

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491724 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.20

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИ-TRBV9 АНТИТЕЛА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2022102193

(32) 2022.01.31

(33) RU

(86) PCT/RU2023/050012

(87) WO 2023/146437 2023.08.03

(71) Заявитель:  
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
"БИОКАД" (RU)

(72) Изобретатель:

Нидзведский Фёдор Фандатович,  
Овчаренко Екатерина Владиславовна,  
Созонова Александра Александровна,  
Костандян Алина Александровна,  
Андреева Анастасия Алексеевна,  
Ломкова Екатерина Александровна,  
Яковлев Александр Олегович,  
Морозов Дмитрий Валентинович (RU)

(57) Изобретение относится к области фармации и медицины, а именно к фармацевтическим композициям анти-TRBV9 антитела. Дополнительно изобретение относится к применению указанных композиций для лечения заболевания или нарушения, опосредованного Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, у субъекта, нуждающегося в этом.

202491724  
A1

202491724

A1

**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к области фармации и медицины, а именно к фармацевтическим композициям анти-TRBV9 антитела, которые могут быть использованы для лечения заболевания или нарушения, опосредованного Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9.

**Уровень техники**

Причиной возникновения аутоиммунных заболеваний являются аутореактивные Т-лимфоциты (Haroon N et al., *Arthritis Rheum.* 2013 Oct; 65(10):2645-54., Duarte J. et al., *PloS One* 2010 May 10; 5(5):e10558; Konig M. et al., *Front Immunol* 2016 Jan 25; 7:11). Важнейшую роль в появлении аутореактивных клонов Т-лимфоцитов играет взаимодействие антигенраспознающего Т-клеточного рецептора (TCR) с белками главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA), которые представляют на своей поверхности процессированные пептиды внутриклеточных белков или белков патогенных организмов. Ряд аутоиммунных заболеваний ассоциирован с наличием у человека определенного варианта гена HLA. Так, аллель HLA-B27 ассоциирован с анкилозирующим спондилитом, реактивным артритом и болезнью Крона. Риск развития аутоиммунных заболеваний у носителей определенных аллельных вариантов HLA может объясняться предпочтительной презентацией этими аллелями определенных пептидов, являющихся аутоантигенами, иммунный ответ против которых инициирует развитие аутоиммунного заболевания. Одним из возможных механизмов возникновения аутоиммунной реакции является презентация молекулами комплекса гистосовместимости пептидов из белков бактериального или вирусного происхождения, гомологичных собственным пептидам организма, что может приводить к возникновению иммунного ответа против собственных антигенов за счет кросс-реактивности.

Из уровня техники известно, что маркером, позволяющим идентифицировать клон Т-лимфоцитов, вовлеченный в патогенез аутоиммунного заболевания, является последовательность Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR). Субъединицы Т-клеточных рецепторов структурно относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и формируются из нескольких генных сегментов. Вариабельные участки TCR образуют антигенсвязывающий центр TCR. Это означает, что они клоносpezifичны, т. е. отличаются у Т-лимфоцитов, реагирующих на разные антигены.

Т-лимфоциты (Т-клетки) стимулируются, когда антигены связываются с их Т-клеточными рецепторами (TCRs). TCR, определяющая структура Т-клеток, представляет собой трансмембранный гетеродимер, состоящий либо из альфа- и бета-цепей, либо из дельта- и гамма-цепей, соединенных дисульфидной связью. Внутри этих цепей находятся

комплементарные детерминирующие регионы (CDRs), которые определяют антиген, с которым будет связываться TCR. Развитие TCR происходит через специфический для лимфоцитов процесс рекомбинации генов, который собирает конечную последовательность из большого числа потенциальных сегментов. Эта генетическая рекомбинация сегментов гена TCR в соматических Т-клетках происходит на ранних стадиях развития тимуса. Локус гена TCR $\alpha$  содержит переменные (V) и присоединяющиеся (J) сегменты гена (V $\alpha$  и J $\alpha$ ), тогда как локус TCR $\beta$  содержит сегмент гена D в дополнение к сегментам V $\beta$  и J $\beta$ . Соответственно,  $\alpha$ -цепь генерируется в результате рекомбинации VJ, а  $\beta$ -цепь участвует в рекомбинации VDJ.

Локус гена цепи TCR  $\alpha$  состоит из 46 переменных сегментов (TRAV), 8 присоединяющихся сегментов (TRAJ) и постоянной области. Локус гена цепи TCR  $\beta$  состоит из 48 переменных сегментов (TRBV), за которыми следуют два сегмента разнообразия (TRBD), 12 соединительных сегментов (TRBJ) и две постоянные области (Bio-Rad. Mini-review | An overview of T cell receptors [Electronic resource] // Bio-Rad. URL: <https://www.bio-rad-antibodies.com/t-cell-receptor-minireview.html> (accessed: 24.04.2020)).

В настоящее время накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о том, что развитие HLA-B27-ассоциированных заболеваний обусловлено экспансией антигенспецифических клонов Т-лимфоцитов.

Описан консенсусный вариант аутоиммунных TCR при анкилозирующем спондилите (рентгенологический аксиальный спондилоартрит); показано, что он представлен у больных анкилозирующим спондилитом в синовиальной жидкости и периферической крови и отсутствует при той же глубине анализа у здоровых доноров независимо от статуса по аллелю HLA\*B27 (Faham M. et al., *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(4):774-784; Komech E et al. 12th EJI-EFIS Tatra Immunology Conference; 2016 Sep 3-7; Strbske Pleso, Slovakia. Abstract book p. 39). Указанные TCR относятся к TRBV9 семейству (согласно номенклатуре IMGT).

Показано, что Т-клеточные рецепторы, несущие бета цепи семейства TRBV9, вовлечены также в развитие такого аутоиммунного заболевания как целикия (Petersen J et al., *J Immunol.* 2015; 194(12): 6112-22). Также они обнаруживаются на поверхности Т-клеток, подверженных маглинизации в случае Т-клеточных лимфом и Т-клеточных лейкозиев, в том числе Т-клеточной лимфомы, вызванной вирусом Эпштейн-Барр (EBV) (Toyabe S et al., *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(1): 92-97).

Учитывая вышесказанное, белок TRBV9 может служить мишенью для цитотоксического моноклонального антитела, которое будет индуцировать истощение TRBV9+ Т-лимфоцитов (TRBV9-положительных Т-лимфоцитов), включая патогенные аутореактивные клоны Т-лимфоцитов.

Из уровня техники известны моноклональные анти-TRBV9 антитела: WO2019/132738, WO2020/139171, WO2020/091635, WO2020/139175. Также из уровня техники известна фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела, включающая цитратный буфер (WO2020/139171). Однако, авторами данного изобретения было установлено, что анти-TRBV9 антитело в растворе цитратного буфера склонно к агрегации, следовательно композиция анти-TRBV9 антитела, включающая цитратный буфер, не будет стабильной.

В связи с вышесказанным, актуальным является разработка стабильных фармацевтических композиций анти-TRBV9 антитела, которые могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованное T-клеточным рецептором человека, несущим TRBV9.

### **Подробное описание изобретения**

#### Определения

Если иное не определено в настоящем документе, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, будут иметь значения, которые обычно понятны специалистам в данной области.

Кроме того, если по контексту не требуется иное, термины в единственном числе включают в себя термины во множественном числе, и термины во множественном числе включают в себя термины в единственном числе.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения, если контекстом не предусмотрено иное, слова «иметь», «включать» и «содержать» или их вариации, такие как «имеет», «имеющий», «включает», «включающий», «содержит» или «содержащий», следует понимать, как включение указанного целого или группы целых, но не исключение любого другого целого или группы целых.

Термин «антитело» или «иммуноглобулин» (Ig) включает полноразмерные антитела или любой антигенсвязывающий фрагмент (т. е. «антигенсвязывающую часть») или его отдельные цепи. Термин «антитело» в рамках данного изобретения используется в самом широком смысле и может охватывать, но не ограничиваясь, в частности, моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, гуманизированные, полностью человеческие антитела и химерные антитела.

Полноразмерное антитело относится к гликопротеину, содержащему по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, взаимосвязанные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно называемую в данном описании как VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область является идентичной во всех антителах одного и того же изоформа, но отличается в антителах различного изоформа. Тяжелые цепи

$\gamma$ ,  $\alpha$  и  $\delta$  содержат константную область, которая состоит из трех константных доменов CH1, CH2 и CH3 (выстроены в ряд) и шарнирной области, которая придает гибкость (Woof J., Burton D., Nat Rev Immunol 4, 2004, сс.89-99). У млекопитающих известно только два типа легких цепей, которые обозначают как лямбда ( $\lambda$ ) и каппа ( $\kappa$ ). Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (сокращенно называемой в данном описании как VL) и константной области легкой цепи. Примерная длина легкой цепи составляет 211-217 аминокислот. Предпочтительно легкая цепь представляет собой легкую лямбда ( $\lambda$ )-цепь, а константный домен CL предпочтительно представляет собой C-лямбда ( $\lambda$ ).

Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), расположенные между областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями хозяина или факторами, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторными клетками), и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

Термин «антигенсвязывающая часть» антитела или «антигенсвязывающий фрагмент», как использовано в данном описании, относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Было показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. В данном изобретении под «антигенсвязывающим фрагментом» подразумевается Fab-фрагмент, то есть одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1, который связан с мономером Fc-фрагмента.

Термин «переменный» относится к тому факту, что определенные сегменты переменных доменов широко отличаются в последовательности среди антител. Домен V опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако переменность неравномерно распределяется на участке переменных доменов из 110 аминокислот. Напротив, V области состоят из инвариантных фрагментов, называемых каркасными областями (FR) из 15-30 аминокислот, разделенных более короткими участками чрезвычайной переменной, называемых «гиперпеременными областями» или CDR. Каждый переменный домен нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре FR, в основном принимающих конфигурацию бета-листов, связанных тремя гиперпеременными областями, которые образуют петли, связывающие, и в некоторых случаях являющиеся частью

бета-складчатой структуры. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе в тесной близости с помощью FR и с гипервариабельными областями другой цепи вносят вклад в образование антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest. 5 th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Константные домены не принимают непосредственного участия в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ, ADCC).

Термин «гипервариабельная область» по данному описанию относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают за связывание антигена. Обычно гипервариабельная область содержит аминокислотные остатки из «области, определяющей комплементарность» или «CDR», и/или такие остатки из «гипервариабельной петли».

«Kabat номенклатура» или «номенклатура по Kabat» применяются в данном изобретении к системе нумерации аминокислотных остатков, которые являются более вариабельными (т.е. гипервариабельными), чем остальные аминокислотные остатки в вариабельных участках тяжелой и легкой цепи антитела (Kabat et al. Ann. N.Y. Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)).

Антитело по данному изобретению, «которое связывает» целевой антиген, представляет собой антитело, которое связывает антиген с достаточной аффинностью так, что антитело можно применять в качестве диагностического и/или терапевтического агента при нацеливании на белок или клетку или ткань, экспрессирующую антиген, и в незначительной степени перекрестно реагирует с другими белками. По данным аналитических методов: сортирования флуоресцентно-активированных клеток (FACS), радиоиммунопреципитации (RIA) или ИФА (ELISA), в таких вариантах изобретения степень связывания антитела с белком, не являющимся «мишенью» (с «нецелевым белком»), составляет менее 10% от связывания антитела с конкретным белком-мишенью. По отношению к связыванию антитела с молекулой-мишенью термин «специфическое связывание» или выражения «специфически связывается с» или «специфический к» конкретному полипептиду или эпитопу на конкретном полипептиде-мишени означает связывание, которое заметно (измеримо) отличается от неспецифического взаимодействия.

Специфическое связывание можно определять количественно, например, определяя связывание молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы. Например, специфическое связывание можно определять конкурентной реакцией с другой молекулой, аналогичной мишени, например, с избытком немеченой мишени. В этом случае специфическое связывание указывается, если связывание меченой мишени

с зондом конкурентно ингибируется избытком немеченой мишени. В данном описании термин «специфическое связывание» или выражения «специфически связывается с» или «специфический к» конкретному полипептиду или эпитопу на конкретном полипептиде-мишени можно характеризовать на примере молекулы, имеющей KD (константу аффинности) к мишени по меньшей мере около 200 нМ, или же по меньшей мере около 150 нМ, или же по меньшей мере около 100 нМ, или же по меньшей мере около 60 нМ, или же по меньшей мере около 50 нМ, или же по меньшей мере около 40 нМ, или же по меньшей мере около 30 нМ, или же по меньшей мере около 20 нМ, или же по меньшей мере около 10 нМ, или же по меньшей мере около 8 нМ, или же по меньшей мере около 6 нМ, или же по меньшей мере около 4 нМ, или же по меньшей мере около 2 нМ, или же по меньшей мере около 1 нМ или выше. В одном варианте изобретения термин «специфическое связывание» относится к связыванию, при котором молекула связывается с конкретным полипептидом или эпитопом на конкретном полипептиде, практически не связываясь с каким-либо другим полипептидом или эпитопом на полипептиде.

Термин «моноклональное антитело» или «mAb» относится к антителу, которое синтезировано и выделено отдельной клональной популяцией клеток.

Термин «рекомбинантное антитело» означает антитело, которое экспрессируется в клетке или клеточной линии, содержащей нуклеотидную последовательность (нуклеотидные последовательности), которая кодирует антитело, при этом указанная нуклеотидная последовательность (нуклеотидные последовательности) не ассоциирована с клеткой в природе.

Определение «выделенный» («изолированный»), применяемое для описания различных антител по данному изобретению, означает антитело, идентифицированное и выделенное и/или регенерированное из клетки или клеточной культуры, в которой оно экспрессируется. Примеси (загрязняющие компоненты) из природной среды представляют собой материалы, которые, как правило, мешают диагностическому или терапевтическому применению полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. Обычно выделенный полипептид получают в результате по меньшей мере одной стадии очистки.

Термины «анти-TRBV9 антитело», «антитело к TRBV9», «антитело, специфически связывающееся с бета цепью семейства TRBV9» или «антитело против бета цепи семейства TRBV9» и им подобные являются взаимозаменяемыми в рамках данного изобретения и относятся к антителу, которое специфически связывается с эпитопом бета цепи семейства TRBV9 Т-клеточного рецептора человека.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции и/или составу, содержащему анти-TRBV9 антитело в терапевтически

эффективном количестве и эксципиенты или вспомогательные вещества (носители, разбавители, наполнители, растворители и т. п.), выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа назначения и дозировки.

Термин «эксципиент» или «вспомогательное вещество» используется в данном документе для описания любого компонента, отличающегося от соединения (-ий) по данному изобретению. Это вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

Термин «водная композиция» при использовании в данном документе относится к композиции на основе воды, в качестве воды могут быть использованы: вода, вода для инъекций, физиологический раствор (0,9–1,0%-ный водный раствор хлористого натрия).

Термин «лиофилизированный», используемый в настоящем документе, относится к препарату, который был подвергнут процессу, известному в данной области техники как сушка из замороженного состояния, включающему в себя замораживание препарата и последующее удаление льда из замороженного содержимого.

Фармацевтическая композиция является «стабильной», если активный агент сохраняет свою физическую стабильность и/или химическую стабильность и/или биологическую активность в течение заявленного срока годности при температуре хранения, например, при 2–8 °С. При этом активный агент может сохранять и физическую, и химическую стабильность, и биологическую активность. Период хранения выбирается на основании результатов исследования стабильности при ускоренном и естественном хранении.

Термин «длительное хранение» или «долговременная стабильность» следует понимать, как обозначение того, что фармацевтическая композиция может храниться в течение трех месяцев или более, в течение шести месяцев или более, в течение одного года или более, а также композиция может быть с минимальным сроком хранения в стабильном состоянии по меньшей мере два года.

Термин «буферный агент» относится к кислотному или щелочному компоненту (обычно слабой кислоте или слабому основанию) буфера или буферного раствора. Буферный агент помогает поддерживать значение pH данного раствора при или около заранее определенного значения, и буферные агенты обычно выбирают для дополнения заранее определенного значения. Буферный агент может представлять собой единственное соединение, которое приводит к желательному буферному эффекту, в особенности, если указанный буферный агент смешан с (и подходяще способен к протонному обмену с) подходящим количеством (в зависимости от заранее определенного желательного значения) его соответствующего «кислотного/щелочного конъюгата».



Термин «буфер», или «буферный раствор», или «буферная система» относится к водному раствору, содержащему смесь кислоты (обычно слабой кислоты, такой как, например, уксусная кислота, лимонная кислота) и ее конъюгированного основания (такой как, например, ацетатной или цитратной соли, например, ацетат натрия, цитрат натрия, а также гидраты указанных солей, например, натрия ацетат тригидрат) или альтернативно смесь основания (обычно слабого основания, например, гистидина) и его конъюгированной кислоты (например, гистидина гидрохлорида или гистидина гидрохлорида моногидрата, или L- гистидина гидрохлорида (г/х) моногидрата (м/г), или L-гистидина г/х м/г, или гистидина г/х м/г). Значение рН «буферного раствора» мало изменяется при добавлении к нему небольшого количества сильного основания или сильной кислоты, а также при разбавлении и концентрировании, благодаря «буферному эффекту», обеспечиваемому «буферным агентом».

В качестве буферных растворов могут быть использованы, например, ацетатный, фосфатный, цитратный, гистидиновый, сукцинатный и другие. В общем случае, преимущественными являются значения рН фармацевтической композиции от 4,0 до 8,0.

Под «стабилизатором» понимается вспомогательное вещество или смесь двух и более вспомогательных веществ, которые обеспечивают физическую и/или химическую стабильность активного вещества.

Термины «осмотический агент» или «агент, регулирующий тоничность», а также «осмолитик» в том виде, как они здесь использованы, относятся к эксципиенту, который может обеспечивать требуемое осмотическое давление жидкого раствора антитела. В некоторых воплощениях агент, регулирующий тоничность, может подводить осмотическое давление жидкого препарата антитела до изотоничного так, что данный препарат антитела является физиологически совместимым с клетками ткани организма субъекта. В еще одном воплощении «агент, регулирующий тоничность», может способствовать увеличению стабильности антител. «Изотоничный» препарат представляет собой препарат, который имеет осмотическое давление, эквивалентное человеческой крови. Изотоничные препараты обычно имеют осмотическое давление от примерно 239 до 376 мОсм/кг.

Термин «солубилизатор» при использовании в данном тексте означает фармацевтически приемлемое неионногенное поверхностно-активное вещество. Можно использовать один солубилизатор, а также комбинации солубилизаторов. Примерами солубилизаторов являются, но не ограничиваются ими, полисорбат 20 или полисорбат 80, полуксамер 184 или полуксамер 188, или PLURONIC®.

Как правило, аминокислоты представляют собой L-аминокислоты. Например, если используют гистидин и гистидина гидрохлорид моногидрат, как правило, это L-гистидин и L-гистидина гидрохлорид моногидрат. Например, если используют пролин, то как правило, это

L-пролин. Можно также использовать эквиваленты аминокислот, например, фармацевтически приемлемые соли пролина (например, пролина гидрохлорид).

