

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892653 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.05.31

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) СТАБИЛЬНЫЙ ЖИДКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

(31) 10-2016-0083039

(32) 2016.06.30

(33) KR

(86) PCT/KR2017/006855

(87) WO 2018/004260 2018.01.04

(71) Заявитель:
СЕЛЛТРИОН ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:
Ли Чжу Вон, Хан Вон Йон, Ким Су
Юнг, Ох Чжун Сок, Ким Со Ён, Хон
Су Хён, Схин Ён Кён (KR)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает ста-
бильный жидкий фармацевтический состав, со-
держащий антитело или его антигенсвязывающий
фрагмент, поверхностно-активное вещество, сахар
или его производное и буфер. Стабильный жидкий
фармацевтический состав в соответствии с настоя-
щим изобретением характеризуется низкой вязко-
стью, при этом характеризуется высоким содержа-
нием антитела, превосходной стабильностью при
длительном хранении на основании высокой ста-
бильности в условиях ускоренной деградации и
жестких условиях и может быть введен подкожно.

A1

201892653

201892653

A1

СТАБИЛЬНЫЙ ЖИДКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к стабильному жидкому фармацевтическому составу.

Описание известного уровня техники

[0002] Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) является клеточным сигнальным белком (цитокином), который вовлечен в системное воспаление и является цитокином, который опосредует ответы острой фазы. TNF- α связан с различными заболеваниями и нарушениями, в том числе с септициемией, инфекцией, аутоиммунными заболеваниями и отторжением трансплантата. TNF- α стимулирует иммунные ответы и вызывает многие клинические проблемы, ассоциированные с аутоиммунными патологиями, такими как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, болезнь Крона взрослых, педиатрическая болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит и т. п. Такие патологии можно лечить с применением ингибиторов TNF- α .

[0003] Инфликсимаб представляет собой вид химерного моноклонального антитела, которое может действовать как ингибитор TNF- α . Традиционные составы, содержащие данное антитело, получают в виде лиофилизированных порошков, которые восстанавливают, разбавляют и вводят инъекцией внутривенно с использованием режима дозирования, определяемого в соответствии с каждым заболеванием.

[0004] Например, на этикетке Remicade приведена информация о лиофилизированном составе, содержащем инфликсимаб, сахарозу, полисорбат 80 и фосфат натрия. Для внутривенной инъекции на ней приведена информация о стадии восстановления путем добавления воды для инъекций в

лиофилизированный состав и стадии разбавления восстановленного состава инъекционным солевым раствором, содержащим хлорид натрия.

[0005] Однако способ введения традиционного состава, описываемый выше (лиофилизация → восстановление → разбавление → внутривенное введение), имеет проблемы, заключающиеся в его стоимости, сложности и причинении пациенту дискомфорта из-за частого введения, отторжения и побочных эффектов, а также в том, что человек, который вводит состав, должен иметь медицинское образование.

[0006] Адалimumаб также представляет собой вид человеческого моноклонального антитела, которое может действовать как ингибитор TNF- α . Жидкий состав, содержащий адалimumаб, раскрывается, например, на этикетке Numira. Более того, в публикации заявки на выдачу патента Кореи № 10-2014-0134689 раскрывается жидкий состав, содержащий адалimumаб, фосфат натрия, цитрат натрия, лимонную кислоту, маннит, хлорид натрия и полисорбат 80 (пример 1), и улучшенный жидкий состав, содержащий адалimumаб, фосфат натрия, цитрат натрия, лимонную кислоту, маннит, аргинин, хлорид натрия и полисорбат 80 (пример 2).

[0007] Однако в случае описываемых выше жидких фармацевтических составов, содержащих NaCl или KCl в качестве изотонического средства, могут возникать проблемы, такие как осаждение и желатинизация, и, если концентрация антитела составляет не выше приблизительно 50 мг/мл, то частота введения и цикл введения могут быть ограничены.

[0008] Следовательно, существует потребность в стабильном жидком фармацевтическом составе, который может преодолеть проблемы описанных выше традиционных жидких фармацевтических составов, и который содержит антитело, в частности, инфликсимаб, в качестве ингибитора TNF- α .

РАСКРЫТИЕ

Техническая задача

[0009] Целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного жидкого фармацевтического состава, характеризующегося низкой вязкостью и характеризующегося при этом высоким содержанием антитела.

[0010] Другая цель настоящего изобретения заключается в обеспечении жидкого фармацевтического состава, характеризующегося превосходной стабильностью при длительном хранении на основании высокой стабильности в условиях ускоренной деградации и жестких условиях.

[0011] Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного жидкого фармацевтического состава, который можно вводить подкожно.

Решение технической задачи

[0012] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения содержит (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер.

[0013] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело (A) может включать антитело, которое связывается с TNF- α .

[0014] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело (A) может включать инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их смесь.

[0015] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело (A) может включать химерное моноклональное IgG-антитело на основе человеческих и мышиных областей.

[0016] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (А) могут содержать вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

[0017] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (А) могут содержать вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0018] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело (А) может содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0019] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (А) могут содержаться в концентрации 10-200 мг/мл.

[0020] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (В) может включать полисорбат, полоксамер или их смесь.

[0021] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (В) может включать полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из них.

[0022] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (В) может включать полисорбат 80.

[0023] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество (В) может содержаться в концентрации 0,02-0,1% (вес/об.).

[0024] В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар (С) может включать моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или смесь двух или более из них, а производное сахара (С) может включать сахароспирт, сахарную кислоту или их смесь.

[0025] В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (С) могут включать сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

[0026] В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (С) могут содержаться в концентрации 1-10% (вес/об.).

[0027] В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер (D) может содержать ацетат или гистидин.

[0028] В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер (D) может иметь концентрацию 1-50 мМ.

[0029] В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может иметь pH 4,0-5,5.

[0030] В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может не содержать аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин или их смеси.

[0031] В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может не содержать NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ или их смеси.

[0032] В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может не содержать хелатирующее средство.

[0033] В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 сП до 10 сП при измерении после 1 месяца хранения при 40°C ± 2°C или вязкостью от 0,5 сП до 5 сП при измерении после 6 месяцев хранения при 5°C ± 3°C.

[0034] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения может содержать (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат переменную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и переменную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер, содержащий ацетат или гистидин.

[0035] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения может содержать (A) 90-145 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат переменную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ

ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (B) 0,02-0,1% (вес/об.) поверхностно-активного вещества; (C) 1-10% (вес/об.) сахара или его производного; и (D) 1-50 mM буфера, содержащего ацетат или гистидин.

[0036] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может предназначаться для подкожного введения.

[0037] В одном варианте осуществления настоящего изобретения в отношении стабильного жидкого фармацевтического состава можно не осуществлять стадию восстановления, стадию разбавления или как стадию восстановления, так и стадию разбавления перед применением.

[0038] Предварительно заполненный шприц в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения заполняют стабильным жидким фармацевтическим составом.

[0039] Автоматическое устройство для инъекций в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения включает предварительно заполненный шприц.

Преимущественные эффекты

[0040] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением характеризуется низкой вязкостью, при этом характеризуется высоким содержанием антитела, характеризуется превосходной стабильностью при длительном хранении на основании высокой стабильности в условиях ускоренной деградации и жестких условиях, и может быть введен подкожно.

ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0041] Стабильный жидкий фармацевтический состав

[0042] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер.

[0043] Используемый в данном документе термин «не содержащий» означает, что состав совершенно не содержит соответствующего компонента. Кроме того, данный термин означает, что состав практически не содержит соответствующего компонента, то есть содержит соответствующий компонент в количестве, которое не влияет на активность антитела, а также на стабильность и вязкость жидкого фармацевтического состава. Например, термин означает, что состав содержит соответствующий компонент в количестве 0-1% (вес/об.), 0-1 ppm (вес/об.) или 0-1 ppb (вес/об.), исходя из общего веса жидкого фармацевтического состава.

