

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193054 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.11

(51) Int. Cl. *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.07

(54) СТАБИЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ АЛЬБУВИРТИДА

(86) PCT/CN2019/085892

(72) Изобретатель:

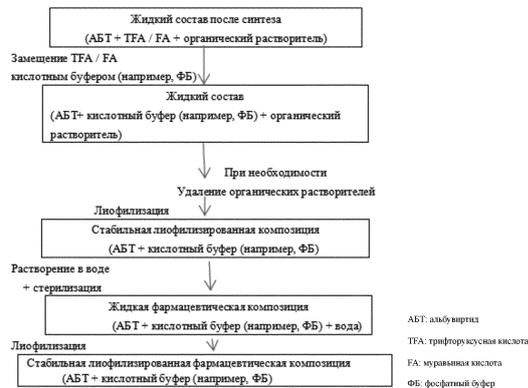
(87) WO 2020/223906 2020.11.12

Лу Жунцзянь, Минь Вэньцзе (CN)

(71) Заявитель:
**ФРОНТЕР БИОТЕХНОЛОДЖИС
ИНК. (CN)**

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(57) Жидкие композиции и стабильные лиофилизированные композиции, содержащие альбумин, ингибитор слияния ВИЧ-1. Настоящее изобретение также относится к способу их получения и применению таких композиций для предотвращения, лечения или профилактики заболеваний, вызванных ВИЧ.



202193054

A1

A1

202193054

СТАБИЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ АЛЬБУВИРТИДА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

1. Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим альбувиртид, ингибитор слияния ВИЧ-1, способам их получения и их применению для предотвращения, лечения или профилактики заболеваний, вызванных ВИЧ-инфекцией.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

2. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус, вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), стал одной из самых серьезных проблем для здоровья в мире. ВИЧ принадлежит к классу вирусов, называемых ретровирусами. Комплекс гликопротеина оболочки ВИЧ-1 (Env), который состоит из трех субъединиц gp120, связывающихся с рецептором, и трех субъединиц слитого белка gp41, опосредует проникновение вируса путем слияния вирусных и клеточных мембран и представляет собой привлекательную мишень для разработки противовирусных агентов. Во время реакции слияния участки N- и C-концевых гептадных повторов (NHR и CHR) эктодомена gp41 повторно сворачиваются в термостабильную структуру в форме пучка из шести спиралей (6-NB), представляющую собой активную для слияния конформацию, которая может соединять вирусные и клеточные мембраны для осуществления присоединения. Ряд пептидов, полученных из CHR gp41 (C-пептиды), могут специфически ингибировать проникновение вируса при низкой наномолярной концентрации, включая альбувиртид, который является ингибитором слияния пептида ВИЧ, модифицированного 3-малеимимидопропионовой кислотой (МРА). Альбувиртид может необратимо конъюгировать с сывороточным альбумином. Предыдущие исследования продемонстрировали его длительный период полураспада *in vivo* и высокую активность против ВИЧ.
3. Лекарственные вещества обычно консервируют в комбинации с одним или более другими агентами, которые выполняют разнообразные и специализированные функции. Свойства, которые обычно учитываются при получении композиций

активного лекарственного вещества, включают простоту получения, легкость введения и стабильность композиций. Из-за различных свойств активных лекарственных веществ для композиций обычно требуются фармацевтические вспомогательные вещества, которые уникальным образом адаптированы к активному лекарственному веществу, чтобы достичь благоприятных физических и фармацевтических свойств. Существует потребность в композициях альбумина с улучшенной стабильностью и способах получения таких фармацевтических композиций. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и обеспечивает соответствующие преимущества.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

4. В настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбумин и буферную систему, при этом композиция содержит буферные вспомогательные вещества при определенных концентрациях и соотношениях вспомогательных веществ и альбумина с определенными соотношениями органического растворителя и воды. Композиции альбумина обеспечивают легкость получения, легкость введения, с улучшенной стабильностью способа и стабильностью при хранении. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбумин и кислотный буфер, причем композиция имеет pH от 1,0 до 5,0.
5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65.

6. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, имеют рН от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции имеют рН от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции имеют рН от 1,5 до 3,0.
7. В некоторых вариантах осуществления альбуминид присутствует в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, в концентрации от 5 мг/мл до 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбуминид присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбуминид присутствует в концентрации от 15 мг/мл до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбуминид присутствует в концентрации от 15 мг/мл до 25 мг/мл.
8. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию от 10 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию примерно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и солевой формы кислоты.
9. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах

осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.

10. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40.
11. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, содержит уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту.
12. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидких композициях, предложенных в настоящем документе, содержит фосфорную кислоту и солевую форму указанной кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления кислотный

буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 60:40.

13. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены стабильные лиофилизированные композиции альбумина, полученные лиофилизацией жидких композиций, предложенных в настоящем документе.
14. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены стабильные лиофилизированные композиции, содержащие альбумин и кислотный буфер.
15. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, fumarовой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и солевой формы кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой фосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия.
16. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более

чем на 1% или не более чем на 0,5% во время лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления менее 2% альбумина во время лиофилизации образует димер. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7%, не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 5-дневного хранения при 25°C. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7%, не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения при 6°C. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 18%, не более чем на 12%, не более чем на 7%, или не более чем на 5% после 30-дневного хранения при 25°C. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% после 3-месячного хранения при -20°C.

17. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции альбумина, полученные растворением стабильных лиофилизированных композиций, описанных в настоящем документе, в воде для инъекций и стерилизацией растворенных композиций. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены лиофилизированные фармацевтические композиции альбумина, полученные лиофилизацией фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.
18. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены фармацевтические составы альбумина, полученные путем восстановления лиофилизированных фармацевтических композиций, описанных в настоящем

документе, в фармацевтически приемлемом носителе. В некоторых вариантах осуществления альбурвиртид присутствует в фармацевтических композициях в концентрации от 1,0 мг/мл до 80,0 мг/мл, и в концентрации от 5,0 мг/мл до 100,0 мг/мл в жидких композициях, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления альбурвиртид присутствует в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, в концентрации от 18,0 мг/мл до 22,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбурвиртид присутствует в фармацевтических составах, предложенных в настоящем документе, в концентрации от 3,0 мг/мл до 320,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбурвиртид присутствует в фармацевтических составах, предложенных в настоящем документе, в концентрации от 3,0 мг/мл до 200,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления альбурвиртид присутствует в фармацевтических составах, предложенных в настоящем документе, в концентрации от 3,0 мг/мл до 50,0 мг/мл.

19. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены устройства, содержащие фармацевтические составы альбурвиртида.
20. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены готовые изделия, содержащие стабильные лиофилизированные композиции альбурвиртида. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены готовые изделия, содержащие фармацевтические композиции альбурвиртида, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены готовые изделия, содержащие лиофилизированные фармацевтические композиции альбурвиртида, раскрытые в настоящем документе.
21. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбурвиртида из первой композиции, содержащей (a) альбурвиртид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбурвиртид и кислотный буфер, где кислотный буфер включает кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной

кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, и (ii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумината. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают корректировку концентрации альбумината во второй композиции перед лиофилизацией в диапазоне от 5 мг/мл до 200 мг/мл.

22. В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой хроматографический элюент.
23. В некоторых вариантах осуществления первая композиция дополнительно содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил.
24. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают замену ТФА или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером с использованием градиентного элюирования.
25. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает удаление органического растворителя из второй композиции перед этапом (ii). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель удаляют испарением при пониженном давлении. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель удаляют с помощью роторного испарителя. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит органический растворитель и воду в

соотношении от 30:70 до 40:60. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

26. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция имеет рН от 1,0 до 5,0. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция имеет рН от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция имеет рН от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция имеет рН от 1,5 до 3,0.
27. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают корректировку второй композиции до рН от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают корректировку второй композиции до рН от 1,0 до 3,5. Предложенные в настоящем документе способы включают корректировку второй композиции до рН от 1,5 до 3,0.
28. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в способах, предложенных в настоящем документе, имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию от 10 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер имеет концентрацию примерно 20 мМ.
29. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в способах, предложенных в настоящем документе, дополнительно содержит солевую форму кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.

30. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в способах, предложенных в настоящем документе, содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40.
31. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в способах, предложенных в настоящем документе, содержит хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту.
32. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в способах, предложенных в настоящем документе, содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 100:0 до 5:95. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении примерно 60:40.
33. В некоторых вариантах осуществления концентрацию альбумина во второй композиции корректируют в пределах от 5 мг/мл до 200 мг/мл способами, раскрытыми в данном документе. В некоторых вариантах осуществления концентрацию альбумина во второй композиции корректируют в пределах от 10 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрацию альбумина во второй композиции корректируют в пределах от 15 мг/мл до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрацию альбумина во второй композиции корректируют до примерно 20 мг/мл.
34. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены стабильные лиофилизированные композиции альбумина, полученные способом, раскрытым в настоящем документе.

35. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают (а) растворение описанных стабильных лиофилизированных композиций альбумина в воде для инъекций; и (b) стерилизации растворенных композиций для получения фармацевтических составов альбумина. В некоторых вариантах осуществления стерилизация включает септическую фильтрацию.
36. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают лиофилизацию фармацевтических композиций альбумина, описанных в настоящем документе, для получения лиофилизированных фармацевтических композиций альбумина.
37. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают восстановление лиофилизированных фармацевтических композиций альбумина в фармацевтически приемлемом носителе для получения фармацевтических составов альбумина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает (а) воду для инъекций, (b) физиологический раствор, (c) физиологический раствор и бикарбонат натрия, (d) Na_2HPO_4 , (e) Na_3PO_4 , или (f) физиологический раствор и Na_2HPO_4 ; или его калиевую форму.
38. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие смесь: (а) терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества стабилизатора, который содержит фосфатную группу, где указанную лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбумин в концентрации 10,0 мг/мл, при этом водный раствор имеет pH от 1,0 до 5,0. В некоторых вариантах осуществления водный раствор имеет pH от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления водный раствор имеет pH от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления водный раствор имеет pH от 1,5 до 3,0.
39. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие смесь (а)

- терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества стабилизатора, который содержит лимонную кислоту.
40. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие смесь (a) терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества стабилизатора, который содержит хлористоводородную кислоту.
41. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 1:10 до 200:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 1:5 до 100:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 1:2 до 50:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 2:1 до 25:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 3:1 до 10:1.
42. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, который содержит фосфорную кислоту и/или солевую форму фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает натриевую соль фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает калиевую соль фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает аммониевую соль фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает натриевую соль фосфорной кислоты и калиевую соль фосфорной кислоты.
43. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит натриевую соль фосфорной кислоты при молярном

соотношении натрия и фосфора от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит натриевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении натрия и фосфора от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит калиевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении калия и фосфора от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит калиевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении калия и фосфора от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит аммониевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении аммония и фосфора от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит аммониевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении аммония и фосфора от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит натриевую соль и калиевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении натрия и калия в сумме и фосфора от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит натриевую соль и калиевую соль фосфорной кислоты при молярном соотношении натрия и калия в сумме и фосфора от 0,2:1 до 0,6:1.

44. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, содержащий дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, и соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, содержащий дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, и соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 60:40 до 40:60.
45. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбувиртида из жидкой композиции, содержащей (а) альбувиртид и (b) кислотный буфер,

включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера таким образом, чтобы альбумин имел концентрацию от 5 мг/мл до 200 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 5 мг/мл до 200 мМ; (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизованной композиции альбумина, причем кислотный буфер включает кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты.

46. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция дополнительно содержит органический растворитель, выбранный из ацетонитрила, метанола, этанола, изопропанола, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65.
47. В некоторых вариантах осуществления количество альбумина корректируют до концентрации от 10 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество альбумина корректируют до концентрации от 15 мг/мл до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество альбумина корректируют до концентрации от 15 мг/мл до 25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество кислотного буфера корректируют до концентрации от 10 мМ до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления количество кислотного буфера корректируют до концентрации от 15 мМ до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления количество кислотного буфера корректируют до концентрации примерно 20 мМ.

48. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает корректировку жидкой композиции до рН от 1,0 до 5,0. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает корректировку жидкой композиции до рН от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает корректировку рН жидкой композиции до рН от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно корректировку жидкой композиции до рН от 1,5 до 3,0.
49. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер дополнительно содержит солевую форму кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение натрия, калия и аммония в сумме и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение натрия, калия и аммония в сумме и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
50. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную

кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 60:40 до 40:60. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает (а) растворение стабильной лиофилизированной композиции в воде для инъекций; и (b) стерилизации растворенной композиции для получения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная стерилизация включает септическую фильтрацию.

51. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лиофилизацию фармацевтической композиции для получения лиофилизированной фармацевтической композиции.
52. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции в фармацевтически приемлемом носителе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает (а) воду для инъекций, (b) физиологический раствор, (c) физиологический раствор и бикарбонат натрия, (d) Na_2HPO_4 , (e) Na_3PO_4 , или (f) физиологический раствор и Na_2HPO_4 ; или его калиевую форму.
53. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы ингибирования вирусной репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов, раскрытых в настоящем документе.
54. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов, раскрытых в настоящем документе.
55. В некоторых вариантах осуществления субъект был инфицирован ВИЧ, подвергался воздействию ВИЧ или подвергается высокому риску контакта с ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

56. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения СПИД у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов, раскрытых в настоящем документе.
57. В некоторых вариантах осуществления восстановленные фармацевтические составы, предложенные в настоящем документе, вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.
58. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение 100-2000 мг альбувиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение 320 мг альбувиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают еженедельное введение, введение раз в две недели, введение ежемесячно, введение раз в два месяца или ежеквартальное введение.
59. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ выбрано из группы, состоящей из следующих: (a) абакавир (ZIAGEN); (b) диданозин с энтеросолюбильной оболочкой (VIDEX EC); (c) диданозин (VIDEX); (d) эмтрицитабин (EMTRIVA); (e) ламивудин (EPIVIR); (f) ставудин (ZERIT); (g) тенофовира алафенамид (VEMLIDY); (h) тенофовира дизопроксил фумарат (VIREAD); (i) зидовудин (RETROVIR); (j) эфавиренц (SUSTIVA); (k) этравирин (INTELENCE); (l) невирапин (VIRAMUNE); (m) рилпивирин (EDURANT); (n) атазанавир (REYATAZ); (o) ATV/c (EVOTAZ); (p) дарунавир (PREZISTA); (q) DRV/c (PREZCOBIX); (r) фосампренавир (LEXIVA); (s) индинавир (CRIXIVAN); (t) лопинавир/ритонавир (KALETRA); (u) нелфинавир (VIRACEPT); (v) ритонавир (NORVIR); (w) саквинавир (INVIRASE); (x) типранавир (APTIVUS); (y) долутегравир (TIVICAY); (z) ралтегравир (ISENTRESS); (aa) энфувиртид

- (FUZEON); (ab) маравирик (SETZENTRY); (ac) ибализумаб (TROGARZO); и любая их комбинация.
60. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ выбрано из группы, состоящей из: (a) ABC/ZDV/3TC (TRIZIVIR); (b) ABC/3TC (EPZICOM); (c) ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ); (d) FTC/EFV/TDF (ATRIPLA); (e) FTC/RPV/TDF (COMPLERA); (f) FTC/TAF (DESCOVY); (g) FTC/EVG/c/TAF (GENVOYA); (h) FTC/RPV/TAF (ODEFSEY); (i) FTC/EVG/c/TDF (STRIBILD); (j) FTC/TDF (TRUVADA); (k) 3TC/AZT (COMBIVIR); (l) BIC/FTC/TAF (BIKTARVY); (m) DTG/RPV (JULUCA); и любой их комбинации.
61. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