Термин «лекарственное средство» или «препарат» подразумевает вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, растворов, мазей и других готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

Термин «применение» относится к возможности применения фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела согласно изобретению для лечения, облегчения течения заболеваний или нарушений, для ускорения ремиссии, снижения частоты рецидивов заболеваний или нарушений.

Термин «заболевание или нарушение, T-лимфоцитами, несущими в составе T-клеточного рецептора сегмент TRBV9» подразумевает все заболевания или нарушения, которые либо прямо, либо косвенно связаны с T-лимфоцитами, несущими в составе T-клеточного рецептора сегмент TRBV9, включая этиологию, развитие, прогресс, персистенность или патологию заболевания или нарушения.

«Лечить», «лечение» и «терапия» относятся к методу смягчения или устранения биологического расстройства и/или по меньшей мере одного из сопутствующих ему симптомов. Используемый в данном документе, чтобы «облегчить» болезнь, заболевание или состояние, означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения симптомов заболевания, расстройства или состояния. Кроме того, содержащиеся в данном документе ссылки на «лечение» включает ссылки на лечебную, паллиативную и профилактическую терапию.

Термин «парентеральное введение» означает режимы введения, обычно выполняемые с помощью инъекции (инфузии), и включает, в частности, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутритрахеальную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрикардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную и надчревную инъекцию или инфузию.

#### Сокращения

anti-TRBV9 (анти-TRBV9) – моноклональное антитело к TRBV9

IC – входной контроль (incoming control)

FT – замораживание и размораживание (freeze-thaw)

$k_D$  – параметр диффузионного взаимодействия

SH – шейкирование (shake)

Tag – температура агрегации

Tonset – температура начала плавления

Tm – температура плавления

T - температура  
TS - термостресс (thermal stress)  
C - концентрация белка  
Osm - осмоляльность  
TS50 96H - термическое воздействие при 50°C в течение 96 часов  
Δ TS50 96H - изменение показателя качества после термического воздействия при 50°C в течение 120 часов  
TS50 120H - термическое воздействие при 50°C в течение 96 часов  
Δ TS50 120H - изменение показателя качества после термического воздействия при 50°C в течение 120 часов  
Acid 3.0 24H - кислый гидролиз до pH 3,0 и выдерживание в течение 1 или 24 часов  
Δ Acid 3.0 24H - изменение показателя качества после стресс-воздействия после кислого гидролиза до pH 3,0 и выдерживания в течение 1 или 24 часов  
Basic 9.0 1H - щелочной гидролиз до pH 9,0 и выдерживание в течение 1 часа  
Δ Basic 9.0 1H - изменение показателя качества после стресс-воздействия после щелочного гидролиза до pH 9,0 и выдерживания в течение 1 часа  
SH800 96H - шейкирование в течение 96 часов при 800 об/мин  
Δ SH800 96H - изменение показателя качества после шейкирования в течение 96 часов при 800 об/мин  
SH800 120H - шейкирование в течение 120 часов при 800 об/мин  
Δ SH800 120H - изменение показателя качества после шейкирования в течение 120 часов при 800 об/мин  
fr-th 3 cycle - три цикла замораживания-размораживания  
Δ fr-th 3 cycle - изменение показателя качества после трех циклов замораживания-размораживания  
FT 5C - пять циклов замораживания-размораживания  
Δ FT 5C - изменение показателя качества после пяти циклов замораживания-размораживания  
ИО ВЭЖХ - ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография  
ПО - программное обеспечение  
Э ВЭЖХ - эксклюзионная высокоэффективная жидкостная  
n/a - не определяли  
abs - абсолютное изменение показателя качества  
C кон - концентрация после концентрирования  
DSF - дифференциальная сканирующая флуориметрия  
DLS - динамическое светорассеяние  
КЩП - кислотно - щелочной профиль  
Oxid 0.1% - окисление 0.1% раствором перекиси водорода  
Δ Oxid 0.1% - изменение показателя качества после окисления 0.1% раствором перекиси водорода

ПАВ – поверхностно – активное вещество

AS37 – ускоренное хранение при 37°C

2W – 2 недели

4W – 4 недели

Δ AS37 – изменение показателя качества после ускоренного хранения при 37°C

Max – максимальное значение

Min – минимальное значение

pH – водородный показатель

Скон./Снач. – отношение концентраций до и после концентрирования

Н – вязкость

КЭФ – капиллярный электрофорез

Ред. – редуцирующие условия

Неред. – нередуцирующие условия

В настоящем изобретении раскрыты стабильные фармацевтические композиции анти-TRBV9 антитела, которые могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно анти-TRBV9 антитело в терапевтически эффективном количестве в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит анти-TRBV9 антитело в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

При выборе состава учитывались назначение, способ применения и переносимость препарата (например, уменьшение дискомфорта при введении), а также обеспечение стабильности и сохранение активности белковой молекулы в составе препарата.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) воду для инъекций.

В качестве анти-TRBV9 антитела может выступать антитело, которое специфически связывается с бета цепью семейства TRBV9. Анти-TRBV9 антитело может представлять собой полноразмерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с бета цепью семейства TRBV9. Анти-TRBV9 антитело может иметь различную специфичность (например, моноспецифическое, биспецифическое антитело), различную валентность (например, моновалентное, бивалентное, трехвалентное антитело), различный

формат (например, классическое антитело, scFv, scFv-Fc, Minibody), различное происхождение (например, мышинное, человеческое, верблюжье, химерное).

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело относится к выделенному моноклональному антителу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело относится к моноспецифическому антителу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело является рекомбинантным антителом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело включает:

- 1) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:
  - (a) HCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1,
  - (b) HCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и
  - (c) HCDR3 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6;
- 2) переменный домен легкой цепи, содержащий:
  - (a) LCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7,
  - (b) LCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8 и
  - (c) LCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9.

Антитела, согласно изобретению, могут представлять собой антитела любого класса (например, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) или подкласса (изотипа) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2).

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело представляет собой полноразмерное антитело IgG.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело включает переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 14 и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 17.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело включает тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 22 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 25 (кандидат 42 или антитело 42).

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело включает переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 15 и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 17.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело включает тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 23 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 25 (кандидат 43 или антитело 43).

Концентрация анти-TRBV9 антитела, содержащегося в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, может

варьироваться в зависимости от желаемых свойств композиций, а также от конкретных условий, способов и целей использования фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 300,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 280,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 250,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 225,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 – 190,0 мг/мл, или 200,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 95 мг/мл, или 100 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 95 мг/мл, или 100 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 85 мг/мл, или 90,0 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 95 мг/мл, или 100 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 75 мг/мл, или 80,0 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 75 мг/мл, или 80,0 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 50,0 мг/мл, или 60,0 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 50,0 мг/мл, или 60,0 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 30,0 мг/мл, или 40,0 – 125,0 мг/мл, или 150,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл; или 1,5 – 30,0 мг/мл, или 40,0 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 – 50,0 мг/мл, или 60,0 – 150,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 – 35,0 мг/мл, или 40,0 – 60,0 мг/мл, или 70,0 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 4,0 – 6,0 мг/мл, или 8,0 – 12,0 мг/мл, или 23,0 – 32,0 мг/мл, или 40,0 – 60,0 мг/мл, или 70,0 – 105,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 4,0 – 6,0 мг/мл, или 8,0 – 12,0 мг/мл, или 23,0 – 32,0 мг/мл, или 50,0 – 105,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 4,0 – 6,0 мг/мл, или 8,0 – 12,0 мг/мл, или 23,0 – 32,0 мг/мл, или 70,0 – 105,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 мг/мл, или 5,0 мг/мл, или 10,0 мг/мл, или 25,0 мг/мл, или 30,0 мг/мл, или 40,0 мг/мл, или 50,0 мг/мл, или 60,0 мг/мл, или 70,0 мг/мл, или 73,0 мг/мл, или 80,0 мг/мл, или 85,0 мг/мл, или 90,0 мг/мл, или 91,4 мг/мл, или 91,8 мг/мл, или 100,0 мг/мл, или 103,0 мг/мл, или 125,0 мг/мл, или 186,0 мг/мл, или 212,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер;
- (iii) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидиновый буфер представляет собой смесь гистидина и гистидина гидрохлорида моногидрата.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 14,11 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 11,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 10,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 8,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 5,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 3,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 1,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 1,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,4 – 0,8 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,45 – 0,8 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,5 – 0,8 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,45 – 0,6 мг/мл, или 0,65 – 0,8 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин находится в концентрации 0,5 – 0,6 мг/мл, или 0,65 – 0,8 мг/мл.





гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидиновый буфер представляет собой смесь:

гистидина 0,746 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 3,185 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидиновый буфер представляет собой смесь:

гистидина 0,580 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,270 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидиновый буфер представляет собой смесь:

гистидина 0,689 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,117 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,746 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 3,185 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,580 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,270 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,689 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,117 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 300,0 мг/мл, или 1,5 – 225,0 мг/мл, или 5,0 – 125,0 мг/мл, или 5,0 – 100,0 мг/мл, 5,0 – 50,0 мг/мл, или 5,0 – 30,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 мг/мл, или 5,0 мг/мл, или 10,0 мг/мл, или 25,0 мг/мл, или 30,0 мг/мл, или 40,0 мг/мл, или 50,0 мг/мл, или 60,0 мг/мл, или 70,0 мг/мл, или 73,0 мг/мл, или 80,0 мг/мл, или 85,0 мг/мл, или 90,0 мг/мл, или 91,4 мг/мл, или 91,8 мг/мл, или 100,0 мг/мл, или 103,0 мг/мл, или 125,0 мг/мл, или 186,0 мг/мл, или 212,0 мг/мл, 225,0 мг/мл, 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 5 – 125,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 5 – 100,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 25 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 5 – 125,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 5 – 100,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) ацетатный буфер;

(iii) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ацетатный буфер представляет собой смесь натрия ацетата и уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,014 – 12,88 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,014 – 8,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,5 – 3,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,5 – 2,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,5 – 0,8 мг/мл, или 1,6 – 3,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат находится в концентрации 0,644 мг/мл, или 2,311 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия ацетат представляет собой натрия ацетата тригидрат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уксусная кислота добавлена до pH 3,5 – 6,1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уксусная кислота добавлена до pH 5,4 – 6,1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уксусная кислота добавлена до pH 5,4 – 5,6 или до pH 5,9 – 6,1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уксусная кислота добавлена до pH 5,5 или до pH 6,0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уксусная кислота представляет собой уксусную кислоту ледяную.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ацетатный буфер представляет собой смесь:

натрия ацетата	0,5 – 3,0 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ацетатный буфер представляет собой смесь:

натрия ацетата	0,5 – 2,5 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ацетатный буфер представляет собой смесь:

натрия ацетата	0,644 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 6,0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ацетатный буфер представляет собой смесь:

натрия ацетата	2,311 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,5.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь

натрия ацетата	0,644 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 6,0.

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь

натрия ацетата	2,311 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,5.
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 300,0 мг/мл, или 1,5 – 225,0 мг/мл, или от 5,0 – 125,0 мг/мл, или 5,0 – 100,0 мг/мл, 5,0 – 50,0 мг/мл, или 5,0 – 30,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 мг/мл, или 5,0 мг/мл, или 10,0 мг/мл, или 25,0 мг/мл, или 30,0 мг/мл, или 40,0 мг/мл, или 50,0 мг/мл, или 60,0 мг/мл, или 70,0 мг/мл, или 73,0 мг/мл, или 80,0 мг/мл, или 85,0 мг/мл, или 90,0 мг/мл, или 91,4 мг/мл, или 91,8 мг/мл, или 100,0 мг/мл, или 103,0 мг/мл, или 125,0 мг/мл, или 186,0 мг/мл, или 212,0 мг/мл, 225,0 мг/мл, 300,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата	0,5 – 3,0 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 125,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата	0,5 – 3,0 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(iv) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 100,0 мг/мл;
(v) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата	0,5 – 3,0 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1;
(vi) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата	0,5 – 3,0 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,4 – 6,1;

(iii) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь	
натрия ацетата	0,644 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 6,0;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь	
натрия ацетата	2,311 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,5;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5 – 125,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь	
натрия ацетата	0,644 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 6,0;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(iv) анти-TRBV9 антитело	5 – 100,0 мг/мл;
(v) ацетатный буфер, представляющий собой смесь	
натрия ацетата	0,644 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 6,0;
(vi) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5 – 125,0 мг/мл;
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь	
натрия ацетата	2,311 мг/мл и
уксусной кислоты	до pH 5,5;
(iii) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(iv) анти-TRBV9 антитело	5 – 100,0 мг/мл;

(v) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 2,311 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;  
(vi) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;  
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 0,644 мг/мл и уксусной кислоты до pH 6,0;  
(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;  
(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 2,311 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;  
(iii) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько осмотических агентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;  
(iii) осмотический агент;  
(iv) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;  
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;  
(iii) осмотический агент;  
(iv) воду для инъекций до 1 мл.

Осмотический агент может находиться в энантиомерной (например, L- или D-энантиомер) или рацемической форме; в форме изомеров, таких как альфа или бета, включая альфа, альфа; или бета, бета; или альфа, бета; или бета, альфа; в форме свободной кислоты или свободного основания; в форме соли; в гидратированной форме (например, моногидрат или дигидрат) или в безводной форме. Примерами осмотических агентов являются, но не ограничиваются ими, сахара (трегалоза, трегалозы дигидрат, сахароза, глюкоза), полиолы (маннит (или маннитол), сорбит (или сорбитол)), аминокислоты (пролин или L-

пролин, аргинин или L-аргинин, глицин или L-глицин), или соли (натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид).

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 200,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 180,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 150,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 130,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент находится в концентрации 6,0 – 130,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения осмотический агент представляет собой пролин, сорбитол, трегалозу или натрия хлорид.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пролин находится в концентрации 0,001 – 60,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пролин находится в концентрации 14,0 – 32,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пролин находится в концентрации 17,0 – 32,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пролин находится в концентрации 17,0 – 23,0 мг/мл или 25,0 – 29,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пролин находится в концентрации 19,0 мг/мл, или 21,0 мг/мл, или 27,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 0,001 – 100,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 20,0 – 80,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 35,0 – 65,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 40,0 – 60,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 45,0 – 55,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения сорбитол находится в концентрации 50,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 0,001 – 200,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 0,001 – 180,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 40,0 – 160,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 60,0 – 140,0 мг/мл.



В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 70,0 – 130,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 80,0 – 120,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 90,0 – 110,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения трегалоза находится в концентрации 100,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 0,001 – 18,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 3,0 – 16,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 5,0 – 14,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 7,0 – 12,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 7,0 – 11,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 7,5 – 11,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 7,5 – 10,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 8,0 – 10,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 8,5 – 9,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения натрия хлорид находится в концентрации 9,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько стабилизаторов.

В качестве стабилизаторов могут быть использованы аминокислоты, например, аргинин, гистидин, глицин, лизин, глутамин, пролин, но, не ограничиваясь ими; поверхностно-активные вещества, например, полисорбат 20 (торговое наименование Tween 20), полисорбат 80 (торговое наименование Tween 80), полиэтилен-полипропилен гликоль и его кополимеры (торговые наименования Полоксамер (Poloxamer), Плуроник (Pluronic)), натрия додецилсульфат (SDS), но, не ограничиваясь ими; антиоксиданты, например, метионин, ацетилцистеин, аскорбиновая кислота, монотиоглицерол, соли серистых кислот, и т.п., но не ограничиваясь ими; хелатирующие агенты, например, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА), цитрат натрия и т.п., но не ограничиваясь ими.





В некоторых вариантах осуществления изобретения полисорбат 80 находится в концентрации 0,8 – 1,2 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения полисорбат 80 находится в концентрации 1,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент 0,001 – 200,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент 0,001 – 130,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент 0,001 – 200,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент 0,001 – 130,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,
- (iii) осмотический агент;
- (iv) стабилизатор;
- (v) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,
- (iii) осмотический агент;
- (iv) стабилизатор;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;

- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент;  
 (iv) стабилизатор; 0,001 – 100,0 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент;  
 (iv) стабилизатор; 0,35 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент; 0,001 – 130,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор 0,35 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент 0,001 – 200,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор 0,35 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент 0,001 – 130,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор 0,35 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин;  
 (iv) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 5 – 125,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 5 – 100,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело;	
(ii)	гистидиновый или ацетатный буфер	
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой пролин	27 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело;	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii)	гистидиновый или ацетатный буфер	
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой пролин	27 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело;	
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
	гистидина	0,517 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой пролин	27 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
	гистидина	0,517 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой пролин	27 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело	25 мг/мл;
(ii)	гистидиновый или ацетатный буфер	
(iii)	осмотический агент, представляющий собой пролин	27 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 27 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 19 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 - 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 19 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 25,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 19 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,689 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,117 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 19 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 - 300,0 мг/мл;



(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина	0,689 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,117 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин

	19 мг/мл;
--	-----------

(iv) воду для инъекций

	до 1 мл.
--	----------

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело

	25,0 мг/мл;
--	-------------

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина	0,689 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,117 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин

	19 мг/мл;
--	-----------

(iv) воду для инъекций

	до 1 мл.
--	----------

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин;

(iv) стабилизатор, представляющий собой глицин;

(v) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин

(iv) стабилизатор, представляющий собой глицин

	0,001 – 100,0 мг/мл;
--	----------------------

(v) воду для инъекций

	до 1 мл.
--	----------

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин

(iv) стабилизатор, представляющий собой глицин

	5,5 – 9,5 мг/мл;
--	------------------

(v) воду для инъекций

	до 1 мл.
--	----------

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор, представляющий собой  
 глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор, представляющий собой  
 глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 125,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор, представляющий собой  
 глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 100,0 мг/мл;  
 (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор, представляющий собой  
 глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;  
 (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения  
 фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;  
 (ii) гистидиновый буфер, представляющий  
 собой смесь  
 гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и  
 гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
 (iii) осмотический агент,  
 представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
 (iv) стабилизатор, представляющий собой  
 глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;

(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент,	
представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой	
глицин	5,5 – 9,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5 – 125,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент,	
представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой	
глицин	5,5 – 9,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5 – 100,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент,	
представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой	
глицин	5,5 – 9,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения	
фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;

- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 5,5 – 9,5 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 21 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 7,51 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер,
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 21 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 7,51 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 21 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 7,51 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.
- В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:
- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 21 мг/мл;

- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 7,51 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит

- (i) анти-TRBV9 антитело 25 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 21 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой глицин 7,51 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полксамер 188;
- (v) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полксамер 188 0,35 – 1,3 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полксамер 188 0,35 – 1,3 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;