[0044] (A) Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

[0045] Термин «антитело» относится к молекулам иммуноглобулина, состоящим из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей и двух легких цепей, соединенных между собой дисульфидными связями. Другие встречающиеся в природе антитела, имеющие измененную структуру, например, антитела верблюда, также включены в данное определение. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов (CH1, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена (CL). Вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи дополнительно могут быть подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность

областями (CDR), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемые каркасными областями (FR). Каждая из переменных области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи состоит из трех CDR и четырех FR, которые расположены от amino-конца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0046] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела поликлональное антитело, моноклональное антитело, рекомбинантное антитело, одноцепочечное антитело, гибридное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело или их фрагмент. Термин «химерное антитело» относится к антителу, содержащему последовательности переменной области тяжелой цепи и легкой цепи от одного вида и последовательности константной области от другого вида. В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела химерное IgG-моноклональное антитело на основе человеческих и мышиных областей. Химерное моноклональное IgG-антитело на основе человеческих и мышиных областей, состоит из мышиных переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи и связанных с ними человеческих константных областей тяжелой цепи и легкой цепи. Химерное моноклональное IgG-антитело на основе человеческих и мышиных областей, можно получить в соответствии со способом, известным из уровня техники. Например, инфликсимаб можно получить в соответствии со способом, описанным в патенте США № 6284471.

[0047] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать в качестве антитела антитело, которое связывается с TNF- α или эпитопом в TNF- α . Антитело, которое связывается с TNF- α или эпитопом в TNF- α , может включать инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их смесь. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело может включать инфликсимаб.

[0048] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или

его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать переменную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и переменную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

[0049] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0050] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0051] Концентрацию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно свободно контролировать в диапазоне, который практически не оказывает отрицательного воздействия на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 10-200 мг/мл. В другом варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 50-200 мг/мл. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента

может составлять 80-150 мг/мл. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 90-145 мг/мл. В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять 110-130 мг/мл. Если концентрация антитела или его антигенсвязывающего фрагмента находится в описанном выше диапазоне, то высокое содержание антитела или его антигенсвязывающего фрагмента позволяет увеличить степень свободы дозы и цикла введения, и фармацевтический состав может проявлять превосходную долгосрочную стабильность и низкую вязкость.

[0052] (В) Поверхностно-активное вещество

[0053] Примеры поверхностно-активного вещества включают без ограничения сложный полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты (например, полисорбат), полиоксиэтиленалкиловый эфир (например, Brij), алкилпентилполиоксиэтиленовый эфир (например, Triton-X), сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, полуксамер, Pluronic), додецилсульфат натрия (SDS) и т. п.

[0054] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество может включать сложный полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты (полисорбат). Полисорбат может включать полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из них. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полисорбат может включать полисорбат 20, полисорбат 80 или их смесь. В другом варианте осуществления настоящего изобретения полисорбат может включать полисорбат 80.

[0055] В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию поверхностно-активного вещества свободно можно контролировать в диапазоне, который практически не оказывает отрицательного воздействия на стабильность и вязкость стабильного жидкого

фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация поверхностно-активного вещества может составлять 0,001-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.) или 0,02-0,1% (вес/об.). Если концентрация поверхностно-активного вещества находится в описанном выше диапазоне, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долгосрочную стабильность и низкую вязкость.

[0056] (C) Сахар или его производное

[0057] Сахар может включать моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или смесь двух или более из них. Примеры моносахарида включают без ограничения глюкозу, фруктозу, галактозу и т. п. Примеры дисахарида включают без ограничения сахарозу, лактозу, мальтозу, трегалозу и т. п. Примеры олигосахарида включают без ограничения фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, маннанолигосахариды и т. п. Примеры полисахарида включают без ограничения крахмал, гликоген, целлюлозу, хитин, пектин и т. п.

[0058] Производное сахара может включать сахароспирт, сахарную кислоту или их смесь. Примеры сахароспирта включают без ограничения глицерин, эритрит, трейт, арабит, ксилит, рибит, маннит, сорбит, галактит, фуцит, идит, инозит, волемит, изомальт, мальтит, лактит, мальтотриит, мальтотетраит, полиглицит и т. п. Примеры сахарной кислоты включают без ограничения альдоновую кислоту (глицериновую кислоту и т. д.), улозоновую кислоту (нейраминовою кислоту и т. д.), уроновую кислоту (глюкуроновую кислоту и т. д.), альдаровую кислоту (винную кислоту и т. д.) и т. п.

[0059] В одном варианте осуществления настоящего изобретения сахар или его производное (C) могут включать сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

[0060] В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию сахара или его производного можно свободно контролировать в диапазоне, который практически не оказывает отрицательного воздействия на

стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация сахара или его производного может составлять 0,1-30% (вес/об.), 1-20% (вес/об.) или 1-10% (вес/об.). Если концентрация сахара или его производного может находиться в данном диапазоне, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долгосрочную стабильность и низкую вязкость.

[0061] (D) Буфер

[0062] Буфер, который используют в настоящем изобретении, представляет собой нейтрализующее вещество, которое минимизирует изменение pH, вызванное кислотой или щелочью. Примеры буфера включают фосфат, ацетат, сукцинат, глюконат, глутамат, цитрат, гистидин и т. п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать ацетат или гистидин. Если буфер содержит как ацетат, так и гистидин, то стабильность фармацевтического состава может быть снижена.

[0063] В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать ацетат. Примеры ацетата включают без ограничения ацетат натрия, ацетат цинка, ацетат алюминия, ацетат аммония, ацетат калия и т. п. Для регуляции pH буфер может дополнительно содержать кислоту, например, уксусную кислоту. Если буфер содержит ацетат, он может быть наиболее предпочтительным в отношении регуляции pH и стабильности.

[0064] В одном варианте осуществления настоящего изобретения буфер может содержать гистидин. Если буфер содержит гистидин, то он может содержать соль гистидина, например, хлорид гистидина, ацетат гистидина, фосфат гистидина, сульфат гистидина или подобное. Для регуляции pH буфер может содержать кислоту, например, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту или подобное.

[0065] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать цитрат, фосфат или их

смесь.

[0066] В одном варианте осуществления настоящего изобретения концентрацию буфера (или аниона буфера) можно свободно контролировать в диапазоне, который практически не оказывает отрицательного воздействия на стабильность и вязкость стабильного жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. Например, концентрация буфера или его аниона может составлять 1-50 мМ, 5-30 мМ или 10-25 мМ. Если концентрация буфера или его аниона находится в данном диапазоне, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долгосрочную стабильность и низкую вязкость.

[0067] (E) pH

[0068] В одном варианте осуществления настоящего изобретения pH стабильной жидкой фармацевтической композиции может составлять 4,0-5,5 или 4,7-5,3. Если pH находится в данном диапазоне, то фармацевтическая композиция может демонстрировать превосходную долгосрочную стабильность и низкую вязкость. pH фармацевтического состава можно регулировать с использованием буфера. Другими словами, если фармацевтический состав содержит определенное количество буфера, то он может демонстрировать pH в описанном выше диапазоне без необходимости применения отдельного pH-регулирующего средства. Если в качестве буфера используют цитрат, фосфат или их смесь, то будет сложно получить pH в описанном выше диапазоне. Если фармацевтический состав дополнительно содержит кислоту (например, хлористоводородную кислоту) или основание (например, гидроксид натрия) в качестве отдельного pH-регулирующего средства, то стабильность антитела может быть снижена.

[0069] (F) Другие компоненты

[0070] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать аспарагиновую кислоту,

лизин, аргинин или их смеси. Если стабильный жидкий фармацевтический состав содержит эти аминокислоты, то он может стать твердым. В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать одну или несколько аминокислот, за исключением описанных выше трех аминокислот. В этом случае стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать одну или несколько аминокислот в количестве 5% (вес/об.) или меньше, например, 0,001-5% (вес/об.), 0,001-1% (вес/об.), 0,01-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.), 0,1-5% (вес/об.) или 0,1-1% (вес/об.).