62. **ФИГ. 1. Иллюстрация процесса получения стабильной лиофилизированной композиции, содержащей альбуминиды и кислотный буфер.**
63. **ФИГ. 2. Стабильность композиций альбуминида с различными pH и кислотными буферами:** Снижение чистоты композиций альбуминида во время лиофилизации варьировалось в зависимости от pH композиций и типа кислотных буферов.
64. **ФИГ. 3. Стабильность композиций альбуминида-ФБ, имеющих различные значения pH и концентрации ФБ во время лиофилизации:** На ФИГ. 3 показаны контурные графики среднего снижения чистоты композиций альбуминида-ФБ из Таблицы 1, имеющих различные pH и концентрации ФБ во время лиофилизации. Каждая точка данных на наклонной линии (т.е. контурной линии) имеет одинаковое среднее снижение (%) чистоты, как указано числом на линии. ФБ: фосфатный буфер.
65. **ФИГ. 4. Стабильность композиций альбуминида-ЦБ, имеющих различные pH и концентрации цитратного буфера:** На ФИГ. 4 показаны контурные графики среднего снижения чистоты композиций альбуминида-ЦБ, имеющих разные значения pH и ЦБ. Каждая точка данных на наклонной линии (т.е. контурной

линии) имеет одинаковое среднее снижение (%) чистоты, как указано числом на линии. ЦБ: цитратный буфер

66. **ФИГ. 5. Стабильность лиофилизированных композиций альбумина при 25°C:** На ФИГ. 5 показано снижение чистоты лиофилизированных композиций альбумина, имеющих различные кислотные буферы, в течение 30-дневного периода при 25°C.
67. **ФИГ. 6. Стабильность лиофилизированных композиций альбумина-ФБ при 25°C:** ФИГ. 6 показывает снижение чистоты лиофилизированных композиций альбумина-ФБ, имеющих различные рН и концентрации фосфатных буферов, в течение 30-дневного периода при 25°C.
68. **ФИГ. 7. Стабильность лиофилизированных композиций альбумина-ФБ:** На ФИГ. 7 показаны контурные графики среднего снижения чистоты лиофилизированных композиций альбумина-ФБ из Таблицы 8, имеющих различные концентрации альбумина и ФБ при 25°C. Каждая точка данных на наклонной линии (т.е. контурной линии) имеет одинаковое среднее снижение (%) чистоты, как указано числом на линии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

69. Следует понимать, что настоящее раскрытие не ограничивается конкретными вариантами осуществления, изложенными в настоящем документе, и также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.
70. Используемая форма в единственном числе относится к одному или более чем одному грамматическому объекту статьи. Например, агент относится к одному агенту или двум или более агентам.
71. Используемый в настоящем документе термин “буфер” охватывает те агенты, которые поддерживают рН раствора в приемлемом диапазоне до лиофилизации. Типичные буферы включают, помимо прочего, кислотные буферы, основные буферы или их смеси. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, уксусную

кислоту, лимонную кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФА), серную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, янтарную кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, пропановую кислоту, пропандиовую кислоту, масляную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту и щавелевую кислоту; и их соли.

72. Используемые в настоящем документе термины “лиофилизация”, “лиофилизированный” относятся к способу, при котором материал, подлежащий сушке, сначала замораживают, а затем лед или замороженный растворитель удаляют сублимацией в вакууме. В предварительно лиофилизированные композиции могут быть включены один или более вспомогательных веществ для повышения стабильности лиофилизованного продукта при хранении.
73. Используемые в настоящем документе термины “восстановление” или “восстановленный” относятся к процессу регидратации лиофилизованной композиции с помощью раствора.
74. В настоящем документе “стабильная” композиция представляет собой композицию, в которой активный ингредиент в ней (например, альбумин) по существу сохраняет свою физическую стабильность и/или химическую стабильность и/или биологическую активность при хранении. Стабильность можно измерить при выбранной температуре в течение выбранного периода времени. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильной композиции альбумина снижается во время хранения не более чем на 10%. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильной композиции альбумина снижается во время хранения не более чем на 5%. Примеси включают, например, изоформы альбумина, гидролизованную форму альбумина и/или димеры альбумина. В данной области доступны различные аналитические методы измерения стабильности белка, которые рассматриваются в Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY, Pubs. (1991) и Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993). В некоторых вариантах осуществления чистоту альбумина измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

75. Используемый в настоящем документе термин “фармацевтическая композиция” относится к препаратам, которые находятся в такой форме, которая позволяет активным ингредиентам быть эффективными, и которые стерилизованы, не содержат дополнительных компонентов, токсичных для субъектов, которым композиция будет введена. “Фармацевтически приемлемые” или “физиологически приемлемые” разбавители, носители или вспомогательные вещества (переносящие среды, добавки) представляют собой такие, которые допустимо вводить субъекту-млекопитающему для обеспечения эффективной дозы применяемого активного ингредиента. “Фармацевтическая композиция” может представлять собой жидкую композицию или лиофилизированную композицию. “Фармацевтическая композиция” также может быть фармацевтическим составом. Используемый в настоящем документе термин “фармацевтический состав” относится к жидкой фармацевтической композиции, готовой для введения. “Фармацевтическая композиция” может включать один или более “фармацевтически приемлемых носителей”, которые являются носителями, нетоксичными для клетки или млекопитающего, подвергающегося их воздействию в используемых дозировках и концентрациях. Термин “носитель” относится к разбавителю, вспомогательному веществу или переносящей среде, с которыми вводят терапевтическое средство. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.
76. Используемый в настоящем документе термин “субъект” относится к млекопитающему. Субъектом может быть человек или млекопитающее, не относящееся к человеку, такое как собака, кошка, бык, лошадь, мышь, крыса, кролик или их трансгенные виды. Субъект может быть человеком.
77. Используемые в настоящем документе термины “лечить”, “лечение” и т.п. относятся к курсу действий (например, введению альбумина или фармацевтической композиции, содержащей альбумин), инициированному после того, как заболевание, расстройство или состояние или его симптом были диагностированы, наблюдались и т.п., для устранения, уменьшения, подавления, смягчения или улучшения, временно или навсегда, по меньшей мере, одной из

основных причин заболевания, расстройства или состояния, поражающего субъекта, или по меньшей мере одного из симптомов, связанных с заболеванием, нарушением, состоянием, поражающим субъекта. Таким образом, лечение включает ингибирование (т.е. остановку развития или дальнейшего развития заболевания, расстройства или состояния или связанных с ними клинических симптомов) заболевания в активной стадии.

78. Используемые в настоящем документе термины “предотвращать”, “предотвращают”, “предотвращение”, и т.п. относятся к курсу действий (например, введению альбувиртида или фармацевтической композиции, содержащей альбувиртид), инициированному определенным образом (например, до начала заболевания, расстройства, состояния или его симптома), чтобы предотвратить, подавить, или уменьшить, временно или постоянно, риск развития у субъекта заболевания, расстройства, состояния или тому подобного (что определяется, например, отсутствием клинических симптомов) или отсрочивая их начало, как правило, в контексте субъекта, предрасположенного к определенному заболеванию, расстройству или состоянию. В определенных случаях эти термины также относятся к замедлению прогрессирования заболевания, расстройства или состояния или ингибированию их прогрессирования до вредного или иного нежелательного состояния.

79. Используемые в настоящем документе термины “вводить”, “вводят”, “введение” относятся к действию доставки или обеспечения доставки активного вещества в организм субъекта с помощью способа, описанного в настоящем документе или известного на данном уровне техники. Введение соединения или фармацевтической композиции включает назначение соединения или фармацевтической композиции для доставки в организм пациента. Примеры форм введения включают пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, сиропы, суспензии; инъекционные лекарственные формы, такие как внутривенные (в/в), внутримышечные (в/м) или внутрибрюшинные (в/б); трансдермальные лекарственные формы, включая кремы, желе, порошки или

пластыри; трансбуккальные лекарственные формы; ингаляционные порошки, спреи, суспензии, и ректальные свечи.

80. Используемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” активного лекарственного вещества (например, альбувиртида) при использовании в связи с заболеванием или расстройством относится к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания или расстройства или для отсрочки или минимизирования одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. Терапевтически эффективное количество активного лекарственного вещества (например, альбувиртида) означает количество лекарственного вещества, которое при использовании отдельно или в комбинации с другими методами лечения могло бы обеспечить терапевтический эффект при лечении или ведении заболевания или расстройства. Термин охватывает количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. Термин также относится к количеству соединения, которое в достаточной степени вызывает биологический или медицинский ответ биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или клиницисту.
81. Используемый в настоящем документе термин “стабилизатор” относится к тем веществам, которые можно применять для сохранения физической стабильности, и/или химической стабильности, и/или биологической активности активного ингредиента (например, альбувиртида) во время лиофилизации или хранения. Типичные стабилизаторы включают, помимо прочего, осмолитические стабилизаторы, ионные соли или их смеси. В некоторых вариантах осуществления стабилизаторы могут включать ионные кислоты, включая фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту (TFA), серную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, янтарную кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, пропановую кислоту, пропандиовую кислоту,

масляную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту и щавелевую кислоту; и/или любые их соли.