(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5,0 – 125,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5,0 – 100,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	14,0 – 32,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;	
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой пролин	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188	0,5 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;

- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь
  - гистидина 0,517 мг/мл и
  - гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 9,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 0,5 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь
  - гистидина 0,517 мг/мл и
  - гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 9,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 1,0 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь
  - гистидина 0,517 мг/мл и
  - гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой пролин 9,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 1,0 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол;
- (iv) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 35,0 – 65,0 мг/мл;



(iv) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;	
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	35,0 – 65,0 мг/мл;
(iv) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	35,0 – 65,0 мг/мл;
(iv) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;	
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,1 – 5,8 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 35,0 – 65,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,1 – 5,8 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 35,0 – 65,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,1 – 5,8 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 35,0 – 65,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,1 – 5,8 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,49 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,05 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,49 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой метионин 1,49 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой метионин	4,48 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой метионин	4,48 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой сорбитол	50,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой метионин	4,48 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу;
- (iv) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;	
(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу	0,001 – 200,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;

(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер;

(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

(i) анти-TRBV9 антитело 5,0 – 125,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;

(iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 5,0 – 100,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 70 – 130,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 100,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 100,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 25,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,517 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой трегалозу 100,0 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;

- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид;
- (iv) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 5 – 125,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой натрия хлорид	6,0 – 11,5 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело	5 – 100,0 мг/мл;
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой натрия хлорид	6,0 – 11,5 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело;	
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii)	осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело	5,0 – 300,0 мг/мл;
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii)	осмотический агент,	
	представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		
(i)	анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;
(ii)	гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
	гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii)	осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv)	воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения		
фармацевтическая композиция содержит:		



- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полуксамер 188 или полисорбат 80;
- (v) воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полуксамер 188 или полисорбат 80 0,35 – 1,3 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело; 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полуксамер 188 или полисорбат 80 0,35 – 1,3 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;
- (iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид 6,0 – 11,5 мг/мл;
- (iv) стабилизатор, представляющий собой полуксамер 188 или полисорбат 80 0,35 – 1,3 мг/мл;
- (v) воду для инъекций до 1 мл.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (i) анти-TRBV9 антитело 0,5 – 300,0 мг/мл;
- (ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	6,0 – 11,5 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 или полисорбат 80	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	5,0 – 100,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,4 – 1,0 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,08 – 4,2 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	6,0 – 11,5 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 или полисорбат 80	0,35 – 1,3 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело;	
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 или полисорбат 80	1,0 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	0,5 – 300,0 мг/мл;
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент, представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой полоксамер 188 или полисорбат 80	1,0 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.
В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:	
(i) анти-TRBV9 антитело	25,0 мг/мл;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь	
гистидина	0,517 мг/мл и
гистидина гидрохлорида моногидрата	0,350 мг/мл;
(iii) осмотический агент,	
представляющий собой натрия хлорид	9,0 мг/мл;
(iv) стабилизатор, представляющий собой	
полоксамер 188 или полисорбат 80	1,0 мг/мл;
(v) воду для инъекций	до 1 мл.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания или нарушения, опосредованного Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, у субъекта, нуждающегося в этом, содержащей анти-TRBV9 антитело и по меньшей мере одно другое терапевтически активное соединение.

В некоторых вариантах другое терапевтически активное соединение представляет собой антитело, химиотерапевтическое средство или противогормональное средство.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела, представленной в сухой форме, то есть в форме порошка или гранул для растворения в подходящем растворителе (например, воде) перед введением. Такое лекарственное средство может быть получено, например, с помощью лиофилизации, т. е. процесса, известного в данной области техники как сушка из замороженного состояния, включающая в себя замораживание препарата и последующее удаление растворителя из замороженного содержимого.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела, полученной лиофилизацией любой фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела, описанной выше. Таким образом фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть как водными, так и лиофилизированными (лиофилизаты).

Лиофилизаты используют для получения других лекарственных форм. Например, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Лиофилизаты восстанавливают путем растворения в подходящем растворителе, чаще всего в воде для инъекций. Также лиофилизированные композиции восстанавливают сначала в необходимом объеме растворителя (чаще всего в воде), а затем дополнительно разводят в подходящем растворителе (например, 5% раствор глюкозы, 0,9% раствор хлорида натрия).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, пригодны для парентерального введения в виде стерильных лекарственных средств, предназначенных для введения в организм

человека с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт путем инъекций, инфузий или имплантации. В частности, предполагается, что парентеральное введение включает, помимо прочего, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, интратекальную, внутривенную, интрауретральную, внутричерепную, внутрисуставную, трансдермальную инъекцию или инфузии.; и почечные диализные инфузионные методики. Предпочтительные варианты осуществления изобретения включают внутривенный и подкожный пути. Любой способ введения пептидов или белков, принятый в данной области, может соответствующим образом использоваться для композиции анти-TRBV9 антитела по данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела по настоящему изобретению предназначена для парентерального введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела по настоящему изобретению предназначена для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела по настоящему изобретению может быть введена внутривенно в виде инфузии.

Фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела по настоящему изобретению может быть использована после разведения. Для этого необходимое количество композиции из флакона переносят в ёмкость для инфузий, содержащую стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или стерильный 5% раствор декстрозы. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно хранить в любом подходящем для этого сосуде. Например, стеклянный или полимерный контейнер, флакон, ампула, шприц, картридж или бутылка необходимого объема. Сосуды могут снабжаться дополнительными средствами для введения, например капельницы, автоинжекторы.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может изготавливаться, упаковываться или широко продаваться в виде единичной стандартной дозы или множества единичных стандартных доз в виде готовой лекарственной формы. Используемый в данном документе термин «единичная стандартная доза» означает дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, который будет вводиться субъекту, или удобной части такой дозировки, например, половине или трети такой дозировки.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела, описанной выше, для лечения заболевания или нарушения, опосредованного Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, у субъекта, нуждающегося в этом.

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела по настоящему изобретению зависит от состояния субъекта, подлежащего лечению, тяжести состояния, предшествующей терапии и истории болезни, и ответу на терапевтическое средство. Подходящую дозу можно регулировать по решению лечащего врача так, что ее можно вводить пациенту один раз или посредством нескольких введений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект лечения или пациент является млекопитающим, предпочтительно человеческим субъектом. Вышеупомянутый субъект может быть мужского или женского пола любого возраста.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение, опосредованное Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, выбрано из группы: артропатии, воспалительные заболевания кишечника, заболевания глаз, васкулиты, болезни системы кровообращения, заболевания почек, заболевания пищеварительной системы, лимфопролиферативные заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение, опосредованное Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, выбрано из группы:

- артропатии, в частности спондилоартриты (рентгенологический аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит), аксиальный спондилоартрит, периферический спондилоартрит, псориатический артрит, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, недифференцированный периферический спондилоартрит), сакроилиит, ассоциированный с псориазом, сакроилиит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, недифференцированная олигоартропатия, ювенильный спондилоартрит/энтезит-ассоциированный артрит, юношеский анкилозирующий спондилит (артрит, ассоциированный с энтезитом), ювенильный артрит, недифференцированный ювенильный артрит;

- воспалительные заболевания кишечника, в частности язвенный колит, болезнь Крона;

- заболевания глаз, в частности неинфекционные увеиты, передний увеит;

- васкулиты, в частности болезнь Бехчета;

- болезни системы кровообращения, в частности аортит, фиброз створок аортального и/или митрального клапанов с регургитацией,

нарушения ритма, нарушения проводимости, нарушения функции левого желудочка, перикардит, миокардит;

- заболевания почек, в частности IgA-нефропатия;
- заболевания пищеварительной системы, в частности целиакия;
- лимфопролиферативные заболевания, в частности Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или нарушение, опосредованное Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, выбрано из группы: спондилоартриты, сакроилиит, ассоциированный с псориазом, сакроилиит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, недифференцированная олигоартропатия, ювенильный спондилоартрит/энтезит-ассоциированный артрит, юношеский анкилозирующий спондилит (артрит, ассоциированный с энтезитом), ювенильный артрит, недифференцированный ювенильный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, неинфекционные увеиты, передний увеит, болезнь Бехчета, аортит, фиброз створок аортального и/или митрального клапанов с регургитацией, нарушения ритма, нарушения проводимости, нарушения функции левого желудочка, перикардит, миокардит, IgA-нефропатия, целиакия, Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения спондилоартрит представляет собой рентгенологический аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит), аксиальный спондилоартрит, периферический спондилоартрит, псориатический артрит, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, недифференцированный периферический спондилоартрит.

Фармацевтические композиции можно вводить в виде одного терапевтического средства или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами по мере необходимости. Таким образом, в одном варианте осуществления предлагаемые способы лечения и/или профилактики используют в комбинации с введением терапевтически эффективного количества другого активного средства. Другое активное средство можно вводить до, в течение или после введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Другое активное средство можно вводить как часть предлагаемой композиции или, альтернативно, в виде отдельного состава.

### **Осуществление изобретения**

Для наилучшего понимания изобретения приводятся следующие примеры. Эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не должны толковаться как ограничивающие сферу применения изобретения в любой форме.

Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в этой спецификации включены в данный документ путем отсылки. Хотя вышеупомянутое изобретение было довольно подробно описано путем иллюстрации и примера в целях исключения двусмысленного толкования, специалистам в данной области на основе идей, раскрытых в данном изобретении, будет вполне понятно, что могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема прилагаемых вариантов осуществления изобретения.

#### Методики

##### 1. Получение образцов моноклонального антитела к TRBV9.

Получение образцов антитела с концентрацией 5-50 мг/мл осуществляли в концентрационных ячейках Stirred Cell (Millipore) под давлением. Для этого антитело в исходном составе помещали в ячейку, при непрерывном перемешивании белок концентрировали под потоком сжатого воздуха до необходимой концентрации, после чего поэтапно вносили в ячейку не менее, чем 10 кратный объем водного раствора с целевым составом, включающим буферные, осмотические агенты и, если необходимо, дополнительные водорастворимые стабилизаторы. По завершении процесса диафильтрации продолжали концентрирование до концентрации, превышающей целевую, выгружали из ячейки, определяли точную концентрацию белка методом УФ-спектрофотометрии. Затем к образцу вносили концентрат соответствующего раствора вспомогательных веществ и концентрат поверхностно-активного вещества для получения раствора с целевой концентрацией белка.

Получение образцов белка с концентрацией более 20 мг/мл проводили в кассетах Pellicon (Millipore) в режиме тангенциального потока. Для этого антитело в исходном составе помещали в емкость для диафильтрации, концентрировали белок до требуемой концентрации, после чего к системе подключали подачу не менее, чем 10 кратного объема раствора с целевым составом, содержащим буферные агенты и, если необходимо, дополнительные водорастворимые стабилизаторы. По завершении процесса диафильтрации продолжали концентрирование до концентрации, превышающей целевую, выгружали из системы и определяли точную концентрацию белка.

При получении составов, содержащих солюбилизаторы, например, полксамер 188, концентраты поверхностно-активных веществ, вносили к антителу после завершения диафильтрации и концентрирования при финальном разведении антитела раствором вспомогательных веществ до целевой концентрации.

При асептическом наполнении в конечный контейнер (например, стерильный стеклянный или полимерный сосуд, флакон или шприц) раствор антитела фильтровали через стерилизующую мембрану с размером пор 0,22 мкм.

##### 2. Определение концентрации белка в исследуемых образцах.

Концентрацию белка определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 280 нм в планшетах для УФ-спектрофотометрии. Каждый образец разводили соответствующим раствором вспомогательных веществ до концентрации около 0.5 мг/мл. В лунку планшета для УФ-спектрофотометрии помещали 150 мкл разведенного образца. Измеряли оптическую плотность помещенных в планшет растворов на планшетном спектрофотометре при длине волны 280 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий раствор вспомогательных веществ.

Концентрацию белка (C) в мг/мл рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{(A(280)_{\text{prot}} - A(280)_{\text{plac}}) * b}{\epsilon * l} ,$$

где A<sub>280</sub> – значение оптической плотности при длине волны 280 нм;

$\epsilon$  – коэффициент экстинкции исследуемого белка;

b – суммарный коэффициент разведения образца;

l – толщина слоя в лунке планшета. см. где для стандартного 96-луночного планшета 200 мкл 0.56 см. Для планшета half-area 175 мкл 1 см. Для полноразмерного планшета 150 мкл 0,42 см.

3. Определение температуры агрегации белка методом динамического светорассеяния.

Определение точки агрегации исследуемых белков (в концентрации 1–5 мг/мл) осуществляли на приборе DynaPro Plate Reader II. Для этого 35 мкл раствора помещали в лунку планшета из черного пластика с прозрачным дном, который постепенно нагревали в установке при постоянном измерении интенсивности рассеянного света.

Параметры измерения:

- Начальная температура измерения – 25 °С.
- Интенсивность рассеянного света при  $\theta = 158^\circ$ .
- Число измерений на один повтор – 3.
- Время одного измерения – 5 с.
- Скорость нагрева – 0,15 °С/мин.
- Конечная температура – 80 °С.

Температурный тренд и точка агрегации были определены с использованием ПО Dynamics V7.

4. Определение температуры плавления белка методом дифференциальной сканирующей флуориметрии.

К образцу белка добавляли флуоресцентный краситель Sypro Orange. Анализировали в амплификаторе CFX96 C1000 Touch Thermal Cycler в режиме реального времени. Нагрев проводили от 25 до 85 °С, канал детектирования – ROX. Для обработки результатов использовали программное обеспечение CFX Manager (Bio-Rad).



5. Определение гидродинамического радиуса частиц в растворе методом динамического светорассеяния

Для проведения анализа в лунки планшета из черного пластика с прозрачным дном помещали 35 мкл образца в каждой концентрации. Анализ проводили на приборе DynaPro Plate Reader II. Каждую лунку анализировали 10 раз. Полученные данные обрабатывали в программном обеспечении Dynamics V7.

6. Определение параметра диффузионного взаимодействия ( $k_D$ ) методом динамического светорассеяния

Последовательным разведением получали ряд растворов белка от 30 мг/мл до 0,94 мг/мл. В качестве растворителя использовали соответствующие растворы вспомогательных веществ.

Для проведения анализа в лунки планшета из черного пластика с прозрачным дном помещали 35 мкл образца в каждой концентрации. Анализ проводили на приборе DynaPro Plate Reader II. Каждую лунку анализировали 10 раз. Полученные данные обрабатывали в программном обеспечении Dynamics V7, где строили зависимость коэффициента диффузии от концентрации белка в растворе и определяли угол наклона прямой для полученной зависимости.

7. Определение термической стабильности при термострессе при 50 °C (TS50).

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты по 150 мкл и помещали в отдельные стеклянные виалы: по одной виале на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °C, остальные устанавливали в термостат и инкубировали при 50 °C в течение 96 часов или 120 часов. При отборе контрольных точек или после окончания прогрева виалы убирали из термостата, выдерживали при комнатной температуре около 15 мин и передавали на анализ.

8. Определение коллоидной стабильности при шейкировании (SH800).

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты по 150 мкл и помещали в стеклянные виалы по одной виале на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при температуре  $5 \pm 3$  °C, остальные устанавливали в термошейкер и шейкировали со скоростью 800 об./мин при температуре  $5 \pm 3$  °C в течение 96 или 120 часов. При отборе контрольных точек или после окончания стресса виалы убирали из термошейкера и передавали на анализ.

9. Определение коллоидной стабильности при замораживании и оттаивании (FT(-20)).

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты и помещали в полимерные пробирки: по одной пробирке на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °C, остальные устанавливали в морозильную камеру и хранили при температуре минус  $(20 \pm 2)$  °C до полной заморозки. После пробирки убирали из морозильной камеры, выдерживали при комнатной температуре до полного оттаивания

содержимого, перемешивали растворы с помощью вортекса и снова устанавливали в морозильную камеру. Повторяли необходимое количество раз. После окончания стресса пробирки убирали из морозильной камеры, выдерживали при комнатной температуре до полного оттаивания содержимого, перемешивали растворы с помощью вортекса и передавали на анализ.

#### 10. Определение стабильности при кислом гидролизе (Acid).

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты и помещали в полимерные пробирки: по 1 пробирке на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С (входной контроль допускается передавать на анализ единожды для всех исследований при старте хранения), у остальных доводили рН до  $4,0 \pm 0,1$  или  $3,0 \pm 0,1$  раствором хлористоводородной кислоты при перемешивании, после чего убирали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С. По истечении 1 ч или 24 ч гидролиз останавливали при перемешивании добавлением раствора гидроксида натрия до исходного значения рН. Затем растворы передавали на анализ.

#### 11. Определение стабильности при щелочном гидролизе (Basic)

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты и помещали в полимерные пробирки: по одной пробирке на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С (входной контроль допускается передавать на анализ единожды для всех исследований при старте хранения), у остальных доводили рН до  $9,0 \pm 0,1$  раствором гидроксида натрия при перемешивании, после чего убирали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С. По истечении 1 ч или 24 ч гидролиз останавливали при перемешивании добавлением раствора хлористоводородной кислоты до исходного значения рН. Затем растворы передавали на анализ.

#### 12. Ускорение хранения.

Исследуемые образцы разделяли на отдельные аликвоты (одна для входного контроля – допускается передавать на анализ единожды для всех исследований при старте хранения) и помещали в отдельные стерильные стеклянные флаконы: часть флаконов на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С (входной контроль), остальные устанавливали в термостат и инкубировали при  $25 \pm 2$  °С в течение 6 месяцев, периодически отбирая контрольные точки согласно плану. При отборе контрольных точек и после завершения хранения флаконы убирали из термостата и передавали на анализ.

#### 13. Определение чистоты образцов методом эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Э ВЭЖХ).

Колонка Tosoh TSK-Gel G3000SWXL 7.8 mm ID × 30 cm, 5 мкм.

Предколонка: TSK-Gel Guard SW<sub>XL</sub>, 6,0 мм ID × 4,0 см, 7 мкм, 300Å.

Температура колонки: 25°С.

Скорость потока подвижной фазы: 0,5 мл/мин.

Объем вкола: 25 мкл.

Концентрация образца: 0,5 мг/мл.

Длина волны детектора: 214 и 360 нм.

Продолжительность элюирования: 30 мин.

Подвижная фаза: Динатрия гидрофосфат б/в 14,196 мг/мл.

Натрия хлорид 11,688 мг/мл.

pH подвижной фазы довели до 6,9 ортофосфорной кислотой.

14. Оценка профиля заряженных форм в капилляре на приборе Caliper LabChip GX II

Анализ проводили в соответствии с инструкцией к набору NT Protein charge variant kit. Испытуемые образцы довели до концентрации белка 1 мг/мл с помощью разведения или концентрирования в центрифужных фильтрах Amicon Ultra 10 кДа на 0,5 мл (Millipore) (в зависимости от исходной концентрации образцов). Содержание белка контролировали методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 280 нм.