[0071] В другом варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать таурин. В этом случае таурин может содержаться в количестве 5% (вес/об.) или меньше, например, 0,001-5% (вес/об.), 0,001-1% (вес/об.), 0,01-5% (вес/об.), 0,01-1% (вес/об.), 0,1-5% (вес/об.) или 0,1-1% (вес/об.).

[0072] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ или подобное в качестве соли металла. Если стабильный жидкий фармацевтический состав содержит эти соли металлов, то может происходить осаждение в составе, и состав может желатинизироваться и может характеризоваться плохой стабильностью.

[0073] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать хелатирующее средство (например, EDTA). Если фармацевтический состав содержит хелатирующее средство, то скорость его окисления может повыситься.

[0074] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать консервант. Примеры консерванта включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый спирт, бензиловый спирт, алкилпарабен, катехол, резорцинол, циклогексанол, 3-

пентанол, м-крезол и т. п. Если фармацевтический состав содержит консервант, то консервант может не помогать в улучшении стабильности фармацевтического состава.

[0075] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав по настоящему изобретению может дополнительно содержать добавку, известную из уровня техники, которая практически не оказывает отрицательного воздействия на активность антитела, а также на стабильность и низкую вязкость состава. Например, фармацевтический состав может дополнительно содержать водный носитель, антиоксидант или смесь двух или более из них. Водным носителем является носитель, который является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным при введении людям) и пригодным для получения жидких фармацевтических составов. Примеры водного носителя включают без ограничения стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), стерильную солевую раствор, раствор Рингера, декстрозу и т. п. Примеры антиоксиданта включают без ограничения аскорбиновую кислоту и т. п.

[0076] (G) «Стабильный» жидкий фармацевтический состав

[0077] Термин «стабильный» в «стабильном» жидком фармацевтическом составе по настоящему изобретению означает, что антитело в соответствии с настоящим изобретением по сути сохраняет свою физическую стабильность, и/или химическую стабильность, и/или биологическую активность в ходе получения и/или при хранении. Различные аналитические методики для измерения стабильности белка общедоступны из уровня техники.

[0078] Физическая стабильность может быть оценена посредством способов, известных из уровня техники, которые предусматривают измерение видимого затухания света в образце (поглощения или оптической плотности). Такое измерение затухания света связано с мутностью состава. Кроме того, для физической стабильности могут быть измерены значения содержания высокомолекулярных компонентов, значения содержания низкомолекулярных

компонентов, количества интактных белков, количество невидимых невооруженным глазом частиц и т. п.

[0079] Химическая стабильность может быть оценена, например, с помощью выявления и количественного оценивания химически измененных форм антитела. Химическая стабильность включает изменение заряда (например, возникающее в результате дезамидирования или окисления), которое можно оценить, например, с помощью ионообменной хроматографии. Для химической стабильности можно измерить варианты заряда (кислотные или основные пики).

[0080] Биологическую активность можно оценить посредством способов, известных из уровня техники. Например, аффинность связывания с антигеном можно измерить с помощью ELISA.

[0081] В одном варианте осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав может быть стабильным на протяжении длительного периода времени.

[0082] В одном варианте осуществления настоящего изобретения термин «стабильный» жидкий фармацевтический состав означает жидкий фармацевтический состав, отвечающий одному или нескольким из следующих критериев.

[0083] Мутность

[0084] - Жидкий фармацевтический состав, характеризующийся поглощением A_{600} 0-0,0300 или 0-0,0700 при измерении с помощью спектрофотометра после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

[0085] - Жидкий фармацевтический состав, характеризующийся поглощением A_{600} 0-0,0300 или 0-0,0700 при измерении с помощью спектрофотометра после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях.

[0086] Содержание основного компонента (основной пик)

[0087] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание основного компонента после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 98%-100% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0088] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание основного компонента после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 98%-100% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0089] Содержание высокомолекулярных компонентов (пик, при котором время удерживания меньше, чем таковое при основном пике (интактный IgG))

[0090] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание высокомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ составляет 0-1,00% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0091] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание высокомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях составляет 0-1,00% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0092] Содержание низкомолекулярных компонентов (пик, при котором время удерживания больше, чем таковое при основном пике (интактный IgG))

[0093] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание низкомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ составляет 0-0,40% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0094] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание низкомолекулярных компонентов после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях составляет 0-0,40% при измерении с помощью SE-HPLC.

[0095] Содержание интактного иммуноглобулина G

[0096] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ составляет 94,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в невосстанавливающих условиях.

[0097] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях составляет 94,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в невосстанавливающих условиях.

[0098] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 94,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в невосстанавливающих условиях.

[0099] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 94,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в невосстанавливающих условиях.

[00100] Содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи

[00101] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ составляет 99,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в восстанавливающих условиях.

[00102] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях составляет 99,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в восстанавливающих условиях.

[00103] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 98,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в восстанавливающих условиях.

[00104] - Жидкий фармацевтический состав, в котором содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 98,0%-100% при измерении с помощью CE-SDS в восстанавливающих условиях.

[00105] Количество невидимых невооруженным глазом частиц

[00106] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 400,00$ мкм) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ составляет 0-1,000 при измерении с помощью HIAS.

[00107] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 400,00$ мкм) после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях составляет 0-1,000 при измерении с помощью HIAS.

[00108] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 0-30000 при измерении с помощью MFI.

[00109] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 0-30000 при измерении с помощью MFI.

[00110] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых

невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 0-200 при измерении с помощью MFI.

[00111] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 0-200 при измерении с помощью MFI.

[00112] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 6 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 0-500 при измерении с помощью MFI.

[00113] - Жидкий фармацевтический состав, в котором количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 6 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 0-500 при измерении с помощью MFI.

[00114] Скорость окисления

[00115] - Жидкий фармацевтический состав, в котором скорость окисления Met 255 тяжелой цепи после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ составляет 0%-2,5% при измерении с помощью LC-MS.

[00116] - Жидкий фармацевтический состав, в котором скорость окисления Met 255 тяжелой цепи после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях составляет 0%-2,5% при измерении с помощью LC-MS.

[00117] Варианты заряда

[00118] - Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий кислотный пик 20%-35% при измерении с помощью IEC-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

[00119] - Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий кислотный пик 20%-35% при измерении с помощью IEC-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях.

[00120] - Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий основной пик 33%-40% при измерении с помощью IEC-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

[00121] - Жидкий фармацевтический состав, демонстрирующий основной пик 33%-40% при измерении с помощью IEC-HPLC после 4 недель хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях.

[00122] Аффинность связывания с TNF- α

[00123] - Жидкий фармацевтический состав, характеризующийся аффинностью связывания с TNF- α 80%-120% при измерении с помощью ELISA после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$; и

[00124] - жидкий фармацевтический состав, характеризующийся аффинностью связывания с TNF- α 80%-120% при измерении с помощью ELISA после 12 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях.

[00125] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 сП до 10,0 сП при измерении после 1 месяца хранения при температуре $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 сП до 5,0 сП при измерении после 6 месяцев хранения при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

[00126] Способ получения стабильного жидкого фармацевтического состава

[00127] Стабильный жидкий фармацевтический состав по настоящему изобретению можно получить с применением любого известного способа,

который не ограничивается конкретным способом. Например, стабильный жидкий фармацевтический состав можно получить путем добавления буфера в раствор, содержащий поверхностно-активное вещество и сахар или его производное при регулировании pH раствора, а затем добавления антитела в смешанный раствор. В качестве альтернативы, жидкий фармацевтический состав можно получить путем получения раствора, содержащего некоторые вспомогательные вещества, на конечной стадии процесса очистки, а затем добавления оставшегося компонента в раствор. Например, жидкий фармацевтический состав можно получить путем получения раствора, содержащего антитело, буфер и сахар или его производное, а затем добавления поверхностно-активного вещества в раствор.