82. Используемый в настоящем документе термин “эффективное количество” стабилизатора при использовании в лиофилизированной фармацевтической композиции с активным ингредиентом в ней (например, альбуминидом) относится к количеству, достаточному для обеспечения физической стабильности и/или химической стабильности и/или биологической активности активного ингредиента во время лиофилизации или хранения. Стабильность во время лиофилизации можно измерить до и после процесса лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает количество, при котором чистота альбуминида в лиофилизированной фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, снижается не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1% или не более чем на 0,5% во время лиофилизации. Стабильность при хранении можно измерить при выбранной температуре в течение выбранного периода времени. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает количество, при котором чистота альбуминида в лиофилизированной фармацевтической композиции, приводимой в настоящем документе, снижается не более чем на 10% или не более чем на 5% во время хранения. Примеси включают, например, изоформы альбуминида, гидролизованную форму альбуминида и/или димеры альбуминида. В данной области доступны различные аналитические методы измерения стабильности белка, которые рассматриваются в Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY, Pubs. (1991) и Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993). В некоторых вариантах осуществления чистоту альбуминида измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

А. Жидкие композиции

83. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбуминид и кислотный буфер, причем композиция имеет рН от 1,0 до 5,0. В некоторых вариантах осуществления

кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФА) или серную кислоту; и их соль.

84. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 0,1 до 300 мг/мл, от 0,1 до 250 мг/мл, от 0,1 до 200 мг/мл, от 0,1 до 175 мг/мл, от 0,1 до 150 мг/мл, от 0,1 до 125 мг/мл или от 0,1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 1 до 300 мг/мл, от 1 до 250 мг/мл, от 1 до 200 мг/мл, от 1 до 175 мг/мл, от 1 до 150 мг/мл, от 1 до 125 мг/мл, от 1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 5 до 300 мг/мл, от 5 до 250 мг/мл, от 5 до 200 мг/мл, от 5 до 175 мг/мл, от 5 до 150 мг/мл, от 5 до 125 мг/мл или от 5 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 10 до 300 мг/мл, от 10 до 250 мг/мл, от 10 до 200 мг/мл, от 10 до 175 мг/мл, от 10 до 150 мг/мл, от 10 до 120 мг/мл или от 10 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 15 до 300 мг/мл, от 15 до 250 мг/мл, от 15 до 200 мг/мл, от 15 до 175 мг/мл, от 15 до 150 мг/мл, от 15 до 125 мг/мл или от 15 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 20 до 300 мг/мл, от 20 до 250 мг/мл, от 20 до 200 мг/мл, от 20 до 175 мг/мл, от 20 до 150 мг/мл, от 20 до 125 мг/мл или от 20 до 100 мг/мл.
85. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 0,1 до 75 мг/мл, от 1 до 75 мг/мл, от 5 до 75 мг/мл, от 10 до 75 мг/мл, от 15 до 75 мг/мл, от 20 до 75 мг/мл, от 0,1 до 50 мг/мл, от 1 до 50 мг/мл, от 5 до 50 мг/мл, от 10 до 50 мг/мл, от 15 до 50 мг/мл, от 20 до 50 мг/мл, от 0,1 до 45 мг/мл, от 1 до 45 мг/мл, от 5 до 45 мг/мл, от 10 до 45 мг/мл, от 15 до 45 мг/мл, от 20 до 45 мг/мл, от 0,1 до 40 мг/мл, от 1 до 40 мг/мл, от 5 до 40 мг/мл, от 10 до 40 мг/мл, от 15 до 40 мг/мл, от 20 до 40 мг/мл, от 0,1 до 35 мг/мл, от 1 до 35 мг/мл, от 5 до 35 мг/мл, от 10 до 35 мг/мл, от 15 до 35 мг/мл, от 20 до 35 мг/мл, от 0,1 до 30 мг/мл, от

осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации от 15 до 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации от 15 до 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации от 15 до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации от 15 до 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации от 15 до 25 мг/мл.

88. В определенных вариантах осуществления композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбурвиртид в концентрации примерно 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл или 300 мг/мл.
89. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 10 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 15 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат

альбурвиртид в концентрации примерно 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 75 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 125 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 175 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбурвиртид в концентрации примерно 300 мг/мл.

90. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В

некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат два органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и этанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и этанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат метанол и изопропанол. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать три органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат этанол, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол, метанол и изопропанол. В дополнение к конкретно проиллюстрированным выше, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, также могут включать другой органический

растворитель, известный в данной области техники, отдельно или в комбинации с примерами, приведенными в настоящем документе.

91. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5 (об./об.), от 10:90 до 90:10 (об./об.), от 15:85 и 85:15 (об./об.), от 20:80 до 80:20 (об./об.), от 25:75 до 75:25 (об./об.), от 30:70 до 70:30 (об./об.), от 35:65 до 65:35 (об./об.), от 40:60 до 60:40 (об./об.), от 45:55 до 55:45 (об./об.) или примерно 50:50 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 10:90 до 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 15:85 до 85:15 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 80:20 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 25:75 до 75:25 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 70:30 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 35:65 до 65:35 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 40:60 до 60:40 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления

осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 2,5.

93. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, или 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 4,0.
94. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.
95. В настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбувиртид и кислотный буфер, причем композиция имеет рН от 1,0 до 5,0. Кислотный буфер может содержать кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты,

винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, и любых их солей. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и ее соль. В

некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и ее соль.

96. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
97. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и формиат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат натрия.

В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат натрия.

98. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и формиат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат калия. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат калия.

99. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и формиат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер

может содержать масляную кислоту и бутират аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат аммония.

100. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбуминид и два кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбуминид и три кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбуминид и четыре кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты,

масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, щавелевой кислоты и их солей.

101. В некоторых вариантах осуществления, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбумин и кислотный буфер, причем кислотный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации кислоты и ее соли. Например, если фосфатный буфер жидкой композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ фосфата натрия, концентрация фосфатного буфера составляет 10 мМ.
102. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 100 мМ.
103. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до

некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 20 мМ.

105. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 45 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 15 до 20 мМ.
106. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ, 195 мМ или 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 5 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный

буфер в концентрации примерно 10 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 200 мМ.

107. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат кислотный буфер, содержащий кислоту и солевую формы кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95 (молярное), а именно, в 100 мМ кислотного буфера содержится 100 мМ кислоты и 0 мМ ее соли, 5 мМ кислоты и 95 мМ ее соли или любое между этими значениями. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых

- вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).
108. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).
109. В настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбуминид и фосфатный буфер, причем композиция имеет рН от 1,0 до 5,0, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат калия.
110. В некоторых вариантах осуществления, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбуминид и фосфатный буфер, причем фосфатный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации фосфорной кислоты и ее соли. Например, если

фосфатный буфер жидкой композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ дигидрофосфата натрия, концентрация фосфатного буфера составляет 10 мМ.

111. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 100 мМ.
112. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 45 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до

в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 45 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 20 мМ.

115. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ, 195 мМ или 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 10 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем

документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 200 мМ.

116. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат фосфатный буфер, содержащий фосфорную кислоту и солевую формы фосфорной кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония. В некоторых

вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает любую комбинацию вышеперечисленного.

117. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70

(молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).

118. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

119. В настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбуминид и фосфатный буфер, причем состав имеет рН от 1,0 до 5,0, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и ее соль. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции содержат альбуминид в концентрации от 0,1 до 300 мг/мл, от 0,1 до 250 мг/мл, от 0,1 до 200 мг/мл, от 0,1 до

175 мг/мл, от 0,1 до 150 мг/мл, от 0,1 до 125 мг/мл или от 0,1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 1 до 300 мг/мл, от 1 до 250 мг/мл, от 1 до 200 мг/мл, от 1 до 175 мг/мл, от 1 до 150 мг/мл, от 1 до 125 мг/мл, от 1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 5 до 300 мг/мл, от 5 до 250 мг/мл, от 5 до 200 мг/мл, от 5 до 175 мг/мл, от 5 до 150 мг/мл, от 5 до 125 мг/мл или от 5 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 10 до 300 мг/мл, от 10 до 250 мг/мл, от 10 до 200 мг/мл, от 10 до 175 мг/мл, от 10 до 150 мг/мл, от 10 до 120 мг/мл или от 10 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 15 до 300 мг/мл, от 15 до 250 мг/мл, от 15 до 200 мг/мл, от 15 до 175 мг/мл, от 15 до 150 мг/мл, от 15 до 125 мг/мл или от 15 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 20 до 300 мг/мл, от 20 до 250 мг/мл, от 20 до 200 мг/мл, от 20 до 175 мг/мл, от 20 до 150 мг/мл, от 20 до 125 мг/мл или от 20 до 100 мг/мл.

120. В определенных вариантах осуществления композиции содержат альбуминид в концентрации от 0,1 до 75 мг/мл, от 1 до 75 мг/мл, от 5 до 75 мг/мл, от 10 до 75 мг/мл, от 15 до 75 мг/мл, от 20 до 75 мг/мл, от 0,1 до 50 мг/мл, от 1 до 50 мг/мл, от 5 до 50 мг/мл, от 10 до 50 мг/мл, от 15 до 50 мг/мл, от 20 до 50 мг/мл, от 0,1 до 45 мг/мл, от 1 до 45 мг/мл, от 5 до 45 мг/мл, от 10 до 45 мг/мл, от 15 до 45 мг/мл, от 20 до 45 мг/мл, от 0,1 до 40 мг/мл, от 1 до 40 мг/мл, от 5 до 40 мг/мл, от 10 до 40 мг/мл, от 15 до 40 мг/мл, от 20 до 40 мг/мл, от 0,1 до 35 мг/мл, от 1 до 35 мг/мл, от 5 до 35 мг/мл, от 10 до 35 мг/мл, от 15 до 35 мг/мл, от 20 до 35 мг/мл, от 0,1 до 30 мг/мл, от 1 до 30 мг/мл, от 5 до 30 мг/мл, от 10 до 30 мг/мл, от 15 до 30 мг/мл или от 20 до 30 мг/мл.

121. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации от 0,1 до 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации от 5 до 200 мг/мл. В некоторых

осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации от 15 до 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации от 15 до 25 мг/мл.

123. В определенных вариантах осуществления композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбумин в концентрации примерно 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл или 300 мг/мл.

124. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 10 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 15 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбумин в концентрации примерно 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат

альбуминид в концентрации примерно 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 75 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 125 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 175 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления предложенные в настоящем документе композиции содержат альбуминид в концентрации примерно 300 мг/мл.

125. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбуминид и фосфатный буфер, при этом композиция имеет рН от 1,0 до 5,0, где фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления органический

растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат два органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и этанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат метанол и изопропанол. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать три органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат этанол, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол, метанол и изопропанол. В дополнение к конкретно проиллюстрированным выше, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, также могут включать другой органический растворитель, известный в данной области техники, отдельно или в комбинации с примерами, приведенными в настоящем документе.

126. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 (об./об.) до 95:5 (об./об.), от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.), от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.), от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.), от 20:80 (v: v) до 45:55 (v: v), от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 40:60 (об./об.), от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.), от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.), от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.), примерно 35:65 или примерно 50:50 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95(об./об.) до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 45:55 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до

40:60 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 50:50 (об./об.).

127. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбумин и фосфатный буфер, причем композиция имеет рН от 1,0 до 5,0, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,0 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,0 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,0 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,5 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,5 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,5

до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,5 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 1,5 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН от 2,0 до 2,5.

128. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, или 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь рН примерно 4,0.

129. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.

130. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 5 мг/мл до 200 мг/мл, фосфатный буфер в концентрации от 10 мМ до 200 мМ и ацетонитрил, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80, причем композиция имеет рН от 1,0 до 5,0.
131. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 10 мг/мл до 50 мг/мл, фосфатный буфер в концентрации от 10 мМ до 50 мМ и ацетонитрил, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80, причем композиция имеет рН от 1,0 до 4,5.
132. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 15 мг/мл до 35 мг/мл, фосфатный буфер в концентрации от 15 мМ до 35 мМ и ацетонитрил, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80, причем композиция имеет рН от 1,0 до 3,5.
133. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены жидкие композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации примерно 20 мг/мл, фосфатный буфер в концентрации примерно 20 мМ и ацетонитрил, причем фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении примерно 60:40, причем композиция имеет рН от 1,5 до 3,0.
134. В настоящем документе также рассматриваются различные комбинации и перестановки органических растворителей, кислот и их солевых форм, в дополнение к тем, которые явно предложены в настоящем документе в качестве примеров.
135. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно включать дополнительные вспомогательные вещества, включая фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или вспомогательные вещества включая, помимо прочего, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт,

метилпарабены, этил или н-пропил, п-гидроксibenзоат), эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, растворители, наполнители, объемообразующие агенты, переносящие среды, разбавители и/или адъюванты. Например, подходящей переносящей средой может быть физиологический раствор или солевой раствор с цитратным буфером, возможно с добавлением других веществ, обычных в фармацевтических композициях для парентерального введения.

В. Лиофилизированные композиции

136. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, можно лиофилизировать, чтобы минимизировать образование агрегатов и частиц и гарантировать, что альбуминид с течением времени сохраняет свою чистоту. Лиофилизация представляет собой способ сублимационной сушки, который часто используется при приготовлении фармацевтических продуктов для сохранения их биологической активности. Сначала готовят жидкую композицию, затем лиофилируют с образованием сухого блинчатого продукта. Способ обычно включает сушку в вакууме ранее замороженного образца для удаления льда, оставляя неповрежденные компоненты, не являющиеся водой, в виде порошкообразного или блинчатого вещества. Лиофилизированный продукт можно хранить без потери биологической активности в течение продолжительного периода времени и при повышенных температурах, и его можно легко растворить в растворе путем добавления подходящего разбавителя. Подходящим разбавителем может быть любая жидкость, которая является биологически приемлемой и в которой лиофилизированный порошок полностью растворим. Вода для инъекций, представляющая собой стерильную апиrogenную воду, является предпочтительным разбавителем, поскольку она не содержит солей или других соединений, которые могут повлиять на стабильность активного лекарственного вещества. Преимущество лиофилизации состоит в том, что содержание воды снижается до уровня, который значительно снижает различные молекулярные явления, приводящие к нестабильности продукта при длительном хранении.

Лиофилизированный продукт также легче выдерживает физические нагрузки при транспортировке.

137. Предварительно лиофилизированные жидкие композиции, описанные в настоящем документе, могут быть лиофилизированы с использованием соответствующих параметров замораживания и сушки. Например, параметры могут включать предварительное замораживание до выдержки при температуре от примерно 10°C до примерно -10°C в течение примерно 10-30 минут. Параметры замораживания могут включать замораживание от -50°C до -70°C в течение периода от примерно 45 минут до примерно 75 минут. Параметры для дополнительного этапа замораживания могут включать замораживание при температуре от -40°C до примерно -60°C. Параметры сушки могут включать температуру фазы первичной сушки от примерно -10°C до -30°C и давление от примерно 40 мТорр до примерно 120 мТорр; и вторичная фаза сушки при температуре от примерно 10°C до примерно 25°C под давлением от примерно 40 мТорр до 120 мТорр. В некоторых вариантах осуществления общее время цикла может составлять примерно 60-100 часов. В некоторых вариантах осуществления цикл может включать этап предварительного замораживания, этап замораживания, этап первичной сушки и этап вторичной сушки. Критерии для цикла лиофилизации включают температуру замораживания, давление, первичную сушку, вторичную сушку и время цикла. Способы лиофилизации хорошо известны в данной области техники, и условия могут быть оптимизированы специалистами данной области техники.
138. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина во время лиофилизации снижается не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1% или не более чем на 0,5%. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина во время лиофилизации снижается не более чем на 8%. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина во время лиофилизации снижается не более чем на 7%. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина во время лиофилизации снижается не более чем на 6%. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина во время

141. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены стабильные лиофилизированные композиции альбуминиды, полученные лиофилизацией жидкой композиции, описанной выше. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена стабильная лиофилизированная композиция, содержащая альбуминид и кислотный буфер. Кислотный буфер может содержать кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и их солей.
142. В настоящем документе предложены лиофилизированные композиции, содержащие альбуминид и кислотный буфер, который содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и любых их солей. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер

может содержать винную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и ее соль.

143. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.

144. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать

муравьиную кислоту и формиат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат натрия.

145. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и формиат

калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат калия.

146. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать муравьиную кислоту и формиат аммония. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать TFA и трифторацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат аммония.

147. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбумин и два кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и их соли. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем

документе, содержат альбуминид и три кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и их соли. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбуминид и четыре кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и их солей.

148. В некоторых вариантах осуществления стабильные лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбуминид, фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает любую комбинацию вышеуказанных солей. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический

- растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию.
149. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбумин, фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные композиции, предложенные в настоящем документе, содержат альбумин, фосфорную кислоту, дигидрофосфат натрия и ацетонитрил.
150. Объемобразующий агент, который обеспечивает хорошие свойства лиофилизованного остатка, такой как серин, глицин и маннит, необязательно может быть добавлен в представленные жидкие композиции. Эти агенты также способствуют тоничности композиций и могут обеспечивать защиту в процессе замораживания-оттаивания и улучшать долгосрочную стабильность. Кроме того, для контроля осмотического давления в композицию могут быть добавлены модификаторы тоничности. Композиция может дополнительно содержать один или несколько консервантов.
151. Данный лиофилизированный продукт сохраняет стабильность альбумина и предотвращает физическое и химическое разложение альбумина в конечном продукте, предназначенном для введения людям.
152. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 5-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10% после 5-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 9% после 5-дневного хранения при

при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 22-26°C. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 25°C.

153. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 9% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 8% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 6% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 4% после 30-дневного хранения

в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 2% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 1% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,5% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления стабильные лиофилизированные композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранят при 0-8°C. В некоторых вариантах осуществления стабильные лиофилизированные композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранят при 4°C. В некоторых вариантах осуществления стабильные лиофилизированные композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранят при 6°C.

154. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 20%, не более чем на 19%, не более чем на 18%, не более чем на 17%, не более чем на 16%, не более чем на 15%, не более чем на 14%, не более чем на 13%, не более чем на 12%, не более чем на 11%, не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, или не более чем на 5% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в

альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 9% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 8% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 6% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 22-26°C. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 25°C.

155. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,8%, не более чем на 0,5%, не более чем на 0,2% или не более чем на 0,1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумин в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в

настоящем документе, снижается не более чем на 4% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 3% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 2% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,8% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,5% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,2% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумиртида в стабильных лиофилизированных композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления температура замороженного состояния составляет от -25°C до -15°C. В некоторых вариантах осуществления температура замороженного состояния составляет -20°C.

156. Аналитические методы оценки стабильности продукта включают ВЭЖХ, эксклюзионную хроматографию (ЭХ), тест динамического светорассеяния (ДСР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), количественное определение изоаспартата, активность, спектроскопию генерации суммарных частот в видимой и ИК области и инфракрасную спектроскопию с Фурье-

преобразованием (ИКФС). ЭХ (J. Pharm. Scien., 83: 1645-1650, (1994); Pharm. Res., 11:485 (1994); J. Pharm. Bio. Anal., 15: 1928 (1997); J. Pharm. Bio. Anal., 14:1 133-140 (1986)); измеряет процентное содержание мономера в продукте и дает информацию о количестве растворимых агрегатов. Эти способы представляют собой только примеры способов оценки стабильности продукта, хорошо известные специалисту в данной области техники. Например, спектроскопия генерации суммарных частот в видимой и ИК области измеряет интенсивность рассеянного света и дает информацию о количествах растворимых и нерастворимых агрегатов. УФ-спектроскопия измеряет оптическую плотность и дает информацию о концентрации белка. ИКФС (Eur. J. Pharm. Biopharm., 45:231 (1998); Pharm. Res., 12:1250 (1995); J. Pharm. Scien., 85:1290 (1996); J. Pharm. Scien., 87:1069 (1998)) измеряет ИК-спектр в одном участке амидной группы и дает информацию о вторичной структуре белка.

157. В настоящем документе раскрыты концентрированные предварительно лиофилизированные жидкие композиции альбумина (от примерно 5 мг/мл до примерно 200 мг/мл), которые эффективно лиофилизированы до сухой композиции, сохраняющей биологическую, физическую и химическую стабильность альбумина. Лиофилизованная композиция стабильна для хранения в течение продолжительных периодов времени при комнатной температуре, в условиях охлаждения и/или в замороженных условиях.
158. Стабильные лиофилизированные композиции альбумина, предложенные в настоящем документе, могут быть дополнительно растворены в воде для инъекций и стерилизованы для получения фармацевтических композиций альбумина. В некоторых вариантах осуществления стерилизация включает септическую фильтрацию. Жидкие фармацевтические композиции могут быть разделены на аликвоты. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления

каждая аликвота содержит 200 мг альбурвиртида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбурвиртида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбурвиртида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 500 мг альбурвиртида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбурвиртида.

159. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 1,0 мг/мл до 80,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 10,0 мг/мл до 60,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 10,0 мг/мл до 40,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 10,0 мг/мл до 30,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации от 18,0 мг/мл до 22,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие альбурвиртид в концентрации примерно 1,0 мг/мл, 2,0 мг/мл, 3,0 мг/мл, 4,0 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6,0 мг/мл, 7,0 мг/мл, 8,0 мг/мл, 9,0 мг/мл, 10,0 мг/мл, 12,0 мг/мл, 14,0 мг/мл, 16,0 мг/мл, 18,0 мг/мл, 20,0 мг/мл, 22,0 мг/мл, 24,0 мг/мл, 26,0 мг/мл, 28,0 мг/мл, 30,0 мг/мл, 35,0 мг/мл, 40,0 мг/мл, 45,0 мг/мл, 50,0 мг/мл, 55,0 мг/мл, 60,0 мг/мл, 65,0 мг/мл, 70,0 мг/мл, 75,0 мг/мл или 80,0 мг/мл.

160. В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические композиции альбурвиртида можно лиофилизировать для получения лиофилизированных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические композиции альбурвиртида в аликвотах можно лиофилизировать для получения лиофилизированных фармацевтических композиций в аликвотах. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг

альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 200 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 500 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбумина.

161. В лиофилизированных фармацевтических композициях желаемая дозировка может быть получена путем лиофилизации жидкой фармацевтической композиции при целевой концентрации альбумина и восстановлением продукта тем же объемом, что и начальный объем заполнения. Желаемую дозировку можно также получить путем лиофилизации большего объема разбавленной композиции и восстановления ее меньшим объемом. Например, если желаемая дозировка продукта составляет 100 мг альбумина в 1 мл композиции, композицию можно лиофилировать с использованием следующих жидкостных схем: 1 мл 100 мг/мл, 2 мл 50 мг/мл или 4 мл 25 мг/мл композиции альбумина. Во всех случаях конечный продукт может быть восстановлен с помощью 1 мл разбавителя для получения целевой концентрации белка 100 мг/мл. Однако по мере того, как концентрация альбумина в предварительно лиофилизированной композиции уменьшается, объем заполнения пропорционально увеличивается.
162. Лиофилизированная фармацевтическая композиция может быть восстановлена в течение короткого времени (например, менее десяти минут) до раствора, содержащего от примерно 10 мг/мл до примерно 80 мг/мл альбумина. Лиофилизированные фармацевтические композиции могут быть восстановлены в фармацевтически приемлемом носителе для получения фармацевтических составов альбумина, которые можно вводить субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах

осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает воду для инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор и бикарбонат натрия.

163. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумина готовы для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумина готовы для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумина готовы для внутримышечного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумина готовы для внутрибрюшинного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумина готовы для подкожной инъекции.
164. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены устройства, которые можно использовать для доставки фармацевтических составов, содержащих альбумин, раскрытых в настоящем документе. Примеры таких устройств включают, помимо прочего, шприц, ручку, имплант, безыгольное инъекционное устройство, ингаляционное устройство и пластырь.
165. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены готовые изделия, содержащие стабильные лиофилизированные композиции альбумина, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены готовые изделия, содержащие фармацевтические композиции, содержащие альбумин, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены готовые изделия, содержащие лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие альбумин, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложено готовое изделие, которое содержит стабильные лиофилизированные композиции, описанные в настоящем документе, и инструкции по его применению. Готовое изделие может включать емкость. Подходящие емкости включают, например, бутылки, флаконы

(например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как двухкамерные шприцы), шприц-ручку, и пробирки. Емкость может быть изготовлена из различных материалов, таких как стекло, пластик или поликарбонат. Емкость содержит композиции, описанные в настоящем документе, этикетка на емкости или относящаяся к ней может указывать направление применения. Например, этикетка может указывать, что композиция пригодна или предназначена для подкожного введения. Емкость, содержащая композицию, может представлять собой многоразовый флакон, который позволяет осуществлять повторные введения (например, от 2-6 введений) водной композиции. Готовое изделие может дополнительно содержать вторую емкость. Готовое изделие может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши с инструкциями по применению.

166. В настоящем документе предложены лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие смесь альбумирида и стабилизатора, содержащего кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (ТФА), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и их солевых форм. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать хлористоводородную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать уксусную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать лимонную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать муравьиную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать ТФА и ее соль.

В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать серную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать винную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать молочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать янтарную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать аскорбиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать аспарагиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать глутаминовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать пропановую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать пропандиовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать масляную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать малеиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать фумаровую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать яблочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор может содержать щавелевую кислоту и ее соль.

167. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор, предложенный в настоящем документе, может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении 100:0 (молярное). В некоторых вариантах осуществления стабилизатор, предложенный в настоящем документе, может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах

осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

168. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит указанный стабилизатор и альбумин в молярном соотношении от 1:10 до 200:1, от 1:5 до 150:1, от 1:5 до 100:1, от 1:2 до 50:1, от 1:1 до 25:1, от 2:1 до 25:1, от 3:1 до 10:1.
169. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
170. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, содержит стабилизатор, содержащий фосфатную группу, и один или более катионов, выбранных из группы, состоящей из натрия, калия и аммония. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор представляет собой соль фосфорной кислоты, которая содержит один или более катионов, выбранных из группы, состоящей из натрия, калия и аммония. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0:1 до 1:1, от 0,02:1 до 1:1, от 0,03:1 до 1:1, от 0,04:1 до 1:1, от 0,05:1 до 1:1, от 0,06:1 до 1:1, от 0,07:1 до 1:1, от 0,08:1 до 1:1, от 0,09:1 до 1:1, от 0,1:1 до 1:1, от 0,15 до 1:1, от 0,25:1 до 1:1, от 0,3:1 до 1:1, от 0,35:1 до 1:1, от 0,4:1 до 1:1, от 0,45:1 до 1:1, от 0,5:1 до 1:1, от 0,55:1 до 1:1, от 0,6:1 до 1:1, от 0,65:1 до 1:1, от 0,7:1 до 1:1, от 0,75:1 до 1:1, от 0,8:1 до 1:1, от 0,85:1 до 1:1, от 0,95:1 до 1:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении

катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,95:1, от 0,03:1 до 0,95:1, от 0,04:1 до 0,95:1, от 0,05:1 до 0,95:1, от 0,06:1 до 0,95:1, от 0,07:1 до 0,95:1, от 0,08:1 до 0,95:1, от 0,09:1 до 0,95:1, от 0,1:1 до 0,95:1, от 0,15 до 0,95:1, от 0,25:1 до 0,95:1, от 0,3:1 до 0,95:1, от 0,35:1 до 0,95:1, от 0,4:1 до 0,95:1, от 0,45:1 до 0,95:1, от 0,5:1 до 0,95:1, от 0,55:1 до 0,95:1, от 0,6:1 до 0,95:1, от 0,65:1 до 0,95:1, от 0,7:1 до 0,95:1, от 0,75:1 до 0,95:1, от 0,8:1 до 0,95:1, от 0,85:1 до 0,95:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,9:1, от 0,03:1 до 0,9:1, от 0,04:1 до 0,9:1, от 0,05:1 до 0,9:1, от 0,06:1 до 0,9:1, от 0,07:1 до 0,9:1, от 0,08:1 до 0,9:1, от 0,09:1 до 0,9:1, от 0,1:1 до 0,9:1, от 0,15 до 0,9:1, от 0,25:1 до 0,9:1, от 0,3:1 до 0,9:1, от 0,35:1 до 0,9:1, от 0,4:1 до 0,9:1, от 0,45:1 до 0,9:1, от 0,5:1 до 0,9:1, от 0,55:1 до 0,9:1, от 0,6:1 до 0,9:1, от 0,65:1 до 0,9:1, от 0,7:1 до 0,9:1, от 0,75:1 до 0,9:1, от 0,8:1 до 0,9:1, от 0,85:1 до 0,9:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,85:1, от 0,03:1 до 0,85:1, от 0,04:1 до 0,85:1, от 0,05:1 до 0,85:1, от 0,06:1 до 0,85:1, от 0,07:1 до 0,85:1, от 0,08:1 до 0,85:1, от 0,09:1 до 0,85:1, от 0,1:1 до 0,85:1, от 0,15 до 0,85:1, от 0,25:1 до 0,85:1, от 0,3:1 до 0,85:1, от 0,35:1 до 0,85:1, от 0,4:1 до 0,85:1, от 0,45:1 до 0,85:1, от 0,5:1 до 0,85:1, от 0,55:1 до 0,85:1, от 0,6:1 до 0,85:1, от 0,65:1 до 0,85:1, от 0,7:1 до 0,85:1, от 0,75:1 до 0,85:1, от 0,8:1 до 0,85:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,8:1, от 0,03:1 до 0,8:1, от 0,04:1 до 0,8:1, от 0,05:1 до 0,8:1, от 0,06:1 до 0,8:1, от 0,07:1 до 0,8:1, от 0,08:1 до 0,8:1, от 0,09:1 до 0,8:1, от 0,1:1 до 0,8:1, от 0,15 до 0,8:1, от 0,25:1 до 0,8:1, от 0,3:1 до 0,8:1, от 0,35:1 до 0,8:1, от 0,4:1 до 0,8:1, от 0,45:1 до 0,8:1, от 0,5:1 до 0,8:1, от 0,55:1 до 0,8:1, от 0,6:1 до 0,8:1, от 0,65:1 до 0,8:1, от 0,7:1 до 0,8:1, от 0,75:1 до 0,8:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,75:1, от 0,03:1 до 0,75:1, от 0,04:1 до 0,75:1, от 0,05:1 до 0,75:1, от 0,06:1 до 0,75:1,