В каждый полученный образец добавляли по 2 мкл раствора карбоксипептидазы и инкубировали в течение 2 часов при температуре  $37 \pm 2$  °С. По истечении указанного времени образцы диализовали против воды в центрифужных пробирках Amicon Ultra и концентрировали до 2 мг/мл.

В 96-луночный планшет вносили установленные инструкцией количества раствора Labelling Buffer, раствора Dye Mixture и 25 мкл испытуемого образца, планшет ставили в темное место на 10 минут, затем в каждую лунку добавляли по 60 мкл воды и перемешивали.

Планшет с растворами центрифугировали с использованием планшетного ротора на центрифуге и устанавливали в прибор Caliper LabChip GX II. Для проведения анализа использовали специальный чип, который заполняют буферным раствором Running Buffer с pH, установленный в соответствии с инструкцией. Обработку результатов проводили с помощью ПО LabChip GX.

15. Определение профиля заряженных форм методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ИО ВЭЖХ).

Колонка: ProPac WCX-10, 4×250 мм, размер частиц 10 мкм

Предколонка: ProPac WCX-10G, 4×50 мм, размер частиц 10 мкм

Элюент А: Раствор 28,8 мМ натрия дигидрофосфата, pH=6,5

Элюент В: Раствор 28,8 мМ натрия дигидрофосфата, 250 мМ натрия хлорида, pH=6,5

Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Температура колонки: 30 °С

Температура автосэмплера: 4 °С

Детектор: УФ, 280 нм, ширина окна пропускания (bandwidth) 16 нм

Референсная длина волны: 360 нм, ширина окна пропускания (bandwidth) 100 нм

Объем пробы: 40 мкл, режим Needle wash

Время хроматографирования: 60 мин.

Исследуемый образец разводили до концентрации 1,0 мг/мл и проводили обработку карбоксипептидазой В в соотношении 100:2,8 полученный раствор перемешивают и инкубируют в течение 2 часов при температуре  $37 \pm 2$  °С.

Режим элюирования:

№ п/п	Время, мин	Элюент А, %	Элюент В, %	Режим элюирования
1	0 – 3	91	9	Изократический
2	3 – 44	91 → 70	9 → 30	Линейный градиент
3	44 – 45	70 → 0	30 → 100	Линейный градиент
4	45 – 51	0	100	Изократический
5	51 – 52	0 → 91	100 → 9	Линейный градиент
6	52 – 60	91	9	Изократический

16. Определение чистоты и родственных примесей методом капиллярного гель-электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия (КЭФ ред. и неред.).

Образец разводили до концентрации 4,0 мг/мл. 25 мкл полученного раствора помещали в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 70 мкл буфера для приготовления образцов SDS-MW Sample Buffer, 2 мкл внутреннего стандарта с молекулярной массой 10 кДа, 5 мкл 0,5М раствора йодацетамида (КЭФ неред.) или 5 мкл 2-меркаптоэтанол (КЭФ ред.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 с, центрифугировали в течение 5 с при скорости 2800 об/мин и помещали в твердотельный термостат при 65°С на 4 мин (КЭФ. неред.) или при 70°С на 10 мин (КЭФ. ред.). Раствор охлаждали до комнатной температуры.

В программном обеспечении 32Karat Software использовали методику анализа SDS MW Separation – PA 800 plus.met.

Условия проведения капиллярного гель-электрофореза:

Капилляр: 50 мкм × 30,2 см

Эффективная длина капилляра: 20,0 см

Полярность: обратная, вход слева (-), выход справа (+)

Температура капилляра: 25°С

Время анализа и напряжения разделения: 35 мин, 15 кВ

Длина волны детектирования: 220 нм.

17. Определение чистоты образцов на приборе Caliper Labchip GXII в нередуцирующих условиях.

Приготовление анализируемых образцов.

Для приготовления восстанавливающего раствора использовали 700 мкл NT Protein Express Sample Buffer. В буфер вносили алкилирующий агент – 24,5 мкл 1М йодацетамида (IAM).

В микропробирку вносили 35 мкл восстанавливающего буфера. Образцы разводили до концентрации 2 мг/мл. Вносили в пробирку по 5 мкл образца. Денатурировали образцы при 100°С в течение 5 минут. Перемешивали пробирки на вортексе, после чего добавляли 70 мкл воды

и перемешивали на вортексе. Переносили по 44 мкл каждого образца в лунки 96-луночного планшета.

Рабочие растворы и подготовку чипа проводили в соответствии с методикой от производителя с использованием набора HT Protein Express Reagent Kit. Запуск анализа является стандартной операцией. Метод анализа: HT Protein Express 200.

18. Определение кислотно-щелочного профиля образцов методом капиллярного зонального электрофореза

Испытуемый образец объемом 50 – 100 мкл помещали в центрифужный ультрафильтр типа Amicon Ultra (0,5 мл, 10 кДа, UFC501096, Millipore Ltd.), добавляли по 400 мкл воды очищенной и проводили ультрафильтрацию с помощью центрифуги в течение 10 мин при 10000 об/мин при температуре 10 °С. Процедуру ультрафильтрации проводили 3 раза, добавляя каждый раз по 400 – 450 мкл воды к остатку в центрифужных ультрафильтрах. После ультрафильтрации остатки переносили в микропробирку вместимостью 0,5 мл.

Определяли содержание белка в полученном растворе методом спектрофотометрии.

Открывали программное обеспечение 32Karat Software, выбирали инструмент с UV- или PDA- детектором. Для UV-детектора выбирали фильтр с длиной волны 214 нм.

Условия проведения анализа:

Напряжение при разделении:	30 кВ
Полярность:	прямая (вход слева (+), выход справа (-))
Температура капилляра в картридже:	25 °С
Температура в лотке с образцами:	10 °С
Длина волны детектирования:	214 нм
Скорость передачи данных:	4 Гц
Время анализа:	15 мин

Готовили к работе капилляр кварцевый с внутренним диаметром 50 мкм, длиной 30,2 см (эффективная длина – 20 см). Устанавливали капилляр в картридж с апертурой 200 × 100 мкм. В пластиковые виалы объемом 1,5 мл вносили растворы:

- 1,5 мл 0,1М раствор HCl;
- 1,5 мл буфер для разделения;
- 1,5 мл вода очищенная;
- 1,0 мл вода очищенная для слива.

В программном обеспечении 32Karat Software выбирали методику анализа «CZE Conditioning – PA 800 plus ABP.met».

19. Измерение вязкости образцов методом вискозиметрии

Испытуемый образец отбирали пипеткой для измерения вязкости microVISC Pipettes в объеме 350 – 400 мкл. Пипетку помещали в вискозиметр RheoSence microVISC. Измерение вязкости производили с

использованием термостата для вискозиметра, в автоматическом режиме (AUTO) при температуре 25,0 °С.

#### 20. Измерение pH.

Испытуемый образец отбирали в микропробирку в объеме 200–300 мкл и проводили измерение pH на приборе Mettler Toledo SevenEasy с электродом Mettler Toledo InLabUltraMicro.

#### 21. Определение стабильности при окислении.

Исследуемые образцы разделяли на две аликвоты по 150 мкл и помещали в отдельные стеклянные виалы: по одной виале на каждый состав откладывали в холодильник на хранение при  $5 \pm 3$  °С, к остальным образцам добавляли пероксид водорода из расчета конечной концентрации водорода пероксида в образцах 0,1%, выдерживали в течение 4 часов при температуре  $(5 \pm 3)$  °С. Окисление останавливали добавлением эквивалентного количества L-метионина.

#### 22. Обработка результатов.

Абсолютное изменение показателей качества в ходе стрессов рассчитывали по формуле:

$$\Delta = (\text{значение после стресса} - \text{значение до стресса})$$

Абсолютное изменение профиля заряженных форм рассчитывали по формуле (abs):

$$\Delta = |\text{содержание кисл. фракций до стресса} - \text{содержание кисл. фракций после стресса}| \\ + |\text{содержание щел. фракций до стресса} \\ - \text{содержание щел. фракций после стресса}| \\ + |\text{содержание доминир. фракции до стресса} \\ - \text{содержание доминир. фракции после стресса}|$$

#### 23. Приготовление инфузионных растворов.

Растворы готовили путем разбавления исследуемых составов 0,9% раствором NaCl до концентрации белка 0,5 мг/мл.

#### Примеры

Примеры, описанные ниже, приведены для анти-TRBV9 антитела, включающего вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий:

- (a) HCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1,
- (b) HCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и
- (c) HCDR3 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6;

1) вариабельный домен легкой цепи, содержащий:

- (a) LCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7,
- (b) LCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8 и
- (c) LCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9.

В частности, примеры, описанные ниже, приведены для анти-TRBV9 антитела, включающего вариабельный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 14 и вариабельный

домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 17.

В частности, примеры, описанные ниже, приведены для анти-TRBV9 антитела, включающего тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 22 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 25 (кандидат 42 или антитело 42).

#### **Пример 1. Выбор природы буферной системы**

В настоящем исследовании в качестве буферных агентов выбраны пригодные для фармацевтического применения вспомогательные вещества, применимые в составах лекарственных препаратов на основе терапевтических белков. В качестве основы фармацевтической композиции выбраны 4 типовые буферные системы, пригодные для парентерального введения: ацетатная, цитратная, гистидиновая и фосфатная. pH и концентрация растворов приведены к значениям 5.5 и 20 мМ соответственно для эффективного сравнения стабилизирующих свойств буферных растворов различной природы.

Для оценки пригодности буферных систем было проведено исследование влияния природы буферного раствора на коллоидную и конформационную стабильность белка. Для оценки влияния определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, способность к концентрированию, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия.

Составы исследуемых буферных растворов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Исследуемые составы.

<b>№</b>	<b>Обозначение</b>	<b>Состав</b>
1	20 mM Acet pH 5.5	anti-TRBV9 Натрия ацетат тригидрат Уксусная кислота ледяная Вода для инъекций
2	20 mM Cit pH 5.5	anti-TRBV9 Натрия цитрат дигидрат Лимонная кислота безводная Вода для инъекций
3	20 mM His pH 5.5	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат Вода для инъекций
4	20 mM PB pH 5.5	anti-TRBV9 Натрия дигидрофосфат дигидрат Динатрия гидрофосфат дигидрат Вода для инъекций

\* максимальная концентрация белка лимитирована прямым концентрированием и указана в таблице 2.

Исследование показателей прогнозирования стабильности.

Параметр диффузионного взаимодействия ( $k_D$ ) отражает зависимость коэффициента диффузии образца от концентрации молекул. Если при увеличении концентрации коэффициент диффузии снижается ( $k_D < 0$ ), то полидисперсность данного раствора увеличивается и в нем образуются более крупные частицы. Такие образцы обладают низкой растворимостью и склонны к агрегации, а их составы не рекомендуются для использования.

Температура агрегации и плавления позволяет оценить склонность белка к агрегации. Наиболее стабильны те образцы, в которых агрегация частиц начинается при большей температуре и где при нагревании образуются менее крупные частицы.

Результаты исследования температуры агрегации методом 3, температуры плавления методом 4, параметра диффузионного взаимодействия методом 6 и вязкости методом 19 представлены в таблице 2.



**Таблица 2.** Результаты исследования стабильности и прямого концентрирования anti-TRBV9 в различных составах.

№	Исследуемый состав, мг/мл		DSF	DLS		Прямое концентрирование							
	Белок	Обозначение состава	Tm, °C	Tag, °C	kd	C нач, мг/мл	V нач, мл	C кон., мг/мл	V кон., мл	Выход, %	Скон./Снач.	C η, мг/мл*	η, сР
1	5**	Acet	65.20	63.02	6.03E-03	1	1000	186	130	24.18	186	160	10.30
2	5**	PB	65.30	63.62	-1.00E-03	1	1000	187	100	18.70	187	160	17.15
3	5**	His	63.50	63.03	7.12E-03	1	1000	212	85	18.02	212	160	11.57
4	5**	Cit	64.70	58.96	-8.27E-03	1	1000	165	138	22.77	165	160	16.89

\* Концентрация образца, у которого определяли вязкость.

\*\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Определение термической стабильности.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 17, профиль заряженных форм в Labchip методом 14, гидродинамический радиус методом 5. Абсолютное изменение профиля заряженных форм рассчитано методом 22. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при термострессе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм	Э ВЭЖХ				Labchip неред.		Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава		Агрегаты, %		Мономер, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
				IC	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC			Δ TS50 96H		
1	5	Acet	5.4	0.760	0.600	98.420	-1.108	93.0	n/a	6.7	63.1	30.3	15.9	-14.4	-1.5	31.8
2	5	PB	5.8	0.753	0.869	98.439	-1.613	93.3	-0.8	6.4	62.2	31.4	15.7	-14.8	-0.9	31.4
3	5	His	5.4	0.688	0.937	98.535	-1.687	92.5	-1.9	6.8	61.7	31.6	26.9	-18.8	-8.1	53.7
4	5	Cit	7.5	0.740	1.016	98.477	-1.628	93.1	-6.0	6.4	62.5	31.1	11.9	-13.4	1.5	26.9

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Составы на основе ацетатного буфера показали отличные стабилизирующие свойства по конформационной стабильности (высокая температура плавления), коллоидной стабильности (высокая температура агрегации по DLS, значение  $k_D > 0$ , высокое значение концентрации белка после прямого концентрирования, низкое значение вязкости раствора с концентрацией белка 160 мг/мл, низкое содержание агрегатов после термостресса при контроле Э ВЭЖХ), химической стабильности (удовлетворительные значения по изменению профиля изоформ после термостресса).

Составы на основе гистидинового буфера продемонстрировали отличные показатели коллоидной стабильности: значение  $k_D > 0$ , высокое значение полученной концентрации при прямом концентрировании, низкое значение вязкости раствора с концентрацией белка 160 мг/мл.

### Пример 2. Выбор pH и концентрации буферного раствора

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбраны 2 типовые буферные системы, пригодные для парентерального введения: ацетатная и гистидиновая. Исследование проводили в формате полного двухфакторного эксперимента с двумя уровнями и центральной точкой. В качестве количественных факторов исследовали уровень pH (от 5.0 до 6.0 для ацетатного буферного раствора и от 5.5 до 6.5 для гистидинового буферного раствора) и концентрацию буферных агентов (от 5 до 50 мМ).

Для оценки пригодности буферных систем было проведено исследование влияния природы буферного раствора на коллоидную и конформационную стабильность белка. В качестве отклика определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия, способность к концентрированию. Исследуемые составы представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Исследуемые составы.

№	pH	Концентрация, мМ	Обозначение	Состав
<b>Ацетатный буферный раствор</b>				
1	6.0	5	pH max, C min	Anti-TRBV9 1.5 – 30 мг/мл Натрия ацетат 0.644 мг/мл тригидрат Уксусная кислота до pH 6.0 ледяная Вода для инъекций до 1 мл
2	6.0	50	pH max, C max	Anti-TRBV9 1.5 – 30 мг/мл Натрия ацетат 6.443 мг/мл тригидрат Уксусная кислота до pH 6.0 ледяная Вода для инъекций до 1 мл
3	5.0	50	pH min, C max	Anti-TRBV9 1.5 – 30 мг/мл Натрия ацетат 4.355 мг/мл тригидрат Уксусная кислота до pH 5.0

№	pH	Концентрация, мМ	Обозначение	Состав
				ледяная Вода для инъекций до 1 мл
4	5.0	5	pH min, C min	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл Натрия ацетат 0.436 мг/мл тригидрат Уксусная кислота до pH 5.0 ледяная Вода для инъекций до 1 мл
5, 5'*	5.5	27.5	C mid, pH mid	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл Натрия ацетат 2.889 мг/мл тригидрат Уксусная кислота до pH 5.5 ледяная Вода для инъекций до 1 мл
<b>Гистидиновый буферный раствор</b>				
6	6.5	5	pH max, C min	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл L-гистидин 0.58 мг/мл L-гистидина г/х 0.27 мг/мл Моногидрат Вода для инъекций до 1 мл
7	6.5	50	pH max, C max	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл L-гистидин 5.8 мг/мл L-гистидина г/х 2.7 мг/мл моногидрат Вода для инъекций до 1 мл
8	5.5	50	pH min, C max	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл L-гистидин 2.3 мг/мл L-гистидина г/х 7.4 мг/мл моногидрат Вода для инъекций до 1 мл
9	5.5	5	pH min, C min	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл L-гистидин 0.23 мг/мл L-гистидина г/х 0.74 мг/мл моногидрат Вода для инъекций до 1 мл
10, 10'*	6.0	27.5	pH mid, C mid	Anti-TRBV9 1.5 - 30 мг/мл L-гистидин 2.25 мг/мл L-гистидина г/х 2.25 мг/мл моногидрат Вода для инъекций до 1 мл

\*- для данного состава проводили по 2 повторности

Исследование показателей прогнозирования стабильности.

Результаты исследования температуры агрегации методом 3, температуры плавления методом 4, параметра диффузионного взаимодействия методом 6 и способности к концентрированию методом 1 представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Результаты исследования стабильности и прямого концентрирования anti-TRBV9 в различных составах.

№	Исследуемый состав, мг/мл		T <sub>m</sub> , °C	T <sub>ag</sub> , °C	kd	Прямое концентрирование
	Белок	Обозначение состава				С кон., мг/мл
1	5*	Acet, 6.0, 5mM	65.4	64.32	3.82E-02	36.8
2	5*	Acet, 6.0, 50mM	65	62.28	-2.45E-03	37.4
3	5*	Acet, 5.0, 50mM	63.3	62.21	7.13E-03	38.18
4	5*	Acet, 5.0, 5mM	65.5	67.15	7.75E-02	40.42
5	5*	Acet, 5.5, 27.5mM	65	63.99	2.92E-03	38.17
5'	5*	Acet, 5.5, 27.5mM	65	n/a	n/a	38.17
6	5*	His, 6.5, 5mM	65.2	66.04	6.12E-02	41.4
7	5*	His, 6.5, 50mM	65.4	63.57	-3.66E-04	37.3
8	5*	His, 5.5, 50mM	62.1	61.7	7.00E-03	32.7
9	5*	His, 5.5, 5mM	64.1	66.73	5.84E-02	34.54
10	5*	His, 6.0, 27.5mM	65.2	62.81	7.37E-03	35.4
10'	5*	His, 6.0, 27.5mM	65.2	n/a	n/a	35.4

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.  
Составы 5' и 10' – повторы составов 5 и 10 соответственно.