[00128] Кроме того, способ получения состава может включать или не включать стадию лиофилизации.

[00129] Если способ получения не предусматривает стадию лиофилизации, например, жидкий фармацевтический состав, полученный в соответствии с настоящим изобретением, можно обработать путем стерилизации, а затем немедленно поместить в закрытый контейнер.

[00130] Если способ получения предусматривает стадию лиофилизации, например, жидкий фармацевтический состав, полученный в соответствии с настоящим изобретением, можно лиофилизировать или лиофилизировать и сохранить, а затем компоненты, удаленные или модифицированные лиофилизацией и/или хранением, можно дополнить или заменить, за счет чего обеспечивается получение жидкого фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В качестве альтернативы, только компоненты жидкого фармацевтического состава по настоящему изобретению, за исключением компонентов, которые можно удалить или модифицировать лиофилизацией и/или хранением, можно лиофилизировать или лиофилизировать и сохранить, а затем к ним можно добавить исключенные компоненты, за счет чего обеспечивается получение жидкого фармацевтического состава в

соответствии с настоящим изобретением.

[00131] Способ применения стабильного жидкого фармацевтического состава

[00132] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения заболеваний, при которых активность TNF- α является вредным фактором. Примеры заболеваний, при которых активность TNF- α является вредным фактором, включают без ограничения септицемию, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, отторжение трансплантата, злокачественное раковое заболевание, легочные нарушения, нарушения кишечника, сердечные нарушения и т. п.

[00133] В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевания, при которых активность TNF- α является вредным фактором, могут быть выбраны из ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, язвенного колита, болезни Крона взрослых, педиатрической болезни Крона, псориаза и псориатического артрита.

[00134] Стабильный жидкий фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением может быть представлен в виде единичной дозированной формы, многократной дозированной формы или формы для подкожной самостоятельной инъекции.

[00135] Концентрации других компонентов, в том числе антитела, в жидком фармацевтическом составе, описываются выше, а общий объем жидкого фармацевтического состава может составлять 0,2-2,0 мл.

[00136] Доза и время введения жидкого фармацевтического состава могут варьировать в зависимости от вида заболевания, тяжести и течения заболевания, состояния здоровья пациента и ответа на лечение, а также от мнения лечащего врача и не ограничиваются конкретными дозой и временем введения. Например, один или несколько продуктов, содержащих жидкий фармацевтический состав, можно вводить дозой 1-10 мг/кг на основании концентрации антитела, а затем одинаковые или различные дозы можно вводить с интервалами в одну неделю,

две недели, три недели, один месяц, два месяца или три месяца.

[00137] В одном варианте осуществления настоящего изобретения в отношении стабильного жидкого фармацевтического состава можно не осуществлять стадию восстановления, стадию разбавления или как стадию восстановления, так и стадию разбавления перед применением.

[00138] Способ лечения и способ стабилизации

[00139] Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения пациента, имеющего заболевание, при котором активность TNF- α является вредным фактором, при этом способ предусматривает введение пациенту стабильного жидкого фармацевтического состава, содержащего (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер.

[00140] Настоящее изобретение также предусматривает способ стабилизации антитела в жидком фармацевтическом составе, при этом способ предусматривает получение стабильного жидкого фармацевтического состава, содержащего (A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер.

[00141] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело (A) может включать антитело, которое связывается с TNF- α .

[00142] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело (A) может включать инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их смесь.

[00143] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело (A) может включать химерное моноклональное IgG-антитело на основе человеческих и мышиных областей.

[00144] В одном варианте осуществления способа лечения или способа

стабилизации антитело (A) или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать переменную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и переменную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

[00145] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержать переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[00146] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело (A) может содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[00147] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) могут содержаться в концентрации 10-200 мг/мл.

[00148] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации поверхностно-активное вещество (B) может включать полисорбат, полуксамер или их смесь.

[00149] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации поверхностно-активное вещество (B) может включать полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из

них.

[00150] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации поверхностно-активное вещество (В) может включать полисорбат 80.

[00151] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации поверхностно-активное вещество (В) может содержаться в концентрации 0,02-0,1% (вес/об.).

[00152] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации сахар (С) может включать моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или смесь двух или более из них, а производное сахара (С) может включать сахароспирт, сахарную кислоту или их смесь.

[00153] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации сахар или его производное (С) могут включать сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

[00154] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации сахар или его производное (С) могут содержаться в концентрации 1-10% (вес/об.).

[00155] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации буфер (D) может содержать ацетат или гистидин.

[00156] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации буфер (D) может иметь концентрацию 1-50 мМ.

[00157] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может иметь pH 4,0-5,5.

[00158] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать

аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин или их смеси.

[00159] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ или их смеси.

[00160] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать хелатирующее средство.

[00161] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может не содержать консервант.

[00162] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может дополнительно содержать водный носитель, антиоксидант или смесь двух или более из них.

[00163] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может характеризоваться вязкостью от 0,5 сП до 10 сП при измерении после 1 месяца хранения при температуре 40°C ± 2°C или вязкостью от 0,5 сП до 5 сП при измерении после 6 месяцев хранения при температуре 5°C ± 3°C.

[00164] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать (А) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат переменную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и переменную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4,

домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (B) поверхностно-активное вещество; (C) сахар или его производное и (D) буфер, содержащий ацетат или гистидин.

[00165] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильный жидкий фармацевтический состав может содержать (A) 90-145 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (B) 0,02-0,1% (вес/об.) поверхностно-активного вещества; (C) 1-10% (вес/об.) сахара или его производного; и (D) 1-50 мМ буфера, содержащего ацетат или гистидин.

[00166] В одном варианте осуществления способа лечения стабильный жидкий фармацевтический состав можно вводить подкожно.

[00167] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации в отношении стабильного жидкого фармацевтического состава можно не осуществлять стадию восстановления, стадию разбавления или как стадию восстановления, так и стадию разбавления перед применением.

[00168] В одном варианте осуществления способа лечения или способа стабилизации стабильным жидким фармацевтическим составом можно заполнять предварительно заполненный шприц перед применением.

[00169] В одном варианте осуществления способа лечения или способа

стабилизации предварительно заполненный шприц можно включать в автоматическое устройство для инъекций перед применением.

[00170] Продукт

[00171] Настоящее изобретение также предусматривает продукт, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав и контейнер, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав в закрытом состоянии.

[00172] Стабильный жидкий фармацевтический состав описан выше.

[00173] В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер может быть образован из материала, такого как без ограничения стекло, полимер (пластик), металл или подобное. В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер представляет собой без ограничения бутылку, флакон, картридж, шприц (предварительно заполненный шприц, автоматический шприц) или пробирку. В одном варианте осуществления настоящего изобретения контейнер может представлять собой стеклянный или полимерный флакон или стеклянный или полимерный предварительно заполненный шприц.

[00174] Определенные формы продукта описанного выше флакона, картриджа, предварительно заполненного шприца или автоматического шприца, а также способы заполнения стабильным жидким фармацевтическим составом флакона, картриджа, предварительно заполненного шприца или автоматического шприца могут быть общедоступными или выполняемыми любым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, в патентах США №№ 4861335 и 6331174 и т. д. раскрывается определенная форма продукта предварительно заполненного шприца и способ заполнения. Например, в патентах США №№ 5085642 и 5681291 и т. д. раскрывается определенная форма продукта автоматического шприца и способ сборки. Описанный выше флакон, картридж, предварительно заполненный шприц или автоматический шприц, который используют в настоящем изобретении, может быть коммерчески доступным продуктом или продуктом, отдельно изготавливаемым

с учетом физических свойств стабильного жидкого фармацевтического состава, участка, в который состав вводится, дозы состава и т. п.

[00175] В одном варианте осуществления настоящего изобретения внутри контейнер может не быть покрыт силиконовым маслом. Если он покрыт силиконовым маслом, то стабильность состава может быть снижена. Контейнер может быть контейнером с одной дозой или с несколькими дозами.

