела, как определено посредством SEC.

59. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6,

от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг аргинина в форме основания, от приблизительно 21 мг до приблизительно 26 мг глутамата и приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

60. Жидкая композиция, которая из расчета на мл жидкой композиции содержит: от приблизительно 135 мг до приблизительно 165 мг антитела к IL-15, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 1, CDR2 HC под SEQ ID NO: 2, CDR3 HC под SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область (CDR) 1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 4, CDR2 LC под SEQ ID NO: 5 и CDR3 LC под SEQ ID NO: 6,

от приблизительно 23 мг до приблизительно 30 мг пролина, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг ацетата и приблизительно 0,01% (вес/об.) полисорбата 80 (PS80), при этом жидкая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

61. Способ получения жидкой композиции, содержащей более приблизительно 100 мг/мл антитела к IL-15, при этом указанный способ включает: (а) объединение антитела с буфером для диафильтрации (DF), содержащим от приблизительно 70 mM до приблизительно 210 mM аргинина в форме основания и от приблизительно 80 mM до приблизительно 240 mM глутаминовой кислоты, и (б) добавление поверхностно-активного вещества.

62. Способ по п. 61, где буфер для DF содержит от приблизительно 100 мМ до приблизительно 170 мМ аргинина в форме основания.

63. Способ по п. 62, где буфер для DF содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 150 мМ аргинина в форме основания.

64. Способ по п. 63, где буфер для DF содержит приблизительно 136 мМ аргинина в форме основания.

65. Способ по любому из пп. 61-63, где буфер для DF содержит от приблизительно 120 мМ до приблизительно 200 мМ глутаминовой кислоты.

66. Способ по п. 65, где буфер для DF содержит от приблизительно 140 мМ до приблизительно 175 мМ глутаминовой кислоты.

67. Способ по п. 66, где буфер для DF содержит приблизительно 159 мМ глутаминовой кислоты.

68. Способ по любому из пп. 61-67, где аргинин и глутаминовая кислота являются единственными аминокислотами, присутствующими в буфере для DF и/или глутаминовой кислоте.

69. Способ по любому из пп. 61-68, где значение pH буфера для DF является приблизительно таким же, как значение pH жидкой композиции.

70. Способ по любому из пп. 61-69, где значение pH жидкой композиции составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, необязательно от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,3 или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,2.

71. Способ по любому из пп. 61-70, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

72. Способ по любому из пп. 61-71, где концентрация поверхностно-активного вещества в полученной жидкой композиции составляет приблизительно 0,01% (вес/об.).

73. Жидкая композиция, полученная с помощью способа по любому из пп. 61-72.

74. Готовое изделие, содержащее жидкую композицию по любому из пп. 1-60, необязательно содержащее от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

75. Предварительно заполненный шприц, содержащий жидкую композицию по любому из пп. 1-60, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

76. Флакон, содержащий жидкую композицию по любому из пп. 1-60, необязательно содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл жидкой композиции.

77. Автоинъектор, содержащий жидкую композицию по любому из пп. 1-60.

78. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту жидкой композиции по любому из пп. 1-60 в количестве, эффективном для лечения заболевания.

79. Применение жидкой композиции по любому из пп. 1-60 для лечения

заболевания.

80. Способ по п. 78 или применение по п. 79, где заболевание представляет собой целиакию.

По доверенности

ФИГУРА 1