#### Определение термической стабильности.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 17, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм, рассчитано методом 22. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты исследования стабильности anti-TRBV9, в различных составах при термострессе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip перед.		Labchip кислотно-щелочной профиль, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
			IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H							
1	5*	Acet, 6.0, 5mM	4.6	0	0.74	0.67	98.08	-1.46	94.6	-2.3	7.95	66.46	25.6	16.3	-16.8	0.5	33.6
2	5*	Acet, 6.0, 50mM	5.6	0.7	0.76	1.5	98.12	-2.52	94.5	-2.3	8.44	66.65	24.92	13.8	-15.1	1.3	30.3
3	5*	Acet, 5.0, 50mM	5.4	0.5	0.68	2.41	98.15	-3.74	94.1	-1.2	9.3	65.7	25.01	30.5	-24.3	-6.2	61
4	5*	Acet, 5.0, 5mM	3.9	-0.3	0.69	0.08	98.2	-1.07	93.9	-3.4	9.28	66.06	24.68	27.7	-23.0	-4.7	55.3
5	5*	Acet, 5.5, 27.5mM	5.5	0.2	0.74	1.35	98.16	-2.27	91.2	-1.1	8.99	66.62	24.4	20.5	-18.9	-1.6	41.1
5'	5*	Acet, 5.5, 27.5mM	5.5	0.2	0.76	1.33	98.13	-2.22	90.9	-1	8.91	66.88	24.22	20.7	-19.4	-1.3	41.4
6	5*	His, 6.5, 5mM	3.8	-0.3	0.81	0.21	98.21	-0.97	91	-0.1	8.12	66.84	25.04	12.0	-14.4	2.4	28.8
7	5*	His, 6.5, 50mM	5.5	0.4	0.71	0.83	98.13	-1.82	90.8	-0.9	8.08	67.55	24.37	12.9	-15.2	2.4	30.5
8	5*	His, 5.5, 50mM	5.5	0.8	0.65	2.27	98.24	-3.33	89	-0.1	9.19	66.59	24.22	33.8	-25.6	-8.2	67.7
9	5*	His, 5.5, 5mM	4.3	-0.2	0.7	0.05	98.24	-0.85	91	-0.5	8.72	66.58	24.71	29.4	-23.1	-6.3	58.7
10	5*	His, 6.0, 27.5mM	5.5	0	0.72	0.71	98.16	-1.51	90.8	2.1	8.33	66.83	24.86	19.8	-17.9	-2.0	39.6
10'	5*	His, 6.0, 27.5mM	5.5	0.1	0.73	0.69	98.13	-1.43	92.7	0.3	8.31	67.37	24.32	19.3	-18.8	-0.6	38.6

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Составы 5' и 10' – повторы составов 5 и 10 соответственно.

Фармацевтические композиции на основе ацетатного буфера показали отличную конформационную стабильность, высокую температуру плавления. Также для данных составов характерны: высокие температура агрегации и значение  $k_D$ , незначительное увеличение примесей (при контроле Э ВЭЖХ и LabChip) и отсутствие изменения гидродинамического радиуса при термострессировании. Также для данных составов выявлены способность к стабилизации профиля заряженных форм.

Составы на основе гистидинового буфера продемонстрировали отличную конформационную стабильность: в данном буфере исследуемый белок имеет высокую температуру плавления, коллоидную стабильность: высокие температура агрегации и значение  $k_D$ , что говорит о его повышенной стабильности и меньшей склонности к агрегации при проведении концентрирования и диафильтрации. Данные составы показали высокие значения концентрации при прямом концентрировании и по результатам контроля наблюдается незначительное изменение качества белка при термострессировании (при контроле Э ВЭЖХ и Labchip в нередуцирующих условиях). Также данные составы демонстрируют отличную стабилизацию кислотно-щелочного профиля.

### **Пример 3. Выбор осмотического агента**

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбрана гистидиновая буферная система. В качестве осмотических агентов исследовали пригодные для парентерального введения вспомогательные вещества. Количество осмотических агентов, обеспечивающее близкую осмолярность к физиологическим средам организма, рассчитывали по формуле:

$$C_{осм} = \frac{m}{M} \cdot n \cdot 1000$$

где  $C_{осм}$  – осмолярность раствора, миллиосмоль на литр (мОсм/л);

$m$  – содержание вещества в растворе, г/л;

$M$  – молярная масса вещества, г;

$n$  – суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации ( $n = 1$  для недиссоциирующих веществ;  $n = 2, 3$  для веществ, образующих при растворении соответствующее количество ионов).

Для оценки пригодности буферных систем было проведено исследование влияния природы буферного раствора на коллоидную и конформационную стабильность белка. В качестве отклика определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия, кислого гидролиза и шейкирования, а также была оценена способность к концентрированию. Исследуемые составы представлены в таблице 7.

**Таблица 7.** Исследуемые составы.

№	Обозначение	Состав	Теоретическая Osm осмотического агента, мОсм/л	
1	Hist	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х моногидрат Вода для инъекций	1.5 – 90* мГ/мл 0.517 мГ/мл 0.35 мГ/мл до 1 мл	13
2	Tre	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х моногидрат Трегалозы дигидрат Вода для инъекций	1.5 – 50* мГ/мл 0.517 мГ/мл 350 мГ/мл 100 мГ/мл до 1 мл	264
3	Sorb	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х моногидрат Сорбитол Вода для инъекций	1.5 – 90* мГ/мл 0.517 мГ/мл 0.35 мГ/мл 50 мГ/мл до 1 мл	274
4	Prol	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х Моногидрат L-пролин Вода для инъекций	1.5 – 90* мГ/мл 0.517 мГ/мл 0.35 мГ/мл 27 мГ/мл до 1 мл	253
5	NaCl 9.0	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х Моногидрат Натрия хлорид Вода для инъекций	1.5 – 90* мГ/мл 0.517 мГ/мл 0.35 мГ/мл 9.0 мГ/мл до 1 мл	308
6	NaCl 4.5	Anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина г/х моногидрат Натрия хлорид Вода для инъекций	1.5 – 90* мГ/мл 0.517 мГ/мл 0.35 мГ/мл 4.5 мГ/мл до 1 мл	154

\* максимальная концентрация белка лимитирована прямым концентрированием.

Исследование показателей прогнозирования стабильности. Результаты исследования температуры агрегации методом 3, температуры плавления методом 4, параметра диффузионного взаимодействия методом 6 и способности к концентрированию методом 1 представлены в таблице 8.

**Таблица 8.** Результаты исследования стабильности и прямого концентрирования anti-TRBV9 в различных составах.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Tm, °C	Tag, °C	kd	Прямое концентрирование					
	Белок	Обозначение состава				С нач, мг/мл	V нач, мл	С кон., мг/мл	V кон., мл	Выход, %	Скон./Сн ач.
1	5*	Hist	66.3	64.33	3.07E-02	37.2	600	90.7	187	76	2.4
2	5*	Tre	67.8	67.01	5.12E-02	16.9	600	57.6	172	97	3.4
3	5*	Sorb	66.9	64.87	3.87E-02	32.4	600	91.8	170	80	2.8
4	5*	Prol	66.4	64.5	4.09E-02	39.4	600	91.4	170	66	2.3
5	5*	NaCl 9.0	64.4	58.8	-3.86E-03	24.1	600	90.7	129	81	3.8
6	5*	NaCl 4.5	64.6	60.69	-4.73E-03	28.4	600	83.0	145	71	2.9

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

#### Определение термической стабильности.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистоты методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 17, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при термострессе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip перед.		Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
			IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC			Δ TS50 96H			
1	5*	Hist	3.3	0.9	0.92	0.31	98.12	1	93.1	1.9	7.63	61.62	30.75	9.83	-12.17	2.35	24.35
2	5*	Tre	5.6	-0.8	0.79	0.35	98.34	-1.07	93.1	0.3	7.2	62.97	29.83	9.81	-14.64	4.83	29.28
3	5*	Sorb	3.6	0.9	0.83	0.29	98.17	-1.1	91	2.1	8.12	63.99	27.89	9.07	-15.53	6.46	31.06
4	5*	Prol	3.5	3.6	0.76	0.28	98.23	1.02	91.1	2	7.84	64.56	27.60	9.63	-9.47	-0.16	19.26
5	5*	NaCl 9.0	5.7	1.6	0.84	1.71	98.08	-2.37	93.7	-0.7	9.42	65.88	24.70	9.32	-10.67	1.35	21.34
6	5*	NaCl 4.5	5.7	1.6	0.86	1.46	98.05	-2.17	93.8	-0.7	8.66	65.54	25.81	6.65	-8.89	2.23	17.77

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.



Определение стабильности при кислотном гидролизе.

Оценка стабильности при кислотном гидролизе выполнена методом 10. До и после гидролиза определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 17, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при кислотном гидролизе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip перед.		Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. Acid 3.0 24H
			IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H							
1	5*	5mM His, pH=6.3	3.3	32.2	0.92	0.1	98.12	-0.19	93.1	1.0	7.63	61.6 2	30.7 5	- 1.13	2.92	-1.78	5.83
2	5*	Tre	5.6	12.8	0.79	1.65	98.34	-1.97	93.1	-0.1	7.2	62.9 7	29.8 3	0.22	0.64	-0.86	1.72
3	5*	Sorb	3.6	16.9	0.83	3.36	98.17	-3.81	91	2.4	8.12	63.9 9	27.8 9	0.53	-0.4	-0.13	1.06
4	5*	Prol	3.5	25.2	0.76	1.21	98.23	-1.4	91.1	2.1	7.84	64.5 6	27.6 0	1.57	-0.4	-1.16	3.13
5	5*	NaCl 9.0	5.7	238.8	0.84	n/a	98.08	n/a	93.7	n/a	9.42	65.8 8	24.7 0	n/a			n/a
6	5*	NaCl 4.5	5.7	4.9	0.86	24.96	98.05	-25.56	93.8	-0.5	8.66	65.5 4	25.8 1	18.1 7	- 14.88	-3.31	36.36

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Определение стабильности при шейкировании.

Оценка стабильности при шейкировании выполнена методом 8. До и после шейкирования определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 17, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 11.

**Таблица 11.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при шейкировании.

№	Исследуемый состав, мг/мл		DLS		Э ВЭЖХ				Labchip перед.		Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава	Z-average, нм		Агрегаты, %		Мономер, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. SH800 96H
			IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC			Δ SH800 96H			
1	5*	Hist	3.3	0.4	0.92	-0.03	98.12	0.1	93.1	-0.3	7.63	61.62	30.75	0.01	-0.16	0.14	0.31
2	5*	Tre	5.6	12.7	0.79	-0.08	98.34	0.07	93.1	-2.7	7.2	62.97	29.83	-0.40	0.79	-0.38	1.57
3	5*	Sorb	3.6	1.3	0.83	-0.03	98.17	0.02	91	1.3	8.12	63.99	27.89	-0.35	-0.08	0.43	0.86
4	5*	Prol	3.5	0.5	0.76	-0.02	98.23	0.05	91.1	0	7.84	64.56	27.60	-0.21	1.51	-1.30	3.02
5	5*	NaCl 9.0	5.7	-0.3	0.84	0.02	98.08	0.02	93.7	-2	9.42	65.88	24.70	-0.43	-0.56	1.00	1.99
6	5*	NaCl 4.5	5.7	-0.2	0.86	-0.01	98.05	0.07	93.8	0.7	8.66	65.54	25.81	-0.70	1.41	-0.72	2.83

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Данные составы продемонстрировали высокую температуру плавления, температуру агрегации, а также приемлемое значение  $k_D$ . Данные составы показали высокое значение концентрации при прямом концентрировании и по результатам контроля наблюдается незначительное изменение качества белка при термострессировании и шейкировании (при контроле Э ВЭЖХ). Также данные составы демонстрируют незначительное значение абсолютного изменения кислотно-щелочного профиля при шейкировании и при кислотном гидролизе.

#### **Пример 4. Выбор осмотического агента при добавлении стабилизаторов**

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбрана гистидиновая буферная система. В качестве стабилизаторов исследовали пригодные для парентерального введения вспомогательные вещества, перечисленные в таблице 12.

Для обеспечения физиологичной осмоляльности композиций содержание осмотических агентов было снижено с учетом вклада стабилизаторов в осмоляльность растворов.

В рамках исследования была проведена оценка влияния полученных составов на коллоидную и конформационную стабильность белка. В качестве отклика определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия, шейкирования, кислотного гидролиза, нескольких циклов замораживания и размораживания.

Таблица 12. Исследуемые составы в 5 мМ гистидиновом буферном растворе с pH 6.3.

№	Обозначение	Состав							Общая теор. Osm, мОсм/кг	Влияние стабилизатора
		Белок, мг/мл	Осмолитик			Стабилизатор				
			Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг	Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг		
1	Sorb Arg 100 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	27	148	L-аргинина гидрохлорид	21.07	174	322	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Способствует снижению вязкости. Проявляет осмотические свойства.
2	Sorb Meth 10 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	50	274	L-метионин	1.49	10	284	Антиоксидантный эффект.
2'	Sorb Meth 10 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	50	274	L-метионин	1.49	10	284	Антиоксидантный эффект.
3	Sorb Meth 30 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	50	274	L-метионин	4.48	30	304	Антиоксидантный эффект.
3'	Sorb Meth 30 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	50	274	L-метионин	4.48	30	304	Антиоксидантный эффект.
4	Sorb Gly 100 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	36.1	198	L-глицин	7.51	98	296	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Проявляет осмотические свойства.
4'	Sorb Gly 100 мМ	1.5 - *	D-сорбитол	36.1	198	L-глицин	7.51	98	296	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Проявляет осмотические свойства.
5	Sorb PS80	1.5 - *	D-сорбитол	50	274	Полоксамер 188	0.50	-	274	Неионогенное ПАВ. Предотвращает агрегацию протеинов при лиофильной сушке, замораживании-

№	Обозначение	Состав							Общая теор. Osm, мОсм/кг	Влияние стабилизатора
		Белок, мг/мл	Осмолитик			Стабилизатор				
			Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг	Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг		
										оттаивании. Подавляет образование агрегатов на границе фаз при перемешивании и встряхивании.
6	Prol Gly 100 mM	1.5 - *	L-пролин	21	182	L-глицин	7.51	98	280	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Проявляет осмотические свойства.
6'	Prol Gly 100 mM	1.5 - *	L-пролин	21	182	L-глицин	7.51	98	280	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Проявляет осмотические свойства.
7	Prol Meth 10 mM	1.5 - *	L-пролин	27	235	L-метионин	1.49	10	245	Антиоксидантный эффект.
8	Prol 30	1.5 - *	L-пролин	30	260	-	-	-	260	-
9	Prol 27	1.5 - *	L-пролин	27	235	-	-	-	235	-
10	Prol Meth 10 mM	1.5 - *	L-пролин	30	260	L-метионин	1.49	10	270	Антиоксидантный эффект.
11	Prol Arg 100 mM	1.5 - *	L-пролин	13	113	L-аргинина гидрохлорид	21.07	174	287	Увеличивает термическую стабильность белков, растворимость. Способствует снижению вязкости. Проявляет осмотические свойства.
12	Prol PS80	1.5 - *	L-пролин	30	260	Полисорбат 80	0.55	-	260	Неионогенное ПАВ. Предотвращает агрегацию

№	Обозначение	Состав							Общая теор. Osm, мОсм/кг	Влияние стабилизатора
		Белок, мг/мл	Осмолитик			Стабилизатор				
			Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг	Тип	С, мг/мл	Теор. Osm, мОсм/кг		
13	Prol Koll	1.5 - *	L-пролин	30	260	Полоксамер 188	0.55	-	260	протеинов при лиофильной сушке, замораживании-оттаивании. Подавляет образование агрегатов на границе фаз при перемешивании и встряхивании.
14	Prol PPG	1.5 - *	L-пролин	30	260	Полипропиленгликоль	0.55	-	260	Двухатомный спирт, полимер пропиленгликоля. Применяется как гигроскопический агент, несущий элемент и растворитель.

\* максимальная концентрация белка лимитирована прямым концентрированием.

Составы 2', 3', 4' и 6' являются повторами составов 2, 3, 4 и 6 соответственно.

Исследование показателей прогнозирования стабильности.

Оценка точки плавления выполнена методом 4, точки агрегации – методом 3. Оценка диффузионного параметра взаимодействия выполнена методом 6. Концентрирование образцов производили по методу 1. Вязкость измеряли по методу 19. Результаты представлены в таблице 13.

**Таблица 13.** Результаты исследования стабильности и прямого концентрирования anti-TRBV9, в различных составах.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Tm, °C	Tag, °C	kd	Прямое концентрирование							
	Белок	Обозначение состава				С нач, мг/мл	V нач, мкл	С кон., мг/мл	V кон., мл	Выход, %	Скон./Снач.	С η, мг/мл*	η
1	5**	Sorb Arg 100 mM	64.9	61.04	-3.44E-03	21	2100	58	150	70	2.8	n/a	n/a

№	Исследуемый состав, мг/мл		T <sub>m</sub> , °C	T <sub>ag</sub> , °C	k <sub>d</sub>	Прямое концентрирование							
	Белок	Обозначение состава				С нач, мг/мл	V нач, мкл	С кон., мг/мл	V кон., мл	Выход, %	Скон./Снач.	С η, мг/мл*	η
2	5**	Sorb Meth 10 mM	67.1	64.82	5.36E-02	31	1430	61	168	56	2	n/a	n/a
2'	5**	Sorb Meth 10 mM	n/a	66	n/a	29	1732	100	400	80	3.4	100	2.33
3	5**	Sorb Meth 30 mM	67	64.44	6.42E-02	33	1400	68	195	68	2.1	n/a	n/a
3'	5**	Sorb Meth 30 mM	n/a	66.3	n/a	29	1719	103	400	83	3.6	103	6.20
4	5**	Sorb Gly 100 mM	67.1	65.8	3.09E-02	27	1500	86	170	90	3.2	n/a	n/a
4'	5**	Sorb Gly 100 mM	n/a	66.54	n/a	26	1959	96	400	75	3.7	96	5.22
5	5**	Sorb PS80	66.8	65.91	2.65E-02	41	1200	80	213	70	2	n/a	n/a
6	5**	Prol Gly 100 mM	n/a	60.55	n/a	34	1478	119	400	95	3.5	119	6.31
6'	5**	Prol Gly 100 mM	n/a	65.8	8.97E-02	19	1200	73	275	111	3.8	73	2.33
7	5**	Prol Meth 10 mM	n/a	57.41	n/a	33	1539	94	350	65	2.8	94	5.56
8	5**	Prol 30	n/a	65.8	1.38E-01	21	2200	76	550	108	3.6	76	2.41
9	5**	Prol 27	n/a	65.4	1.17E-01	29	1200	85	368	111	2.9	85	2.89
10	5**	Prol Meth 10 mM	n/a	65.3	9.47E-02	34	1200	97	395	108	2.9	97	3.64
11	5**	Prol Arg 100 mM	n/a	61.9	-4.65E-03	29	1200	73	430	109	2.5	73	1.90

Составы 2', 3', 4' и 6' являются повторами составов 2, 3, 4 и 6 соответственно.

\* Концентрация образца, у которого определяли вязкость.