[00176] В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт может дополнительно содержать инструкции, обеспечивающие способ применения стабильного жидкого фармацевтического состава, способ хранения состава или как способ применения, так и способ хранения. Способ применения состав предусматривает способ лечения заболевания, при котором активность TNF- α является вредным фактором, и может предусматривать путь введения, дозу состава и время введения.

[00177] В одном варианте осуществления настоящего изобретения продукт может содержать другие необходимые инструменты (например, иглу, шприц и т. д.) с коммерческой точки зрения и точки зрения пользователя.

[00178] Далее в данном документе настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на примеры. Однако следует понимать, что эти примеры приведены исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[00179] Примеры

[00180] Антитело, используемое в следующих экспериментальных примерах, представляло собой инфликсимаб, очищенный из коммерчески доступного Remsima (изготавливаемого компанией Celltrion).

[00181] Физическую стабильность, химическую стабильность и биологическую активность жидких фармацевтических составов, применяемых в следующих экспериментальных примерах, измеряли с использованием

следующих способов.

[00182] - Мутность

[00183] Поглощение при 600 нм измеряли с использованием спектрофотометра UV-Vis.

[00184] - Содержание основного компонента

[00185] Содержание основного компонента (% основного пика) измеряли с использованием эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

[00186] - Содержание высокомолекулярных компонентов

[00187] Содержание высокомолекулярных компонентов (% пика, находящегося перед основным пиком) измеряли с использованием эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

[00188] - Содержание низкомолекулярных компонентов

[00189] Содержание низкомолекулярных компонентов (% пика, находящегося после основного пика) измеряли с использованием эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

[00190] - Содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG)

[00191] Содержание интактного иммуноглобулина G (%) измеряли с использованием капиллярного электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия в невосстанавливающих условиях (NR CE-SDS).

[00192] - Содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC)

[00193] Содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (%) измеряли с использованием капиллярного электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия в восстанавливающих условиях (NR CE-SDS).

[00194] - Количество невидимых невооруженным глазом частиц

[00195] Экспериментальные примеры 1-4: количество невидимых невооруженным глазом частиц измеряли с использованием визуализации микропотока (MFI).

[00196] Экспериментальный пример 5: количество невидимых невооруженным глазом частиц измеряли с использованием счетчика частиц в жидкости с рассеиванием света (модель HIAS 9703).

[00197] - Окисление

[00198] Окисление (%) Met 255 тяжелой цепи измеряли с помощью пептидного картирования с использованием жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS).

[00199] - Варианты заряда

[00200] Кислотные и основные пики (%) измеряли с помощью ионообменной хроматографии-высокоэффективной жидкостной хроматографии (IEC-HPLC).

[00201] - Аффинность связывания с TNF- α

[00202] Аффинность связывания с TNF- α (%) измеряли с помощью твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA).

[00203] - Вязкость

[00204] С использованием микрокапиллярной проточной системы (кажущаяся скорость сдвига: $10^3 - 10^5 \text{ c}^{-1}$), оснащенной проточной кюветой (тип датчика B05; глубина кюветы 50 мкм), измеряли вязкость в шприце объемом 500 мкл при $25^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$.

[00205] Экспериментальный пример 1. Сравнение сахароспирта с NaCl; сравнение буфера ацетат/гистидин с буфером цитрат/фосфат; сравнение pH 4-5,5 с pH 6-7

[00206] Для получения жидких фармацевтических составов, подлежащих применению в экспериментальном примере 1, каждый буфер получали с обеспечением желаемого pH и добавляли в него сорбит или NaCl. Затем к ним добавляли антитело и добавляли поверхностно-активное вещество, за счет чего обеспечивается получение образцов, показанных в таблице 1 ниже. Определенное содержание каждого компонента показано в таблице 1 ниже. Концентрация буфера означает концентрацию молекул/анионов соответствующего соединения. Общий объем составлял 1 мл.

[00207] Таблица 1

	Содержание антитела (мг/мл)	Поверхностно-активное вещество	Сахароспирт или NaCl	Буфер	pH
Пример 1	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0
Пример 2	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Гистидин 10 мМ	5,5
Пример 3	100	Полисорбат 20 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Гистидин 10 мМ	5,5
Сравнительный пример 1	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	NaCl 140 мМ	Ацетат натрия 10 мМ	4,0
Сравнительный пример 2	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	NaCl 140 мМ	Цитрат натрия 10 мМ	5,0
Сравнительный пример 3	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Цитрат натрия 10 мМ	5,0
Сравнительный пример 4	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	NaCl 140 мМ	Гистидин 10 мМ	5,5
Сравнительный пример 5	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	NaCl 140 мМ	Фосфат натрия 10 мМ	6,0
Сравнительный пример 6	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Фосфат натрия 10 мМ	6,0
Сравнительный	100	Полисорбат 80	NaCl 140 мМ	Фосфат	7,0

пример 7		0,05% (вес/об.)		натрия 10 мМ	
Сравнительный пример 8	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Фосфат натрия 10 мМ	7,0

[00208] Жидкие фармацевтические составы, полученные согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1-8, хранили в течение 2 недель при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. В результате все составы, содержащие NaCl (сравнительные примеры 1, 2, 4, 5 и 7), демонстрировали осаждение и форму, подобную желатину. Кроме того, сравнительный пример 3, содержащий сорбит и содержащий цитрат натрия, и сравнительный пример 8, содержащий сорбит и содержащий фосфат натрия, также демонстрировали форму, подобную желатину.

[00209] Среди составов, содержащих сорбит, только составы из примеров 1, 2 и 3 и сравнительного примера 6 не демонстрировали форму желатина. В составах измеряли их стабильность после 0, 2 и 4 недель хранения при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ и их стабильность после 2 и 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. Результаты измерения показаны в таблицах 2-9 ниже.

[00210] Мутность

[00211] Таблица 2

	Через 0 недель при $5 \pm 3^\circ\text{C}$	Через 2 недели при $5 \pm 3^\circ\text{C}$	Через 4 недели при $5 \pm 3^\circ\text{C}$	Через 2 недели при $40 \pm 2^\circ\text{C}$	Через 4 недели при $40 \pm 2^\circ\text{C}$
Пример 1	0,0082	0,0060	0,0087	0,0364	0,0263
Пример 2	0,0099	0,1550	0,0082	0,0291	0,0562
Пример 3	0,0112	0,0059	0,0082	0,0358	0,0643
Сравнительный пример 6	0,0120	0,0228	0,0138	0,1127	0,3113

[00212] Как можно видеть из таблицы 2 выше, состав из примера 1, имеющий pH 4 и содержащий ацетат в качестве буфера, был наилучшим в отношении мутности, и, в частности, демонстрировал поглощение 0,0300 или ниже после 4 недель хранения при 40°C . Кроме того, можно видеть, что составы из примера 2

и 3, имеющие рН 5,5 и содержащие гистидин в качестве буфера, также демонстрировали поглощение 0,0700 или ниже после 4 недель хранения при 40°C.

[00213] Однако можно видеть, что состав из сравнительного примера 6, имеющий рН 6 и содержащий фосфат в качестве буфера, демонстрировал значительно повышенную мутность после 2 и 4 недель хранения при 40°C.

[00214] **Содержание высокомолекулярных компонентов**

[00215] Таблица 3

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 2 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 2 недели при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	0,4	0,8	0,6	0,8	0,7
Пример 2	0,6	1,1	0,9	1,6	1,4
Пример 3	0,6	1,1	0,8	1,4	1,3
Сравнительный пример 6	0,8	1,5	1,2	2,4	2,3

[00216] Как можно видеть из таблицы 3 выше, состав из примера 1 демонстрировал самое низкое содержание высокомолекулярных компонентов при всех условиях. В частности, состав из примера 1 демонстрировал содержание высокомолекулярных компонентов, составляющее 1,0% или меньше, после 4 недель хранения при температуре 40°C. Кроме того, можно видеть, что составы из примеров 2 и 3 демонстрировали содержание высокомолекулярных компонентов, составляющее 1,5% или меньше, после 4 недель хранения при температуре 40°C.