\*\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Определение термической стабильности.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Результаты исследования стабильности anti-TRBV9, в различных составах при термострессе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
			IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC			Δ TS50 96H			
1	5*	Sorb Arg 100 mM	6.1	-1.9	0.73	1.23	98.2	-1.91	9.49	62.70	27.81	5.54	-8.72	3.18	17.44
2	5*	Sorb Meth 10 mM	4.1	0.1	0.76	0.21	98.18	-0.94	9.64	61.54	28.82	6.29	-7.53	1.24	15.06
2'	5*	Sorb Meth 10 mM	4.3	0	0.85	0.22	97.2	-0.18	11.11	65.67	23.22	12.10	-16.11	4.01	32.22
3	5*	Sorb Meth 30 mM	4.3	0.7	0.74	0.24	98.17	-1	7.47	63.27	29.25	12.46	-15.12	2.67	30.25
3'	5*	Sorb Meth 30 mM	4.1	0.3	0.89	0.27	97.7	-0.99	10.86	65.22	23.92	12.21	-16.35	4.14	32.7
4	5*	Sorb Gly 100 m	3.7	0.3	0.83	0.16	97.95	-1.02	7.22	64.35	28.43	13.08	-13.42	0.34	26.84
4'	5*	Sorb Gly 100 mM	4.4	0.1	0.82	0.18	97.8	-0.98	11.06	65.71	23.23	11.80	-15.60	3.80	31.2
5	5*	Sorb PS80	3.8	0.4	0.95	0.27	97.85	-1.08	9.02	63.40	25.57	10.95	-16.06	7.12	34.13



№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава	IC	Δ TS50 96H	Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
					IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	·	·	·	·	
6	5*	Prol Gly 100 mM	3.9	0.8	0.89	0.32	97.7	-1.21	11.14	64.45	24.41	11.01	-12.95	1.94	25.9
6'	5*	Prol Gly 100 mM	4.3	0.1	0.67	-0.01	98.04	-0.8	13.56	63.22	23.23	10.61	-11.65	1.05	23.31
7	5*	Prol Meth 10 mM	4	0	0.89	0.23	97.8	-0.94	11.21	65.57	23.22	11.79	-13.41	1.62	26.82
8	5*	Prol 30	4.6	0.3	0.71	0.13	98.01	-0.69	11.92	64.99	23.10	12.57	-13.68	1.10	27.35
9	5*	Prol 27	4.6	0	0.68	0.11	98.09	-0.67	14.90	63.84	21.26	10.85	-11.73	0.88	23.46
10	5*	Prol Meth 10 mM	4.4	0.4	0.78	-0.16	98.18	-0.89	14.00	63.23	22.77	10.43	-11.48	1.05	22.96
11	5*	Prol Arg 100 mM	5.8	1	0.67	1.14	98.11	-1.74	14.06	63.70	22.25	9.12	-9.06	-0.07	18.25
12	5*	Prol PS80	n/a	n/a	0.66	0.34	97.97	-0.93	13.45	62.23	24.33	11.20	-11.88	0.68	23.76

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. TS50 96H
			IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC			Δ TS50 96H			
13	5*	Prol Koll	n/a	n/a	0.65	0.35	98.1	-1.03	13.67	62.81	23.53	10.82	-11.52	0.69	23.03
14	5*	Prol PPG	n/a	n/a	0.58	0.14	98.03	-0.78	14.00	62.82	23.19	10.99	-11.88	0.88	23.75

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Составы 2', 3', 4' и 6' являются повторами составов 2, 3, 4 и 6 соответственно.

Определение стабильности при кислотном гидролизе.

Оценка стабильности при кислотном гидролизе выполнена методом 10. До и после гидролиза определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 15.

**Таблица 15.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9, в различных составах при кислотном гидролизе.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. Acid 3.0 24H
			IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC			Δ Acid 3.0 24H			
1	5*	Sorb Arg 100 mM	6.1	8	0.73	1.974	98.2	-2.098	9.49	62.70	27.81	0.28	-0.85	0.57	1.7
2	5*	Sorb Meth 10 mM	4.1	9.2	0.76	0.007	98.18	-0.115	9.64	61.54	28.82	-1.07	0.34	0.73	2.14

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава	IC	Δ Acid 3.0 24H	Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. Acid 3.0 24H
					IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC			Δ Acid 3.0 24H			
2'	5*	Sorb Meth 10 mM	4.3	n/a	0.85	n/a	97.2	n/a	11.11	65.67	23.22	n/a	n/a	n/a	n/a
3	5*	Sorb Meth 30 mM	4.3	6.6	0.74	0.105	98.17	-0.195	7.47	63.27	29.25	1.00	0.91	-1.90	3.81
3'	5*	Sorb Meth 30 mM	4.1	n/a	0.89	n/a	97.7	n/a	10.86	65.22	23.92	n/a	n/a	n/a	n/a
4	5*	Sorb Gly 100 m	3.7	9.3	0.83	0.049	97.95	-0.091	7.22	64.35	28.43	2.39	0.48	-2.87	5.74
4'	5*	Sorb Gly 100 mM	4.4	n/a	0.82	n/a	97.8	n/a	11.06	65.71	23.23	n/a	n/a	n/a	n/a
5	5*	Sorb PS80	3.8	5.7	0.95	4.135	97.85	-4.551	9.02	63.40	25.57	0.79	-5.87	7.09	13.75
6	5*	Prol Gly 100 mM	3.9	n/a	0.89	n/a	97.7	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6'	5*	Prol Gly 100 mM	4.3	n/a	0.67	3.67	98.04	-3.88	13.56	63.22	23.23	3.33	-2.74	-0.59	2.48
7	5*	Prol Meth 10 mM	4	n/a	0.89	n/a	97.8	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8	5*	Prol 30	4.6	43	0.71	3.35	98.01	-3.55	11.92	64.99	23.10	-0.36	-1.33	1.69	4.84
9	5*	Prol 27	4.6	5.8	0.68	4.64	98.09	-4.87	14.90	63.84	21.26	0.89	-0.06	-0.84	2.99
10	5*	Prol Meth 10 mM	4.4	7.2	0.78	12.77	98.18	-13.4	14.00	63.23	22.77	-14.06	-63.70	-22.25	4.08
11	5*	Prol Arg 100 mM	5.8	55.6	0.67	n/a	98.11	n/a	14.06	63.70	22.25	0.51	-1.69	1.17	16.38
12	5*	Prol PS80	n/a	n/a	0.66	3.53	97.97	-3.65	13.45	62.23	24.33	2.00	-2.93	0.91	1.2

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. Acid 3.0 24H
			IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H	IC	Δ Acid 3.0 24H							
13	5*	Prol Koll	n/a	n/a	0.65	5.85	98.1	-6.1	13.67	62.81	23.53	0.62	-1.76	1.14	3.88
14	5*	Prol PPG	n/a	n/a	0.58	4.95	98.03	-5.26	14.00	62.82	23.19	-0.36	-1.33	1.69	3.09

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Составы 2', 3', 4' и 6' являются повторами составов 2, 3, 4 и 6 соответственно.

#### Определение стабильности при шейкировании

Оценка стабильности при шейкировании выполнена методом 8. До и после шейкирования определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 16.

**Таблица 16.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при шейкировании.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. SH800 96H
			IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H							
1	5*	Sorb Arg 100 mM	6.1	-0.2	0.73	-0.04	98.2	0.09	9.49	62.70	27.81	-0.26	0.42	-0.15	0.83
2	5*	Sorb Meth 10 mM	4.1	0.9	0.76	-0.02	98.18	0	9.64	61.54	28.82	-0.68	1.18	-0.5	2.36
2'	5*	Sorb Meth 10 mM	4.3	n/a	0.85	n/a	97.2	n/a	11.11	65.67	23.22	n/a	n/a	n/a	n/a
3	5*	Sorb Meth 30 mM	4.3	0.6	0.74	-0.02	98.17	0.05	7.47	63.27	29.25	-0.13	-0.43	0.57	1.13
3'	5*	Sorb Meth 30 mM	4.1	n/a	0.89	n/a	97.7	n/a	10.86	65.22	23.92	n/a	n/a	n/a	n/a

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава	радиус, нм		Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. SH800 96H
			IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC			Δ SH800 96H			
4	5*	Sorb Gly 100 m	3.7	0.6	0.83	-0.1	97.95	0.19	7.22	64.35	28.43	0.39	-0.91	0.52	1.82
4'	5*	Sorb Gly 100 mM	4.4	n/a	0.82	n/a	97.8	n/a	11.06	65.71	23.23	n/a	n/a	n/a	n/a
5	5*	Sorb PS80	3.8	0.3	0.95	-0.01	97.85	0.05	9.02	63.40	25.57	-0.46	-0.18	2.65	3.29
6	5*	Prol Gly 100 mM	3.9	n/a	0.89	n/a	97.7	n/a	11.14	64.45	24.41	n/a	n/a	n/a	n/a
6'	5*	Prol Gly 100 mM	4.3	2	0.67	-0.04	98.04	0.08	13.56	63.22	23.23	0.44	0.69	-1.14	2.27
7	5*	Prol Meth 10 mM	4	n/a	0.89	n/a	97.8	n/a	11.21	65.57	23.22	n/a	n/a	n/a	n/a
8	5*	Prol 30	4.6	-0.6	0.71	-0.03	98.01	0.05	11.92	64.99	23.10	1.56	-2.04	0.46	4.06
9	5	Prol 27	4.6	0	0.68	-0.04	98.09	0.05	14.90	63.84	21.26	-1.04	-0.83	1.89	3.76
10	5*	Prol Meth 10 mM	4.4	0.1	0.78	-0.07	98.18	-0.12	14.00	63.23	22.77	-0.19	0.25	-0.06	0.5
11	5*	Prol Arg 100 mM	5.8	-0.1	0.67	-0.04	98.11	0.01	14.06	63.70	22.25	-0.52	-0.71	1.22	2.45
12	5*	Prol PS80	n/a	n/a	0.66	0.02	97.97	0.01	13.45	62.23	24.33	0.19	0.05	-0.25	0.49
13	5*	Prol Koll	n/a	n/a	0.65	0.02	98.1	-0.05	13.67	62.81	23.53	-0.19	-0.48	0.66	1.33
14	5*	Prol PPG	n/a	n/a	0.58	0.06	98.03	-0.12	14.00	62.82	23.19	-0.67	-0.39	1.04	2.1

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Составы 2', 3', 4' и 6' являются повторами составов 2, 3, 4 и 6 соответственно.

Определение стабильности при замораживании - размораживании.

Стабильность при замораживании - размораживании определяли только для составов, содержащих пролин. Оценка стабильности при замораживании - размораживании выполнена методом 9. До и после трех циклов

замораживании и размораживания определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 17.

**Таблица 17.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при заморозке-разморозке.

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Labchip профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава	IC	Δ fr-th 3 cycle	Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs. fr-th 3 cycle
					IC	Δ fr-th 3 cycle	IC	Δ fr-th 3 cycle	IC			Δ fr-th 3 cycle			
6'	5*	Prol Gly 100 mM	4.3	-0.3	0.67	0.01	98.04	-0.01	13.56	63.22	23.23	0.15	0.72	-0.87	1.74
8	5*	Prol 30	4.6	-0.4	0.71	0.03	98.01	0.01	11.92	64.99	23.10	1.34	-1.91	0.57	3.82
9	5*	Prol 27	4.6	-0.4	0.68	0.02	98.09	-0.01	14.90	63.84	21.26	-1.23	-0.70	1.93	3.86
10	5*	Prol Meth 10 mM	4.4	1.1	0.78	0.02	98.18	-0.23	14.00	63.23	22.77	-0.17	0.46	-0.29	0.92
11	5*	Prol Arg 100 mM	5.8	0.6	0.67	0.02	98.11	-0.06	14.06	63.70	22.25	-0.57	-0.88	1.44	2.89
12	5	Prol PS80	n/a	n/a	0.66	0.05	97.97	0.03	13.45	62.23	24.33	-0.10	-0.30	0.39	0.79
13	5	Prol Koll	n/a	n/a	0.65	0.04	98.1	-0.09	13.67	62.81	23.53	-0.35	-0.77	1.11	2.23
14	5*	Prol PPG	n/a	n/a	0.58	0.08	98.03	-0.17	14.00	62.82	23.19	-0.54	-0.97	1.50	3.01

\* Концентрация белка специфична для каждой методики и приведена в описании методик.

Данные составы показали отличные результаты в отношении коллоидной и химической стабильности: выявлено незначительное изменение содержания мономера и профиля заряженных форм при термострессе (ЭВЭЖХ, Labchip). Также данные композиции показали высокие температуры плавления и агрегации, что свидетельствует о высокой стабильности белка при термострессировании. Данные составы имеют также высокую способность к концентрированию.

**Пример 5. Определение критических количественных факторов состава и оптимизация состава**

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбрана гистидиновая буферная система. Исследование проводили в формате дробного 3-факторного эксперимента с двумя уровнями. В качестве количественных факторов исследовали концентрацию белка (от 10 до 50), рН (от 5,7 до 6.9), концентрацию осмотического агента (от 19 до 35).

В рамках исследования была проведена оценка влияния исследуемых факторов на коллоидную и конформационную стабильность белка. В качестве отклика определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия, шейкирования, кислого и щелочного гидролиза, нескольких циклов замораживания и размораживания, окисления.

Исследуемые составы приведены в таблице 18.

В таблице 19 приведены составы 5 мМ гистидинового буфера для различных рН, участвующих в эксперименте.

**Таблица 18.** Исследуемые составы

№	Наименование	С белка, мг/мл	Буферный раствор	рН	С пролина, мг/мл
1	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	10	5 мМ His	5.7	35
2	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	30	5 мМ His	6,3	27
3	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	10	5 мМ His	6.9	19
4	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	50	5 мМ His	6.9	35
5	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	50	5 мМ His	5.7	19

**Таблица 19.** Составы буферных растворов

Обозначение	Состав
5 мМ His, рН 5.7	L-гистидин 0.259 мг/мл
	L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.698 мг/мл
5 мМ His, рН 6.3	L-гистидин 0.517 мг/мл
	L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.35 мг/мл
5 мМ His, рН 6.9	L-гистидин 0.689 мг/мл
	L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.117 мг/мл

Исследование показателей прогнозирования стабильности.

Оценка точки плавления и точки начала денатурации выполнена методом 4, точки агрегации – методом 3. Оценка диффузионного параметра взаимодействия выполнена методом 6, рН измерен методом 20. Результаты представлены в таблице 20.

**Таблица 20.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах

№	Исследуемый состав, мг/мл		рН раствора с белком	DSF		DLS	
	Белок	Обозначение состава		Tonset, °C	Tm, °C	Tag, °C	Kd
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	5.75	53.8	66.1	65.27	5.29E-02
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	6.40	52.3	66.4	62.19	8.22E-02
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	6.75	53.5	65.8	62.33	9.98E-02
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	7.20	52.3	66.1	58.45	1.06E-01
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	5.86	53.5	65.8	61.86	6.75E-02

Определение термической стабильности.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистоты методом КЭФ в нередуцирующих условиях методом 16, профиль заряженных форм методом 18, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 21.



**Таблица 21.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при термострессе

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЗЭ), %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Δ TS50 120H	IC	Δ TS50 120H	IC	Δ TS50 120H	IC	Δ TS50 120H							
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.6	3.7	0.4	0.41	99. 46	0.01	96.9	- 1.59	3.18	74.68	22.14	37.32	- 63.26	25.93	126. 51
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.5	2.5	0.4 3	0.9	99. 44	0.47	96.7 4	- 1.36	3.02	77.46	19.52	-1.20	- 18.53	19.73	39.4 6
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	2.9	0.4 4	0.8	99. 42	0.37	96.7 5	- 1.71	3.09	76.85	20.05	-1.21	- 21.64	22.85	45.7
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.1	3.9	0.5 1	1.58	99. 38	1.07	96.6 2	- 1.91	3.09	76.32	20.59	6.46	- 26.91	20.45	53.8 2
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.3	2.6	0.4 5	1.13	99. 43	0.68	96.5 7	- 0.81	3.17	74.51	22.32	22.10	- 32.41	10.32	64.8 3

Определение стабильности при шейкировании.

Оценка стабильности при шейкировании выполнена методом 8. До и после шейкирования определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 16, профиль заряженных форм в капилляре методом 18, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 22.

**Таблица 22.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при шейкировании

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЭЭ), %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	SH800 120H	IC	Δ SH800 120H	IC	Δ SH800 120H	IC	Δ SH800 120H							
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.6	3.5	0.4	0.39	99.46	-0.01	96.9	0.46	3.18	74.68	22.14	-0.15	-1.07	1.22	2.44
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.5	2.3	0.43	0.43	99.44	0	96.74	0.46	3.02	77.46	19.52	0.07	-4.51	4.44	9.02
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	2.3	0.44	0.39	99.42	-0.05	96.75	0.46	3.09	76.85	20.05	-0.14	-3.60	3.75	7.49
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.1	2.8	0.51	0.46	99.38	-0.04	96.62	0.39	3.09	76.32	20.59	-0.06	-1.75	1.81	3.62
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.3	2.3	0.45	0.42	99.43	-0.03	96.57	0.47	3.17	74.51	22.32	-0.38	1.91	-1.53	3.82

Определение стабильности при щелочном гидролизе.

Оценка стабильности при щелочном гидролизе выполнена методом 11. До и после гидролиза определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 18, профиль заряженных форм в капилляре методом 14, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 23.

**Таблица 23.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при щелочном гидролизе

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЗЭ), %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Δ Basic 9.0 1H	IC	Δ Basic 9.0 1H	IC	Δ Basic 9.0 1H	IC	Δ Basic 9.0 1H							
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.5	5.8	0.46	0.82	99.47	0.36	97.32	0.35	7.06	76.36	16.58	0.12	- 0.69	0.57	1.38
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.4	5.2	0.45	1.47	99.47	1.02	96.78	0.32	7.00	75.78	17.21	- 1.52	- 0.56	2.09	4.17
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	n/a	0.44	2.15	99.5	1.71	96.92	0.36	6.11	76.29	17.59	- 1.67	- 5.26	6.94	13.87
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.3	n/a	0.52	2.82	99.41	2.31	96.89	0.76	6.45	75.81	17.73	- 3.05	1.30	1.76	6.11
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.4	4.5	0.46	2.81	99.48	2.35	97	0.35	7.19	75.94	16.87	0.50	- 0.11	-0.39	1.0

Определение стабильности при кислом гидролизе.

Оценка стабильности при кислом гидролизе выполнена методом 10. До и после гидролиза определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 16, профиль заряженных форм в капилляре методом 18, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 24.

**Таблица 24.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при кислом гидролизе

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЗЭ)						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Acid 4.0 1H	IC	Δ Acid 4.0 1H	IC	Δ Acid 4.0 1H	IC	Δ Acid 4.0 1H	IC	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Acid 4.0 1H
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.5	6.2	0.46	0.54	99.47	0.08	97.32	0.38	7.06	76.36	16.58	-0.78	0.98	-0.2	1.96
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.5	6.8	0.47	0.75	99.46	0.28	96.98	0.34	6.58	76.56	16.86	0.04	-0.09	0.06	0.19
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	6.2	0.44	0.92	99.5	0.48	96.92	0.33	6.11	76.29	17.59	0.03	0.74	-0.76	1.53
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.3	n/a	0.52	1.83	99.41	1.31	96.89	0.37	6.45	75.81	17.73	-0.27	0.6	-0.32	1.19
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.4	6.1	0.46	1.08	99.48	0.63	97	0.34	7.19	75.94	16.87	-0.69	1.4	-0.71	2.8

Определение стабильности при замораживании - размораживании.

Оценка стабильности при замораживании - размораживании выполнена методом 9. До и после пяти циклов замораживания и размораживания определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 18, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 25.

**Таблица 25.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при пятикратном замораживании и размораживании

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЭЭ)						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	FT 5C	IC	Δ FT 5C	IC	Δ FT 5C	IC	Δ FT 5C							
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.6	3.2	0.4	0.41	99.46	0	96.9	0.47	3.18	74.68	22.14	-0.48	2.03	-1.54	4.05
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.5	2.2	0.43	0.45	99.44	0.02	96.74	0.41	3.02	77.46	19.52	-0.3	-1.29	1.59	3.18
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	2.2	0.44	0.45	99.42	0.01	96.75	0.44	3.09	76.85	20.05	-0.27	-2.13	2.4	4.8
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.1	2.8	0.51	0.49	99.38	-0.01	96.62	0.47	3.09	76.32	20.59	-0.34	-0.97	1.3	2.61
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.3	2.4	0.45	0.44	99.43	-0.01	96.57	0.46	3.17	74.51	22.32	-0.4	1.8	-1.4	3.6

Определение стабильности при окислении.

Оценка стабильности при окислении выполнена методом 21. До и после окисления определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, чистота методом ЭФ в нередуцирующих условиях методом 16, профиль заряженных форм в капилляре методом 18, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 26.

**Таблица 26.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при окислении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

№	Исследуемый состав. мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				КЭФ неред.		Профиль заряженных форм (КЭЭ)						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты. %		Мономер. %		Мономер %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Δ Oxid 0.1%	IC	Δ Oxid 0.1%	IC	Δ Oxid 0.1%	IC	Δ Oxid 0.1%							
1	10	10 мг/мл His 5.7 + 35 Prol	3.6	3.5	0.46	-0.01	99.47	0.04	97.32	-1.11	7.06	76.36	16.58	- 1.24	- 1.03	2.27	4.54
2	30	30 мг/мл His 6.3 + 27 Prol	2.5	2.4	0.47	0.02	99.46	-0.01	96.98	-1.03	6.58	76.56	16.86	- 0.80	- 1.90	2.70	5.4
3	10	10 мг/мл His 6.9 + 19 Prol	2.4	2.6	0.44	0.01	99.5	-0.02	96.92	-0.72	6.11	76.29	17.59	- 0.49	- 2.98	3.49	6.96
4	50	50 мг/мл His 6.9 + 35 Prol	3.1	2.9	0.52	-0.04	99.41	0.05	96.89	-0.78	6.45	75.81	17.73	- 0.81	- 2.88	3.70	7.39
5	50	50 мг/мл His 5.7 + 19 Prol	2.3	2.5	0.46	-0.01	99.48	0.02	97	-1.02	7.19	75.94	16.87	- 0.99	- 1.17	2.16	4.32

Данные составы показали отличные значения температуры плавления, температуры агрегации, гидродинамического радиуса, а также значение параметра диффузионного взаимодействия, что говорит о высокой устойчивости при термическом и других видах стрессирования. Также данные составы продемонстрировали положительное влияние на коллоидную и химическую стабильность: незначительное изменение содержания мономера (ЭВЭЖХ, КЭФ неред.) при окислении, щелочном и кислом гидролизе и замораживании-размораживании.

**Пример 6. Выбор дополнительных осмотических агентов и стабилизаторов**

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбрана гистидиновая буферная система (5 mM гистидиновый буфер, pH 6.3). В качестве стабилизаторов и ПАВ исследовали пригодные для парентерального введения вспомогательные вещества.

В рамках исследования была проведена оценка влияния каждого из исследуемых осмотических агентов, стабилизаторов или ПАВ на коллоидную и конформационную стабильность белка. В качестве отклика определяли температуру агрегации, температуру плавления, параметр диффузионного взаимодействия, изменение чистоты и кислотно-щелочного профиля после термического воздействия, шейкирования, нескольких циклов замораживания и размораживания. Дополнительно в инфузионных растворах данных составов был оценен гидродинамический радиус и чистота (ЭВЭЖХ) до и после хранения 24 часа при температуре 2-8°C.

Исследуемые составы приведены в таблице 27.

**Таблица 27. Исследуемые составы**

№	Обозначение	Состав
1	Prol 27 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 5 мг/мл L-гистидин 0.517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.35 мг/мл L-пролин 27 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл
2	Prol 27 + 1 PS80 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 5 мг/мл L-гистидин 0.517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.35 мг/мл L-пролин 27 мг/мл Полисорбат 80 1 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл
3	Prol + 1 PLXM188 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 5 мг/мл L-гистидин 0.517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0.35 мг/мл L-пролин 27 мг/мл Полоксамер 188 1 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл

№	Обозначение	Состав	
4	Tre 100 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат Трегалоза Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 100 мг/мл до 1 мл
5	Tre + 1 PS80 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат Трегалоза Полисорбат 80 Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 100 мг/мл 1 мг/мл до 1 мл
6	Tre + 1 PLXM188 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат Трегалоза Полоксамер 188 Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 100 мг/мл 1 мг/мл до 1 мл
7	NaCl 9 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат NaCl Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 9 мг/мл до 1 мл
8	NaCl 9 + 1 PS80 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат NaCl Полисорбат 80 Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 9 мг/мл 1 мг/мл до 1 мл
9	NaCl 9 + 1 PLXM188 (5 mM His. pH 6.3)	anti-TRBV9 L-гистидин L-гистидина гидрохлорид моногидрат NaCl Полоксамер 188 Вода для инъекций	5 мг/мл 0.517 мг/мл 0.35 мг/мл 9 мг/мл 1 мг/мл до 1 мл

Исследование показателей прогнозирования стабильности.

Для составов с ПАВами не проводили тесты, связанные с нагревом, такие как определение температуры начала денатурации и температуры плавления, определение температуры агрегации по причине дегградации ПАВ при нагревании и, как следствие, получения не интерпретируемых результатов. Также для них не проводили прямое концентрирование по причине возможного влияния мицеллообразования, вызванного ПАВами, на процесс концентрирования.

Результаты исследования температуры агрегации методом 3, начала денатурации и температуры плавления методом 4, параметра диффузионного взаимодействия методом 6 и прямого концентрирования методом 1 представлены в таблице 28.



**Таблица 28.** Результаты исследования физико-химических характеристик anti-TRBV9 в различных составах.

№	DSF				DLS		Прямое концентрирование					
	Обозначение состава	Tonset, °C	Tm1, °C	Tm2, °C	T <sub>ag</sub> , °C	kd	С кон., мг/мл	V кон., мл	Выход, %	Скон./Сн ач.	С η, мг/мл *	η ср, мПа*s
1	Prol 27	52.6	66.1	n/a	65.66	5.52E-02	59.3	0.62	75	12.1	54.1	2.02
4	Tre 100	52.9	67.3	n/a	65.81	5.66E-02	77.2	0.57	89.8	15.8	54.4	2.26
7	NaCl 9	51.7	64.6	69.1	61.05	-3.35E-03	54.1	0.875	94.7	10.8	54.1	1.76

\* Концентрация образца, у которого определяли вязкость.

Определение термической стабильности.

Термическая стабильность также не была исследована для составов с ПАВ по причине их деградации при нагревании.

Оценка термической стабильности выполнена методом 7. До и после термостресса определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм методом 15, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 29.

**Таблица 29.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при термострессе

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC	Δ TS50 96H	IC			Δ TS50 96H			TS50 96H
1	4,9	Prol 27	3.8	3.9	0.46	0.12	99.42	-0.59	8.51	63.96	27.53	12.85	-16.11	3.26	32.22
4	4,9	Tre 100	3.8	4	0.47	0.09	99.42	-0.52	8.16	63.68	28.16	13.43	-15.81	2.38	31.62
7	5	NaCl 9	5.9	6.8	0.45	-0.45	99.43	-1.02	9.99	63.68	26.33	11.18	-14.9	3.72	29.8

Определение стабильности при шейкировании.

Оценка стабильности при шейкировании выполнена методом 8. До и после шейкирования определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм методом 15, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 30.

**Таблица 30.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при шейкировании

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Δ SH800 96H	IC	Δ SH800 96H	IC								
1	4,9	Prol 27	3.8	3.6	0.46	-0.03	99.42	0.07	8.51	63.96	27.53	1.24	-0.79	-0.45	2.48
2	4,9	Prol 27 + 1 PS80	3.8	3.7	0.55	0.2	99.34	-0.18	8.39	63.76	25.85	1.38	-0.84	1.47	3.69
3	4,9	Prol 27 + 1 PLXM188	3.5	3.2	0.54	-0.05	99.34	0.09	8.47	63.52	28.01	1.24	-0.3	-0.94	2.48
4	4,9	Tre 100	3.8	3.7	0.47	0	99.42	0.03	8.16	63.68	28.16	1.63	-0.57	-1.06	3.26
5	4,9	Tre 100 + 1 PS80	3.6	3.8	0.55	0.18	99.34	0.11	8.06	63.6	28.34	1.62	-0.77	-0.85	3.24
6	4,9	Tre 100 + 1 PLXM188	4	3.8	0.54	-0.03	99.35	-0.17	9.92	63.66	26.42	-0.19	-0.35	0.55	1.09
7	5	NaCl 9	5.9	5.7	0.45	0.02	99.43	-0.02	9.99	63.68	26.33	-0.3	-0.05	0.35	0.7
8	5	NaCl 9 + 1 PS80	5.8	5.6	0.55	0.19	99.32	0.13	9.93	63.59	26.48	-0.05	-0.41	0.46	0.92
9	5	NaCl 9 + 1 PLXM188	5.7	5.5	0.53	-0.03	99.34	-0.17	9.78	63.78	26.44	-0.19	-0.31	0.51	1.01

Определение стабильности при замораживании – размораживании.

Оценка стабильности при замораживании – размораживании выполнена методом 9. До и после пяти циклов замораживания и размораживания определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм методом 15, гидродинамический радиус методом 5, абсолютное изменение профиля заряженных форм методом 22. Результаты представлены в таблице 31.

**Таблица 31.** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при замораживании-размораживании

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ				Профиль заряженных форм, %						
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %		Щел.	Осн.	Кисл.	Щел.	Осн.	Кисл.	Δ abs
			IC	Δ FT 5C	IC	Δ FT 5C	IC	Δ FT 5C	IC			Δ FT 5C		Δ FT 5C	
1	4,9	Prol 27	3.8	3.7	0.46	-0.04	99.42	-0.22	8.51	63.96	27.53	1.13	0.10	-1.22	2.45
2	4,9	Prol 27 + 1 PS80	3.8	3.9	0.55	-0.11	99.34	-0.17	8.39	63.76	25.85	-8.39	0.02	0.84	9.25
3	4,9	Prol 27 + 1 PLXM188	3.5	3.6	0.54	-0.11	99.34	-0.18	8.47	63.52	28.01	1.17	0.54	-1.7	3.41
4	4,9	Tre 100	3.8	3.6	0.47	-0.05	99.42	-0.24	8.16	63.68	28.16	1.37	0.1	-1.47	2.94
5	4,9	Tre 100 + 1 PS80	3.6	3.8	0.55	-0.12	99.34	-0.2	8.06	63.6	28.34	1.39	0.23	-1.62	3.24
6	4,9	Tre 100 + 1 PLXM188	4	3.7	0.54	-0.12	99.35	-0.16	9.92	63.66	26.42	-0.55	0.39	0.15	1.09
7	5	NaCl 9	5.9	5.9	0.45	-0.03	99.43	-0.26	9.99	63.68	26.33	-0.32	-0.16	0.48	0.96
8	5	NaCl 9 + 1 PS80	5.8	5.8	0.55	-0.1	99.32	-0.18	9.93	63.59	26.48	-0.13	-0.28	0.41	0.82
9	5	NaCl 9 + 1 PLXM188	5.7	6.1	0.53	-0.1	99.34	-0.18	9.78	63.78	26.44	-0.58	-0.03	0.61	1.22

Определение стабильности инфузионных растворов полученного состава.

Инфузионные растворы готовили по методу 23. До и после хранения инфузионных растворов определены чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, гидродинамический радиус методом 5. Результаты представлены в таблице 32.

**Таблица 32** Результаты исследования стабильности anti-TRBV9 в различных составах при разведении инфузионным раствором

№	Исследуемый состав, мг/мл		Гидродинамический радиус, нм		Э ВЭЖХ			
	Белок	Обозначение состава			Агрегаты, %		Мономер, %	
			IC	Δ 24Н 5С	IC	Δ 24Н 5С	IC	Δ 24Н 5С
1	0,5	Prol 27	3.8	5.5	0.34	-0.04	99.52	-0.19
2	0,5	Prol 27 + 1 PS80	3.8	5.1	0.48	-0.09	99.37	-0.17
3	0,5	Prol 27 + 1 PLXM188	3.5	5.1	0.55	-0.11	99.3	-0.16
4	0,5	Tre 100	3.8	5.3	0.49	-0.06	99.35	-0.2
5	0,5	Tre 100 + 1 PS80	3.6	5.5	0.47	-0.08	99.39	-0.18
6	0,5	Tre 100 + 1 PLXM188	4	4.9	0.49	-0.04	99.38	-0.24
7	0,5	NaCl 9	5.9	5.4	0.49	-0.05	99.36	-0.21
8	0,5	NaCl 9 + 1 PS80	5.8	5.2	0.46	-0.06	99.4	-0.2
9	0,5	NaCl 9 + 1 PLXM188	5.7	5.2	0.51	-0.08	99.35	-0.22

Данные составы показали высокие значения температуры начала денатурации и температуры плавления, а также температуры агрегации и параметра диффузионного взаимодействия, что свидетельствует о его повышенной термической стабильности. Данные составы продемонстрировали отличную коллоидную стабильность при шейкировании, замораживании-размораживании и разведении инфузионным раствором, также для данных составов характерны незначительное изменение содержания мономера при контроле Э ВЭЖХ и отличная стабильность профиля заряженных форм при контроле ИО ВЭЖХ при всех видах стрессирования.

**Пример 7. Подтверждение стабильности при ускоренном хранении**

В настоящем исследовании в качестве основы фармацевтической композиции выбрана гистидиновая буферная система (5 mM гистидиновый буфер, pH 6.3), в качестве осмотического агента был использован пролин. В рамках исследования было исследовано влияние добавления ПАВ в двух различных концентрациях: 0,5 и 1,0 мг/мл, в качестве образца сравнения был использован образец без ПАВ.

До и после стрессирования определяли изменение концентрации, pH, чистоты и кислотно-щелочного профиля.

Исследуемые составы представлены в таблице 33.

**Таблица 33.** Исследуемые составы.

№	Обозначение	Состав
1	Состав 1*	L -гистидин 0,517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0,350 мг/мл L-Пролин 27 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл
2	Состав 2*	L-гистидин 0,517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0,350 мг/мл L-Пролин 27 мг/мл Полоксамер 188 0,5 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл
3	Состав 3*	L-гистидин 0,517 мг/мл L-гистидина гидрохлорид моногидрат 0,350 мг/мл L-Пролин 27 мг/мл Полоксамер188 1 мг/мл Вода для инъекций до 1 мл

\* Исследовались концентрации белка 25, 50, 100 мг/мл

Определение стабильности при ускоренном хранении.

Оценка ускоренной стабильности выполнена методом 12. До и после стресса определены содержание белка методом 2, рН методом 20, чистота методом Э ВЭЖХ методом 13, профиль заряженных форм в капилляре методом 14.

Результаты исследования представлены в таблицах 34 – 36.

**Таблица 34.** Результаты исследования стабильности состава 1 при ускоренном хранении при +37°C в концентрации 25, 50 и 100 мг/мл.

Информация об образцах	Показатель	С теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W
Состав 1	С, мг/мл	25	26	n/a	n/a	n/a
		50	49	n/a	n/a	n/a
		100	103	n/a	n/a	n/a
	рН	25	6.25	n/a	6.29	n/a
		50	6.36	n/a	6.36	n/a
		100	6.41	n/a	6.42	n/a
	Э ВЭЖХ (содержание мономера, %)	25	n/a	0.92	1.074	0.154
			n/a	95.29	94.68	-0.61
		50	n/a	1.41	1.65	0.24
			n/a	95.09	94.41	-0.68
		100	n/a	2.24	2.63	0.39
			n/a	93.28	91.94	-1.34
	КЭФ (содержание мономера, %)	25	n/a	95.88	96.18	0.30
		50	n/a	94.17	93.72	-0.45
		100	n/a	96.05	94.97	-1.08
		25	n/a	92.79	91.46	-1.33
		50	n/a	92.87	91.47	-1.40
		100	n/a	91.79	89.99	-1.80
	ИО ВЭЖХ (сверху вниз: содержание кислых форм, Δ абс КПП)	25	21.000	23.802	26.35	5.35
			60.408	46.79	39.487	-20.921
			18.592	29.408	34.163	15.571
		Δ абс КПП	n/a	27.236	41.842	n/a

Информация об образцах	Показатель	С теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W
	% содержание основной формы, %; содержание щелочных форм, %)	50	21.279	24.804	27.603	6.324
			60.381	47.5	41.28	-19.101
			18.340	27.696	31.117	12.777
		Δ абс КЩП	n/a	25.762	38.202	n/a
		100 мг/мл	21.021	25.105	28.03	7.009
			59.855	48.176	42.047	-17.808
			19.125	26.719	29.923	10.798
		Δ абс КЩП	n/a	23.357	35.615	n/a

**Таблица 35.** Результаты исследования стабильности состава 2 при ускоренном хранении при +37°C в концентрации 25, 50 и 100 мг/мл.