[00217] Содержание интактного иммуноглобулина G (% интактного IgG)

[00218] Таблица 4

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 2 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 2 недели при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	97,7	98,8	98,0	96,9	94,5
Пример 2	97,4	98,7	98,2	97,4	94,6
Пример 3	97,2	98,9	97,8	97,4	94,4
Сравнительный пример 6	97,2	98,6	98,3	97,1	93,6

[00219] Как можно видеть из таблицы 4 выше, значения содержания интактного иммуноглобулина в составах из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляли 94,0% или больше, что было выше, чем в сравнительном примере 6.

[00220] Содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC)

[00221] Таблица 5

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 2 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 2 недели при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	99,5	99,6	99,5	99,2	98,3
Пример 2	99,5	99,6	99,4	99,3	98,0
Пример 3	99,6	99,6	99,4	99,3	98,3
Сравнительный пример 6	99,6	99,6	99,4	99,3	97,6

[00222] Как можно видеть из таблицы 5 выше, значения содержания интактной тяжелой цепи и легкой цепи в составах из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляли 98,0% или больше, что было выше, чем в сравнительном примере 6.

[00223] Скорость окисления (Met 255 тяжелой цепи)**[00224] Таблица 6**

	Через 0 недель при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	2,2	2,4
Пример 2	2,0	2,5
Пример 3	2,1	2,5
Сравнительный пример 6	2,2	4,1

[00225] Как можно видеть из таблицы 6 выше, скорости окисления Met 255 тяжелой цепи в составах из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляли 2,5% или меньше, что было ниже, чем в сравнительном примере 6.

[00226] Варианты зарядов (кислотные пики)**[00227] Таблица 7**

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 2 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 2 недели при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	20,5	20,5	20,5	27,0	33,5
Пример 2	20,6	20,8	20,6	27,9	34,5
Пример 3	20,3	20,9	20,8	27,5	34,4
Сравнительный пример 6	20,4	20,9	20,9	30,3	38,6

[00228] Как можно видеть из таблицы 7, кислотные пики составов из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляли 35% или меньше, что было ниже, чем в сравнительном примере 6. Это указывает на то, что составы из примеров 1-3 являются стабильными составами, в которых дезамидирование, которое является основной причиной увеличения кислотных пиков, происходит реже.

[00229] Варианты зарядов (основные пики)**[00230] Таблица 8**

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 2 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 2 недели при 40±2°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	40,6	40,1	40,2	37,4	34,4
Пример 2	40,5	39,8	39,8	36,3	33,1
Пример 3	40,4	39,6	39,8	36,5	33,3
Сравнительный пример 6	40,4	39,8	40,0	35,1	30,9

[00231] Как можно видеть из таблицы 8 выше, основные пики составов из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляли 33% или больше, что было выше, чем в сравнительном примере 6.

[00232] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм)

[00233] Таблица 9

	Через 0 недель при 5±3°C	Через 4 недели при 5±3°C	Через 4 недели при 40±2°C
Пример 1	1527	7645	7005
Пример 2	4405	14257	29500
Пример 3	4525	1493	26923
Сравнительный пример 6	13282	6688	2319386

[00234] Как можно видеть из таблицы 9, количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) в составах из примеров 1-3 после 4 недель хранения при температуре 40°C составляло 30,000 или меньше, что было меньше, чем в сравнительном примере 6.

[00235] Экспериментальный пример 2. Эффект аминокислоты

[00236] Для получения жидких фармацевтических составов, подлежащих применению в экспериментальном примере 2, буфер, содержащий ацетат натрия, получали с обеспечением желаемого pH и добавляли в него сорбит. Затем к ним

добавляли антитело и добавляли поверхностно-активное вещество и аминокислоту/таурин, за счет чего обеспечивается получение образцов, показанных в таблице 10 ниже. Концентрация каждого компонента показана в таблице 10 ниже. Концентрация буфера означает концентрацию ацетатного аниона. Общий объем составлял 1 мл.

[00237] Таблица 10

	Содержание антитела (мг/мл)	Поверхностно-активное вещество	Сахароспирт или NaCl	Буфер	pH	Аминокислота/таурин ¹⁾
Пример 1	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	-
Эталонный пример 1	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Аланин
Эталонный пример 2	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Аспарагин
Эталонный пример 3	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Глутамин
Эталонный пример 4	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Глутаминовая кислота
Эталонный пример 5	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Глицин
Эталонный пример 6	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Изолейцин
Эталонный пример 7	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Лейцин
Эталонный пример 8	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Метионин
Эталонный пример 9	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Фенилаланин
Эталонный пример 10	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Пролин
Эталонный	100	Полисорбат 80	Сорбит	Ацетат	4,0	L-Серин

пример 11		0,05% (вес/об.)	4% (вес/об.)	натрия 10 мМ		
Эталонный пример 12	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Треонин
Эталонный пример 13	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Триптофан
Эталонный пример 14	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Тирозин
Эталонный пример 15	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	Валин
Эталонный пример 16	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	Таурин
Сравнительный пример 9	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Аспарагиновая кислота
Сравнительный пример 10	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Гистидин
Сравнительный пример 11	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Лизин
Сравнительный пример 12	100	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 4% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	4,0	L-Аргинин

[00238] ¹⁾ Аминокислоту или таурин добавляли в количестве 5% (вес/об.) или меньше.

[00239] Составы из сравнительных примеров 9, 10, 11 и 12, содержащие аспарагиновую кислоту, гистидин, лизин и аргинин, соответственно, становились твердыми после 24 часов хранения при $50 \pm 2^\circ\text{C}$.

[00240] Для составов, содержащих другие аминокислоты или таурин, измеряли стабильности после 24 часов хранения при $5 \pm 3^\circ\text{C}$ и $50 \pm 2^\circ\text{C}$, но не было существенного различия между этими составами и между этими составами и составом из примера 1.

[00241] Экспериментальный пример 3. Концентрация белка; концентрация поверхностно-активного вещества и вид сахара

[00242] Для получения жидких фармацевтических составов, подлежащих применению в экспериментальном примере 3, буфер, содержащий ацетат натрия, получали с обеспечением желаемого pH и добавляли в него сорбит, маннит, трегалозу или сахарозу. Затем к ним добавляли антитело и добавляли поверхностно-активное вещество, за счет чего обеспечивается получение образцов, показанных в таблице 11 ниже. Содержание каждого компонента показано в таблице 11 ниже. Концентрация буфера означает концентрацию ацетатного аниона. Общий объем составлял 1 мл.

[00243] Таблица 11

	Содержание антитела (мг/мл)	Поверхностно-активное вещество	Сахар	Буфер	pH
Пример 4	125	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 5	110	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 6	90	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 7	145	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 8	110	Полисорбат 80 0,02% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 9	110	Полисорбат 80 0,1% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 10	110	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Маннит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0
Пример 11	110	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Трегалоза 10% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0

Пример 12	110	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сахароза 10% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 мМ	5,0
------------------	-----	----------------------------------	------------------------------	---------------------------	-----

[00244] В составах измеряли их стабильность после 0, 2 и 4 недель хранения при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ и их стабильность после 2 и 4 недель хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. Результаты измерения показаны в таблицах 12-17 ниже.

[00245] Концентрация белка

[00246] Содержание высокомолекулярных компонентов

[00247] Таблица 12

	Содержание антитела (мг/мл)	Через 0 недель	Через 2 недели при 5°C	Через 4 недели при 5°C	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 6	90	1,0	1,1	1,1	0,8	0,8
Пример 5	110	1,1	1,1	1,2	1,0	1,0
Пример 4	125	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
Пример 7	145	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3

[00248] Как можно видеть из таблицы 12 выше, содержание высокомолекулярных компонентов повышалось по мере повышения концентрации антитела. Однако при концентрации антитела в диапазоне от 90 до 145 мг/мл значения содержания высокомолекулярных компонентов после 4 недель хранения при 5°C и 40°C , как правило, были низкими.

[00249] Концентрация поверхностно-активного вещества

[00250] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм)

[00251] Таблица 13

	Поверхностно- активное вещество	Через 0 недель	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 8	Полисорбат 80 0,02% (вес/об.)	590	9235	5581

Пример 5	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	6076	3957	6458
Пример 9	Полисорбат 80 0,1% (вес/об.)	997	2678	1672

[00252] Как можно видеть из таблицы 13 выше, при концентрации поверхностно-активного вещества в диапазоне от 0,02 до 0,1% (вес/об.) количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при 40°C составляло 10000 или меньше.

[00253] Вид сахара

[00254] Содержание основного компонента (основной пик)

[00255] Таблица 14

	Сахар	Через 0 недель	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 5	Сорбит 5% (вес/об.)	98,9	98,5	98,1
Пример 10	Маннит 5% (вес/об.)	98,9	98,6	98,2
Пример 11	Трегалоза 10% (вес/об.)	98,9	98,6	98,2
Пример 12	Сахароза 10% (вес/об.)	98,9	98,6	98,1

[00256] Как можно видеть из таблицы 14 выше, составы, содержащие сорбит, маннит, трегалозу или сахарозу в качестве сахара, демонстрировали содержание основного компонента 98% или больше после 4 недель хранения при 40°C.

[00257] Варианты зарядов (кислотные пики)

[00258] Таблица 15

	Сахар	Через 0 недель	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 5	Сорбит 5% (вес/об.)	19,6	27,2	33,9
Пример 10	Маннит 5% (вес/об.)	19,7	27,2	33,7
Пример 11	Трегалоза 10% (вес/об.)	19,6	27,3	34,0

Пример 12	Сахароза 10% (вес/об.)	19,7	27,3	33,8
------------------	---------------------------	------	------	------

[00259] Как можно видеть из таблицы 15 выше, составы, содержащие сорбит, маннит, трегалозу или сахарозу в качестве сахара, демонстрировали кислотный пик 35% или меньше после 4 недель хранения при 40°C.

[00260] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм)

[00261] Таблица 16

	Сахар	Через 0 недель	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 5	Сорбит 5% (вес/об.)	6076	3957	6458
Пример 10	Маннит 5% (вес/об.)	1055	865	4595
Пример 11	Трегалоза 10% (вес/об.)	2803	1572	3554
Пример 12	Сахароза 10% (вес/об.)	1246	2416	11230

[00262] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм)

[00263] Таблица 17

	Сахар	Через 0 недель	Через 2 недели при 40°C	Через 4 недели при 40°C
Пример 5	Сорбит 5% (вес/об.)	128	11	115
Пример 10	Маннит 5% (вес/об.)	36	37	84
Пример 11	Трегалоза 10% (вес/об.)	42	13	56
Пример 12	Сахароза 10% (вес/об.)	40	42	118

[00264] Как можно видеть из таблиц 16 и 17 выше, в составах, содержащих сорбит, маннит, трегалозу или сахарозу в качестве сахара, количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 1,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при 40°C составляло 15000 или меньше, и количество

невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 4 недель хранения при 40°C составляло 200 или меньше.

[00265] Экспериментальный пример 4. Вид поверхностно-активного вещества и эффект хелатирующего средства

[00266] Для получения жидких фармацевтических составов, подлежащих применению в экспериментальном примере 4, буфер, содержащий ацетат натрия, получали с обеспечением желаемого pH и добавляли в него сорбит. Затем к ним добавляли антитело и добавляли поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активного вещества и хелатирующего средства, за счет чего обеспечивается получение образцов, показанных в таблице 18 ниже. Содержание каждого компонента показано в таблице 18 ниже. Концентрация буфера означает концентрацию ацетатного аниона. Общий объем составлял 1 мл.

[00267] Таблица 18

	Содержание антитела (мг/мл)	Поверхностно-активное вещество	Сахар	Буфер	pH	Хелатирующее средство (EDTA)
Пример 13	120	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	-
Пример 14	120	Полисорбат 20 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	-
Пример 15	120	Полоксамер 188 0,8% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	-
Сравнительный пример 13	120	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	0,05 мг/мл
Сравнительный пример 14	120	Полисорбат 20 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	0,05 мг/мл
Сравнительный пример 15	120	Полоксамер 188 0,8% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 10 mM	5,0	0,05 мг/мл

[00268] В составах, показанных в таблице 18 выше, измеряли их стабильности после 0, 3 и 6 недель хранения при температуре $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, при температуре $25 \pm$

2°C и относительной влажности $60 \pm 5\%$, и при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ в закрытых условиях. Результаты измерения показаны в таблицах 19-20 ниже.

[00269] Вид поверхностно-активного вещества

[00270] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм)

[00271] Таблица 19

	Поверхностно-активное вещество	Через 0 недель при 5°C	Через 3 недели при 5°C	Через 6 недель при 5°C	Через 3 недели при 25°C	Через 6 недель при 25°C	Через 3 недели при 40°C	Через 6 недель при 40°C
Пример 13	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	50	149	46	34	182	249	55
Пример 14	Полисорбат 20 0,05% (вес/об.)	581	309	103	54	90	185	279
Пример 15	Полоксамер 188 0,8% (вес/об.)	208	67	86	172	56	344	2050

[00272] Как можно видеть из таблицы 19 выше, в составе из примера 13, содержащем полисорбат 80 в качестве поверхностно-активного вещества, количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 6 недель хранения при 40°C составляло 100 или меньше (наименьшее), а в составе из примера 15, содержащем полоксамер 188 в качестве поверхностно-активного вещества, количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 100,00$ мкм) после 6 недель хранения при 40°C составляло 2000 или больше (наибольшее).

[00273] Эффект хелатирующего средства (EDTA)

[00274] Скорость окисления (Met 255 тяжелой цепи)

[00275] Таблица 20

	Хелатирующее средство (EDTA)	Через 0 недель при 5°C	Через 3 недели при 5°C	Через 6 недель при 5°C	Через 3 недели при 40°C	Через 6 недель при 40°C
Пример 13	-	1,9	1,9	1,9	2,3	2,5
Пример 14	-	2,0	1,9	1,9	2,2	2,4
Пример 15	-	1,9	1,9	1,9	2,3	2,5
Сравнительный пример 13	0,05 мг/мл	1,9	1,8	1,8	2,9	3,3
Сравнительный пример 14	0,05 мг/мл	2,3	1,8	2,0	2,8	3,3
Сравнительный пример 15	0,05 мг/мл	1,8	1,9	1,9	2,8	3,4

[00276] Как можно видеть из таблицы 20 выше, в составах из сравнительных примеров 13-15, содержащих хелатирующее средство (EDTA), скорость окисления Met 255 тяжелой цепи после 6 недель хранения при 40°C повышалась по сравнению с таковой в составах из примеров 13-15, не содержащих хелатирующее средство (EDTA).

[00277] Экспериментальный пример 5. Долгосрочная стабильность

[00278] Для получения жидкого фармацевтического состава, подлежащего применению в экспериментальном примере 5, буфер, содержащий ацетат натрия, получали с обеспечением pH 5,0 и добавляли в него сорбит. Затем к ним добавляли антитело и добавляли поверхностно-активное вещество, за счет чего обеспечивается получение образца, показанного в таблице 21 ниже. Содержание каждого компонента показано в таблице 21 ниже. Концентрация буфера означает концентрацию ацетатного аниона. Общий объем составлял 1 мл.

[00279] Таблица 21

	Содержание антитела (мг/мл)	Поверхностно- активное вещество	Сахар	Буфер	pH
Пример 16	120	Полисорбат 80 0,05% (вес/об.)	Сорбит 5% (вес/об.)	Ацетат натрия 25 мМ	5,0

[00280] В составе, показанном в таблице 21, измеряли его стабильность после 0, 3 и 6 месяцев хранения при температуре $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ в закрытых условиях. Результаты измерения показаны в таблицах 22-27 ниже.