Информация об образцах	Показатель	С теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W	
Состав 2	С, мг/мл	25	26	n/a	n/a	n/a	
		50	52	n/a	n/a	n/a	
		100	102	n/a	n/a	n/a	
	рН	25	6.26	n/a	6.27	n/a	
		50	6.32	n/a	6.28	n/a	
		100	6.39	n/a	6.41	n/a	
	Э ВЭЖХ (содержание мономера, %)	25	n/a	n/a	0.96	1.09	0.13
			n/a	n/a	95.20	94.37	-0.83
		50	n/a	n/a	2.23	2.96	0.73

Информация об образцах	Показатель	С теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W	
			n/a	92.00	88.50	-3.5	
		100	n/a	2.26	2.62	0.36	
			n/a	92.86	91.56	-1.3	
	КЭФ (содержание мономера, %)	25	n/a	95.75	96.15	0.40	
		50	n/a	95.76	93.82	-1.94	
		100	n/a	96.12	94.56	-1.56	
		25	n/a	92.12	91.60	-0.52	
		50	n/a	91.21	88.58	-2.63	
		100	n/a	92.68	90.63	-2.05	
		ИО ВЭЖХ (сверху вниз: содержание кислых форм, %; содержание основной формы, %; содержание щелочных форм, %)	25		20.77	24.027	26.096
				60.671	46.962	39.783	-20.888
				18.559	29.011	34.121	15.562
	Δ абс КЩП		n/a	27.418	41.776	n/a	
	50			21.319	28.324	31.717	10.398
				60.588	44.942	37.527	-23.061
				18.093	26.734	30.756	12.663
	Δ абс КЩП		n/a	31.292	46.122	n/a	
	100			20.497	25.168	28.016	7.519
				60.456	48.359	41.156	-19.3
			19.047	26.473	30.828	11.781	
Δ абс КЩП			n/a	24.194	38.6	n/a	



**Таблица 36.** Результаты исследования стабильности состава 3 при ускоренном хранении при +37°C в концентрации 25, 50 и 100 мг/мл.

Информация об образцах	Показатель	C теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W
Состав 3	C, мг/мл	25	26	n/a	n/a	n/a
		50	48	n/a	n/a	n/a
		100	103	n/a	n/a	n/a
	рН	25	6.23	n/a	6.25	n/a
		50	6.34	n/a	6.36	n/a
		100	6.39	n/a	6.42	n/a
	Э ВЭЖХ (содержание мономера, %)	25	n/a	1.07	1.08	0.01
			n/a	94.68	94.14	-0.54
		50	n/a	1.40	1.63	0.23
			n/a	95.17	94.34	-0.83
		100	n/a	2.32	2.55	0.23
			n/a	92.94	91.74	-1.2
	КЭФ (содержание мономера, %)	25	n/a	94.76	95.08	0.32
		50	n/a	96.82	94.89	-1.93
		100	n/a	95.51	94.23	-1.28
		25	n/a	92.93	91.65	-1.28
		50	n/a	93.56	92.83	-0.73
		100	n/a	92.50	91.20	-1.30
		25	21.103	24.18	26.234	5.131

Информация об образцах	Показатель	С теор. мг/мл	IC	AS37 2W	AS37 4W	Δ AS37 4W	
	ИО ВЭЖХ (сверху вниз: содержание кислых форм, %; содержание основной формы, %; содержание щелочных форм, %)		60.051	46.5	39.455	-20.596	
			18.846	29.32	34.312	15.466	
		Δ абс КЩП	n/a	27.102	41.193	n/a	
		50		21.405	24.722	27.078	5.673
				60.41	48.117	41.129	-19.281
				18.184	27.161	31.792	13.608
		Δ абс КЩП	n/a	24.587	38.562	n/a	
		100		20.922	25.443	27.657	6.735
				59.932	48.448	41.908	-18.024
				19.146	26.109	30.435	11.289
		Δ абс КЩП	n/a	22.968	36.048	n/a	

Данные составы продемонстрировали отличную коллоидную стабильность при проведении исследования стабильности при ускоренном хранении ( $T = 37^{\circ}\text{C}$ ), а также высокое содержание мономера при контроле ЭВЭЖХ и стабилизацию профиля заряженных форм при контроле ИО ВЭЖХ.

## Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция анти-TRBV9 антитела, содержащая:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер;
- (iii) воду для инъекций.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело включает:

1) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

(a) HCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1,

(b) HCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2  
и

(c) HCDR3 с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6;

2) переменный домен легкой цепи, содержащий:

(a) LCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7,

(b) LCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8  
и

(c) LCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело представляет собой полноразмерное антитело IgG.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело включает переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 14 и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 17;или

вариабельный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 15 и вариабельный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 17.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело включает тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 22 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 25; или тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 23 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID No: 25.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 300,0 мг/мл.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 0,5 – 225,0 мг/мл.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 – 50,0 мг/мл, или 60,0 – 150,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 – 35,0 мг/мл, или 70,0 – 125,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 4,0 – 6,0 мг/мл, или 8,0 – 12,0 мг/мл, или 23,0 – 32,0 мг/мл, или 50,0 – 105,0 мг/мл, или 180,0 – 225,0 мг/мл, или 240,0 – 300,0 мг/мл.

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-TRBV9 антитело находится в концентрации 1,5 мг/мл, или 5,0 мг/мл, или 10,0 мг/мл, или 25,0 мг/мл, или 30,0 мг/мл, или 50,0 мг/мл, или 60,0 мг/мл, или 70,0 мг/мл, или 73,0 мг/мл, или 80,0 мг/мл, или 85,0 мг/мл, или 90,0 мг/мл, или 91,4 мг/мл, или 91,8 мг/мл, или 100,0 мг/мл, или 103,0 мг/мл, или 125,0 мг/мл, или 186,0 мг/мл, или 212,0 мг/мл.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, где гистидиновый буфер представляет собой смесь гистидина и гистидина гидрохлорида моногидрата.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидин находится в концентрации 0,4 – 14,11 мг/мл.

15. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидин находится в концентрации 0,4 – 11,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 10,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 8,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 5,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 3,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 1,5 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 1,0 мг/мл; или

где гистидин находится в концентрации 0,4 – 0,8 мг/мл.

16. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидин находится в концентрации 0,45 – 0,6 мг/мл, или 0,65 – 0,8 мг/мл.

17. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидин находится в концентрации 0,517 мг/мл, или 0,580 мг/мл, или 0,689 мг/мл, или 0,746 мг/мл.

18. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 19,06 мг/мл.

19. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 15,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 12,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 10,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 8,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 6,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 5,0 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,05 – 4,5 мг/мл; или

где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,08 – 4,2 мг/мл.

20. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,08 – 1,0 мг/мл или 2,0 – 4,2 мг/мл.

21. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,08 – 0,15 мг/мл, или 0,2 – 0,4 мг/мл, или 2,2 – 4,2 мг/мл.

22. Фармацевтическая композиция по п. 13, где гистидина гидрохлорида моногидрат находится в концентрации 0,117 мг/мл, или 0,270 мг/мл, или 0,350 мг/мл, или 3,185 мг/мл.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, где ацетатный буфер представляет собой смесь натрия ацетата и уксусной кислоты.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где натрия ацетат находится в концентрации 0,014 – 12,88 мг/мл.

25. Фармацевтическая композиция по п. 23, где натрия ацетат находится в концентрации 0,014 – 8,0 мг/мл; или где натрия ацетат находится в концентрации 0,5 – 3,0 мг/мл.

26. Фармацевтическая композиция по п. 23, где натрия ацетат находится в концентрации 0,5 – 0,8 мг/мл, или 1,6 – 3,0 мг/мл.

27. Фармацевтическая композиция по п. 23, где натрия ацетат находится в концентрации 0,644 мг/мл, или 2,311 мг/мл.

28. Фармацевтическая композиция по п. 23, где натрия ацетат представляет собой натрия ацетата тригидрат.

29. Фармацевтическая композиция по п. 23, где уксусная кислота добавлена до pH 3,5 – 6,1.

30. Фармацевтическая композиция по п. 23, где уксусная кислота добавлена до pH 5,4 – 5,6 или до pH 5,9 – 6,1.

31. Фармацевтическая композиция по п. 23, где уксусная кислота добавлена до pH 5,5 или до pH 6,0.

32. Фармацевтическая композиция по п. 23, где уксусная кислота представляет собой уксусную кислоту ледяную.

33. Фармацевтическая композиция по п. 1 дополнительно содержащая один или несколько осмотических агентов.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 200,0 мг/мл; или где осмотический агент находится в концентрации 0,001 – 130,0 мг/мл.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, где осмотический агент представляет собой пролин, сорбитол, трегалозу или натрия хлорид.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где пролин находится в концентрации 0,001 – 60,0 мг/мл.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35, где пролин находится в концентрации 14,0 – 32,0 мг/мл.

38. Фармацевтическая композиция по п. 35, где пролин находится в концентрации 17,0 – 23,0 мг/мл или 25,0 – 29,0 мг/мл.

39. Фармацевтическая композиция по п. 35, где пролин находится в концентрации 19,0 мг/мл, или 21,0 мг/мл, или 27,0 мг/мл.

40. Фармацевтическая композиция по п. 35, где сорбитол находится в концентрации 0,001 – 100,0 мг/мл.

41. Фармацевтическая композиция по п. 35, где сорбитол находится в концентрации 20,0 – 80,0 мг/мл; или где сорбитол находится в концентрации 35,0 – 65,0 мг/мл.

42. Фармацевтическая композиция по п. 35, где сорбитол находится в концентрации 50,0 мг/мл.

43. Фармацевтическая композиция по п. 35, где трегалоза находится в концентрации 0,001 – 200,0 мг/мл.

44. Фармацевтическая композиция по п. 35, где трегалоза находится в концентрации 0,001 – 180,0 мг/мл; или где трегалоза находится в концентрации 40,0 – 160,0 мг/мл; или где трегалоза находится в концентрации 60,0 – 140,0 мг/мл; или где трегалоза находится в концентрации 70,0 – 130,0 мг/мл.

45. Фармацевтическая композиция по п. 35, где трегалоза находится в концентрации 100,0 мг/мл.

46. Фармацевтическая композиция по п. 35, где натрия хлорид находится в концентрации 0,001 – 18,0 мг/мл.



47. Фармацевтическая композиция по п. 35, где натрия хлорид находится в концентрации 3,0 – 16,0 мг/мл; или где натрия хлорид находится в концентрации 5,0 – 14,0 мг/мл; или где натрия хлорид находится в концентрации 7,0 – 12,0 мг/мл; или где натрия хлорид находится в концентрации 7,5 – 11,5 мг/мл.

48. Фармацевтическая композиция по п. 35, где натрия хлорид находится в концентрации 9,0 мг/мл.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов пп. 1 или 33, дополнительно содержащая один или несколько стабилизаторов.

50. Фармацевтическая композиция по п. 49, где стабилизатор находится в концентрации 0,001 – 100,0 мг/мл.

51. Фармацевтическая композиция по п. 49, где стабилизатор находится в концентрации 0,35 – 9,5 мг/мл.

52. Фармацевтическая композиция по п. 49, где стабилизатор представляет собой аминокислоту или поверхностно-активное вещество.

53. Фармацевтическая композиция по п. 52, где аминокислота находится в концентрации 0,001 – 100,0 мг/мл.

54. Фармацевтическая композиция по п. 52, где аминокислота находится в концентрации 1,1 – 9,5 мг/мл.

55. Фармацевтическая композиция по п. 52, где аминокислота представляет собой глицин или метионин.

56. Фармацевтическая композиция по п. 55, где глицин находится в концентрации 0,001 – 100,0 мг/мл.

57. Фармацевтическая композиция по п. 55, где глицин находится в концентрации 0,001 – 80,0 мг/мл; или где глицин находится в концентрации 0,001 – 60,0 мг/мл; или где глицин находится в концентрации 0,001 – 40,0 мг/мл; или где глицин находится в концентрации 0,001 – 20,0 мг/мл; или где глицин находится в концентрации 0,001 – 15,0 мг/мл.

58. Фармацевтическая композиция по п. 55, где глицин находится в концентрации 3,0 – 12,0 мг/мл; или

где глицин находится в концентрации 5,5 – 9,5 мг/мл.

59. Фармацевтическая композиция по п. 55, где глицин находится в концентрации 7,51 мг/мл.

60. Фармацевтическая композиция по п. 55, где метионин находится в концентрации 0,001 – 5,8 мг/мл.

61. Фармацевтическая композиция по п. 55, где метионин находится в концентрации 1,1 – 5,8 мг/мл.

62. Фармацевтическая композиция по п. 55, где метионин находится в концентрации 1,1 – 1,9 мг/мл или 3,2 – 5,8 мг/мл.

63. Фармацевтическая композиция по п. 55, где метионин находится в концентрации 1,49 мг/мл или 4,48 мг/мл.

64. Фармацевтическая композиция по п. 52, где поверхностно-активное вещество находится в концентрации 0,001 – 6,0 мг/мл.

65. Фармацевтическая композиция по п. 52, где поверхностно-активное вещество находится в концентрации 0,35 – 1,3 мг/мл.

66. Фармацевтическая композиция по п. 52, где поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188, или полисорбат 80, или полипропилен гликоль.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полоксамер 188 находится в концентрации 0,001 – 6,0 мг/мл.

68. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полоксамер 188 находится в концентрации 0,001 – 4,0 мг/мл; или

где полоксамер 188 находится в концентрации 0,001 – 2,5 мг/мл;

где полоксамер 188 находится в концентрации 0,35 – 1,3 мг/мл; или

где полоксамер 188 находится в концентрации 0,35 – 0,65 мг/мл или 0,7 – 1,3 мг/мл.

69. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полоксамер 188 находится в концентрации 0,5 мг/мл или 1,0 мг/мл.

70. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полисорбат 80 находится в концентрации 0,001 – 5,0 мг/мл; или

где полисорбат 80 находится в концентрации 0,001 – 3,5 мг/мл; или

где полисорбат 80 находится в концентрации 0,001 – 2,5 мг/мл; или

где полисорбат 80 находится в концентрации 0,7 – 1,3 мг/мл.

71. Фармацевтическая композиция по п. 66, где полисорбат 80 находится в концентрации 1,0 мг/мл.

72. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая:

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, 14,0 – 32,0 мг/мл; представляющий собой пролин
- (iv) воду для инъекций до 1 мл; или

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, 35,0 – 65,0 мг/мл; представляющий собой сорбитол
- (iv) воду для инъекций до 1 мл; или

- (i) анти-TRBV9 антитело;
- (ii) гистидиновый или ацетатный буфер
- (iii) осмотический агент, 70,0 – 130,0 мг/мл; представляющий собой трегалозу
- (iv) воду для инъекций до 1 мл; или

анти-TRBV9 антитело;  
гистидиновый или ацетатный буфер  
осмотический агент, представляющий собой 6,0 – 11,5 мг/мл;  
хлорид натрия  
воду для инъекций до 1 мл.

73. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая:

- (i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 14,0 – 32,0 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 35,0 – 65,0 мг/мл;  
представляющий собой сорбитол  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 70,0 – 130,0 мг/мл;  
представляющий собой трегалозу  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, представляющий собой хлорид натрия 6,0 – 11,5 мг/мл;  
(iv) воду для инъекций до 1 мл.

74. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая:

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 27 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,689 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,117 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 19 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 50 мг/мл;  
представляющий собой сорбитол  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 100 мг/мл;

представляющий собой трегалозу  
(iv) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 9.0 мг/мл;  
представляющий собой хлорид натрия  
(iv) воду для инъекций до 1 мл.

75. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая:

(i) анти-TRBV9 антитело 25 мг/мл;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь  
гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 27 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) воду для инъекций до 1 мл.

76. Фармацевтическая композиция по п. 49, содержащая:

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
(iii) осмотический агент, 14,0 – 32,0 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) стабилизатор, представляющий собой 5,5 – 9,5 мг/мл;  
глицин  
(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,  
(iii) осмотический агент, 14,0 – 32,0 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) стабилизатор, представляющий собой 0,35 – 1,3 мг/мл;

полоксамер 188

(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,

(iii) осмотический агент, 35,0 – 65,0 мг/мл;

представляющий собой сорбитол

(iv) стабилизатор, представляющий собой 1,1 – 5,8 мг/мл;

метионин

(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый или ацетатный буфер,

(iii) осмотический агент, 6,0 – 11,5 мг/мл;

представляющий собой хлорид натрия

(iv) стабилизатор, представляющий собой 0,35 – 1,3 мг/мл;

полоксамер 188 или полисорбат 80

(v) воду для инъекций до 1 мл.

77. Фармацевтическая композиция по п. 49, содержащая:

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и

гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;

(iii) осмотический агент,

представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;

(iv) стабилизатор, представляющий собой глицин

5,5 – 9,5 мг/мл;

(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий собой смесь

гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой пролин 14,0 – 32,0 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
полоксамер 188 0,35 – 1,3 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой сорбитол 35,0 – 65,0 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
метионин 1,1 – 5,8 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл.

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,4 – 1,0 мг/мл и  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,08 – 4,2 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой хлорид натрия 6,0 – 11,5 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
полоксамер 188 или полисорбат 80 0,35 – 1,3 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл.

78. Фармацевтическая композиция по п. 49, содержащая:

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь



гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 21 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) стабилизатор, представляющий собой 7,51 мг/мл;  
глицин  
(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл и  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 9.0 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) стабилизатор, представляющий собой 0,5 мг/мл;  
поллоксамер 188  
(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл и  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент, 9.0 мг/мл;  
представляющий собой пролин  
(iv) стабилизатор, представляющий собой 1,0 мг/мл;  
поллоксамер 188  
(v) воду для инъекций до 1 мл.

(i) анти-TRBV9 антитело;  
(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
метионин 1,49 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл; или

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой сорбитол 50,0 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
метионин 4,48 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл.

(i) анти-TRBV9 антитело;

(ii) гистидиновый буфер, представляющий  
собой смесь

гистидина 0,517 мг/мл  
гистидина гидрохлорида моногидрата 0,350 мг/мл;  
(iii) осмотический агент,  
представляющий собой натрия хлорид 9,0 мг/мл;  
(iv) стабилизатор, представляющий собой  
полоксамер 188 или полисорбат 80 1,0 мг/мл;  
(v) воду для инъекций до 1 мл.

79. Применение фармацевтической композиции анти-TRBV9 антитела по любому из пп. 1-78 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного T-лимфоцитами, несущими в составе T-клеточного рецептора сегмент TRBV9, у субъекта, нуждающегося в этом.

80. Применение по п. 79, где заболевание или нарушение, опосредованное Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, выбрано из группы: артропатии, воспалительные заболевания кишечника, заболевания глаз, васкулиты, болезни системы кровообращения, заболевания почек, заболевания пищеварительной системы, лимфопролиферативные заболевания.

81. Применение по п. 79, где заболевание или нарушение, опосредованное Т-лимфоцитами, несущими в составе Т-клеточного рецептора сегмент TRBV9, выбрано из группы: спондилоартриты, сакроилиит, ассоциированный с псориазом, сакроилиит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, недифференцированная олигоартропатия, ювенильный спондилоартрит/энтезит-ассоциированный артрит, юношеский анкилозирующий спондилит (артрит, ассоциированный с энтезитом), ювенильный артрит, недифференцированный ювенильный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, неинфекционные увеиты, передний увеит, болезнь Бехчета, аортит, фиброз створок аортального и/или митрального клапанов с регургитацией, нарушения ритма, нарушения проводимости, нарушения функции левого желудочка, перикардит, миокардит, IgA-нефропатия, целиакия, Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз.

82. Применение по п. 81, где спондилоартрит представляет собой рентгенологический аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит), аксиальный спондилоартрит, периферический спондилоартрит, псориатический артрит, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, недифференцированный периферический спондилоартрит.