[00281] Количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 400,00$ мкм)

[00282] Таблица 22

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	35	26	48	32	43

[00283] Как можно видеть из таблицы 22 выше, количество невидимых невооруженным глазом частиц ($\geq 10,00$ мкм, $< 400,00$ мкм) в составе из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляло не более 100 или меньше.

[00284] Содержание интактного иммуноглобулина (% интактного IgG)

[00285] Таблица 23

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	94,6	93,9	94,3	94,4	94,4

[00286] Как можно видеть из таблицы 23 выше, содержание интактного иммуноглобулина G в составе из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляло не менее 94% или больше.

[00287] Содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи (% интактной HC+LC)

[00288] Таблица 24

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	99,7	99,5	99,6	99,4	99,4

[00289] Как можно видеть из таблицы 24 выше, содержание интактной тяжелой цепи и легкой цепи в составе из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляло не менее 99% или больше.

[00290] Содержание высокомолекулярных компонентов

[00291] Таблица 25

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	0,5	0,9	0,9	0,8	0,7

[00292] Как можно видеть из таблицы 25 выше, содержание высокомолекулярных компонентов в составе из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляло не выше 1,0% или меньше.

[00293] Содержание низкомолекулярных компонентов

[00294] Таблица 26

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3

[00295] Как можно видеть из таблицы 26 выше, содержание низкомолекулярных компонентов в составе из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляло не выше 0,4% или меньше.

[00296] **Аффинность связывания с TNF- α**

[00297] Таблица 27

	Через 0 месяцев при 5°C	Через 3 месяца при 5°C	Через 6 месяцев при 5°C	Через 9 месяцев при 5°C	Через 12 месяцев при 5°C
Пример 16	95	98	116	101	97

[00298] Как можно видеть из таблицы 27 выше, аффинность связывания с TNF- α состава из примера 16 после 12 месяцев хранения при 5°C составляла не менее 95% или больше.

[00299] В составе из примера 16 измеряли его вязкость после 0, 0,5, 1, 2 и 3 месяцев хранения при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в закрытых условиях и его вязкость после 6 месяцев хранения при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в закрытых условиях. Результаты измерения показаны в таблице 28 ниже.

[00300] **Вязкость (сП)**

[00301] Таблица 28

	Через 0 месяцев	Через 0,5 месяца при 40°C	Через 1 месяц при 40°C	Через 6 месяцев при 5°C
Пример 16	4,1	5,6	8,0	4,0

[00302] Как можно видеть из таблицы 28 выше, вязкость состава из примера 16 сохранялась на низком уровне (8,0 сП) после 1 месяца хранения при температуре $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ и сохранялась на низком уровне (4,0 сП) после 6 месяцев хранения при температуре $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> СЕЛЛТРИОН ИНК.
<120> СТАБИЛЬНЫЙ ЖИДКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ
<130> CPP2017022PCT
<150> KR 10-2016-0083039
<151> 2016-06-30
<160> 10
<170> KoPatentIn 3.0
<210> 1
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Антитело

<400> 1
Gln Phe Val Gly Ser Ser
1 5

<210> 2
<211> 3
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Антитело

<400> 2
Tyr Ala Ser
1

<210> 3
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Антитело

<400> 3
Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Антитело

<400> 4
Gly Phe Ile Phe Ser Asn His Trp
1 5

<210> 5
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело

<400> 5
Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr
1 5 10

<210> 6
<211> 11
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело

<400> 6
Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 107
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело

<400> 7
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys
100 105

<210> 8
<211> 119
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело

<400> 8
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115

<210> 9
<211> 236
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Антитело

<400> 9
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Phe Val Gly Ser Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
50 55 60
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile
65 70 75 80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
85 90 95

Ile	Asn	Thr	Val	Glu	Ser	Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	100	105	110
Ser	His	Ser	Trp	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Val	115	120	125
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	130	135	140
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	145	150	155
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	165	170	175
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	180	185	190
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	195	200	205
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	210	215	220
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					225	230	235

<210> 10
 <211> 469
 <212> Блок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Антитело

Met	Gly	Trp	Ser	Leu	Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Val	Ala	Thr	Arg	1	5	10	15
Val	Leu	Ser	Glu	Val	Lys	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	20	25	30	
Pro	Gly	Gly	Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	35	40	45	
Ser	Asn	His	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	50	55	60	
Glu	Trp	Val	Ala	Glu	Ile	Arg	Ser	Lys	Ser	Ile	Asn	Ser	Ala	Thr	His	65	70	75	80
Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	85	90	95	
Lys	Ser	Ala	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Thr	Asp	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Thr	100	105	110	
Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly				

130				135				140							
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
145					150					155					160
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
				165					170					175	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
			180						185				190		
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
		195					200					205			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		210				215					220				
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
225					230					235					240
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
				245					250					255	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			260						265					270	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
		275					280						285		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		290				295					300				
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
305					310					315					320
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
				325					330					335	
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
			340						345				350		
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
		355					360					365			
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
		370				375					380				
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
385					390					395					400
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
				405					410					415	
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
			420						425				430		
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
		435					440						445		
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
		450				455					460				
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
465															

Формула изобретения

1. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий

(A) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент;

(B) поверхностно-активное вещество;

(C) сахар или его производное и

(D) буфер, содержащий ацетат или гистидин.

2. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п. 1, где антитело (A) включает антитело, которое связывается с TNF- α .

3. Стабильный жидкий фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, где антитело (A) включает инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб или их смесь.

4. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, где антитело (A) включает химерное моноклональное IgG-антитело на основе человеческих и мышиных областей.

5. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) содержат

вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и

домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

6. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) содержат переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

7. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-6, где антитело (A) содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

8. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (A) содержится в концентрации 10-200 мг/мл.

9. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-8, где поверхностно-активное вещество (B) включает полисорбат, полоксамер или их смесь.

10. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, где поверхностно-активное вещество (B) включает полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или смесь двух или более из них.

11. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-10, где поверхностно-активное вещество (B) включает полисорбат 80.

12. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, где поверхностно-активное вещество (B) содержится в концентрации 0,02-0,1% (вес/об.).

13. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-12, где сахар (C) включает моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или

смесь двух или более из них, а производное сахара (C) включает сахароспирт, сахарную кислоту или их смесь.

14. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-13, где сахар или его производное (C) включают сорбит, маннит, трегалозу, сахарозу или смесь двух или более из них.

15. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, где сахар или его производное (C) содержатся в концентрации 1-10% (вес/об.).

16. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-15, где буфер (D) содержит ацетат.

17. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-16, где буфер (D) имеет концентрацию 1-50 мМ.

18. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-17, который имеет pH 4,0-5,5.

19. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 18, где состав не содержит аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин или их смеси.

20. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-19, где состав не содержит NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ или их смеси.

21. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-20, который не содержит хелатирующее средство.

22. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-21, который характеризуется вязкостью от 0,5 сП до 10 сП после 1 месяца хранения при 40°C ± 2°C или вязкостью от 0,5 сП до 5 сП после 6 месяцев хранения при 5°C ± 3°C.

23. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий

(A) 90-145 мг/мл антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую домен CDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, домен CDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и домен CDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6;

(B) 0,02-0,1% (вес/об.) поверхностно-активного вещества;

(C) 1-10% (вес/об.) сахара или его производного и

(D) 1-50 мМ буфера, содержащего ацетат или гистидин.

24. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-23, который предназначен для подкожного введения.

25. Стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из пп. 1-24, в отношении которого не осуществляют стадию восстановления, стадию разбавления или как стадию восстановления, так и стадию разбавления перед применением.

26. Предварительно заполненный шприц, заполненный стабильным жидким фармацевтическим составом по любому из пп. 1-25.

27. Автоматическое устройство для инъекций, включающее в себя предварительно заполненный шприц по п. 26.