от 0,07:1 до 0,75:1, от 0,08:1 до 0,75:1, от 0,09:1 до 0,75:1, от 0,1:1 до 0,75:1, от 0:15 до 0,75:1, от 0,25:1 до 0,75:1, от 0,3:1 до 0,75:1, от 0,35:1 до 0,75:1, от 0,4:1 до 0,75:1, от 0,45:1 до 0,75:1, от 0,5:1 до 0,75:1, от 0,55:1 до 0,75:1, от 0,6:1 до 0,75:1, от 0,65:1 до 0,75:1, от 0,7:1 до 0,75:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,7:1, от 0,03:1 до 0,7:1, от 0,04:1 до 0,7:1, от 0,05:1 до 0,7:1, от 0,06:1 до 0,7:1, от 0,07:1 до 0,7:1, от 0,08:1 до 0,7:1, от 0,09:1 до 0,7:1, от 0,1:1 до 0,7:1, от 0:15 до 0,7:1, от 0,25:1 до 0,7:1, от 0,3:1 до 0,7:1, от 0,35:1 до 0,7:1, от 0,4:1 до 0,7:1, от 0,45:1 до 0,7:1, от 0,5:1 до 0,7:1, от 0,55:1 до 0,7:1, от 0,6:1 до 0,7:1, от 0,65:1 до 0,7:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,65:1, от 0,03:1 до 0,65:1, от 0,04:1 до 0,65:1, от 0,05:1 до 0,65:1, от 0,06:1 до 0,65:1, от 0,07:1 до 0,65:1, от 0,08:1 до 0,65:1, от 0,09:1 до 0,65:1, от 0,1:1 до 0,65:1, от 0:15 до 0,65:1, от 0,25:1 до 0,65:1, от 0,3:1 до 0,65:1, от 0,35:1 до 0,65:1, от 0,4:1 до 0,65:1, от 0,45:1 до 0,65:1, от 0,5:1 до 0,65:1, от 0,55:1 до 0,65:1, от 0,6:1 до 0,65:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,6:1, от 0,03:1 до 0,6:1, от 0,04:1 до 0,6:1, от 0,05:1 до 0,6:1, от 0,06:1 до 0,6:1, от 0,07:1 до 0,6:1, от 0,08:1 до 0,6:1, от 0,09:1 до 0,6:1, от 0,1:1 до 0,6:1, от 0:15 до 0,6:1, от 0,25:1 до 0,6:1, от 0,3:1 до 0,6:1, от 0,35:1 до 0,6:1, от 0,4:1 до 0,6:1, от 0,45:1 до 0,6:1, от 0,5:1 до 0,6:1, от 0,55:1 до 0,6:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,55:1, от 0,03:1 до 0,55:1, от 0,04:1 до 0,55:1, от 0,05:1 до 0,55:1, от 0,06:1 до 0,55:1, от 0,07:1 до 0,55:1, от 0,08:1 до 0,55:1, от 0,09:1 до 0,55:1, от 0,1:1 до 0,55:1, от 0:15 до 0,55:1, от 0,25:1 до 0,55:1, от 0,3:1 до 0,55:1, от 0,35:1 до 0,55:1, от 0,4:1 до 0,55:1, от 0,45:1 до 0,55:1, от 0,5:1 до 0,55:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном

соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,5:1, от 0,03:1 до 0,5:1, от 0,04:1 до 0,5:1, от 0,05:1 до 0,5:1, от 0,06:1 до 0,5:1, от 0,07:1 до 0,5:1, от 0,08:1 до 0,5:1, от 0,09:1 до 0,5:1, от 0,1:1 до 0,5:1, от 0,15 до 0,5:1, от 0,25:1 до 0,5:1, от 0,3:1 до 0,5:1, от 0,35:1 до 0,5:1, от 0,4:1 до 0,5:1, от 0,45:1 до 0,5:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,45:1, от 0,03:1 до 0,45:1, от 0,04:1 до 0,45:1, от 0,05:1 до 0,45:1, от 0,06:1 до 0,45:1, от 0,07:1 до 0,45:1, от 0,08:1 до 0,45:1, от 0,09:1 до 0,45:1, от 0,1:1 до 0,45:1, от 0,15 до 0,45:1, от 0,25:1 до 0,45:1, от 0,3:1 до 0,45:1, от 0,35:1 до 0,45:1, от 0,4:1 до 0,45:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,4:1, от 0,03:1 до 0,4:1, от 0,04:1 до 0,4:1, от 0,05:1 до 0,4:1, от 0,06:1 до 0,4:1, от 0,07:1 до 0,4:1, от 0,08:1 до 0,4:1, от 0,09:1 до 0,4:1, от 0,1:1 до 0,4:1, от 0,15 до 0,4:1, от 0,25:1 до 0,4:1, от 0,3:1 до 0,4:1, от 0,35:1 до 0,4:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,35:1, от 0,03:1 до 0,35:1, от 0,04:1 до 0,35:1, от 0,05:1 до 0,35:1, от 0,06:1 до 0,35:1, от 0,07:1 до 0,35:1, от 0,08:1 до 0,35:1, от 0,09:1 до 0,35:1, от 0,1:1 до 0,35:1, от 0,15 до 0,35:1, от 0,25:1 до 0,35:1, от 0,3:1 до 0,35:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,3:1, от 0,03:1 до 0,3:1, от 0,04:1 до 0,3:1, от 0,05:1 до 0,3:1, от 0,06:1 до 0,3:1, от 0,07:1 до 0,3:1, от 0,08:1 до 0,3:1, от 0,09:1 до 0,3:1, от 0,1:1 до 0,3:1, от 0,15 до 0,3:1, от 0,25:1 до 0,3:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,25:1, от 0,03:1 до 0,25:1, от 0,04:1 до 0,25:1, от 0,05:1 до 0,25:1, от 0,06:1 до 0,25:1, от 0,07:1 до 0,25:1, от 0,08:1 до 0,25:1, от 0,09:1 до 0,25:1, от 0,1:1 до 0,25:1, от 0,15 до 0,25:1, от 0,2:1 до 0,25:1. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит соль

- фосфорной кислоты при молярном соотношении катиона и фосфора от 0,02:1 до 0,2:1, от 0,03:1 до 0,2:1, от 0,04:1 до 0,2:1, от 0,05:1 до 0,2:1, от 0,06:1 до 0,2:1, от 0,07:1 до 0,2:1, от 0,08:1 до 0,2:1, от 0,09:1 до 0,2:1, от 0,1:1 до 0,2:1, от 0:15 до 0,2:1.
171. Содержание натрия можно измерить с помощью метода стандартной кривой (нелинейной аппроксимации) для пламенной спектроскопии (китайская Фармакопея 2015 г., Том IV, Общая глава 0407, Общая глава 3110). Содержание ионов натрия определяется в зависимости от силы света в соответствии с методом внешнего стандарта.
172. Содержание калия можно измерить с помощью метода стандартной кривой (нелинейной аппроксимации) для пламенной спектроскопии (китайская Фармакопея 2015 г., Том IV, Общая глава 0407, Общая глава 3109). Содержание ионов калия определяется в зависимости от силы света в соответствии с методом внешнего стандарта.
173. Содержание аммония можно измерить методом титрования (китайская Фармакопея 2015 г., Том IV, Общая глава 3104). Каждый мл титрованного раствора серной кислоты (0,05 моль/л) эквивалентен 1,804 мг NH_4^+ .
174. Содержание фосфора можно измерить с помощью анализа с применением молибдата. Ион фосфата вступает в реакцию с молибдатом аммония в растворе кислоты и образует фосфомолибдат аммония, который в присутствии восстановителя (смесь триоксида молибдена и гемипентоксида молибдена) становится синим веществом, называемым “молибденовый синий”. Осуществляют метод спектрофотометрии в УФ и видимой части спектра (китайская Фармакопея 2015 г., Том IV, Общая глава 0401, Общая глава 3103), содержание фосфора определяют по оптической плотности согласно методу стандартной кривой на длине волны 820 нм.
175. В некоторых вариантах осуществления, когда лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбуминид в концентрации 10,0 мг/мл, образованный водный раствор имеет рН от 1,0 до 5,0, от 1,0 до 4,5, от 1,0 до 4,0, от 1,0 до 3,5, от

- 1,0 до 3,0 или от 1,0 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления, когда лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбуминид в концентрации 10,0 мг/мл, образованный водный раствор имеет рН от 1,5 до 4,5, от 1,5 до 4,0, от 1,5 до 3,5, от 1,5 до 3,0 или от 1,5 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления, когда лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбуминид в концентрации 10,0 мг/мл, образованный водный раствор имеет рН от 2,0 до 4,0, от 2,0 до 3,5, от 2,0 до 3,0 или от 2,0 до 2,5.
176. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.
177. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, содержащий дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, и соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное), или примерно 50:50 (молярное).
178. Данная лиофилизированная фармацевтическая композиция сохраняет стабильность альбуминида и предотвращает физическое и химическое разложение предназначенного для введения людям альбуминида во время хранения.
179. В некоторых вариантах осуществления чистота альбуминида в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 5-дневного хранения при комнатной

1% после 5-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,5% после 5-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,3% после 5-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 22-26°C. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 25°C.

180. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5% или не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 9% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 8% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на

6% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 4% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 2% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 1% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,5% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения в охлажденном состоянии. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные фармацевтические композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранятся при 0-8°C. В некоторых вариантах осуществления стабильные лиофилизированные композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранят при 4°C. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные фармацевтические композиции, хранящиеся в охлажденном состоянии, хранят при 6°C.

181. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем

документе, снижается не более чем на 20%, не более чем на 19%, не более чем на 18%, не более чем на 17%, не более чем на 16%, не более чем на 15%, не более чем на 14%, не более чем на 13%, не более чем на 12%, не более чем на 11%, не более чем на 10%, не более чем на 9%, не более чем на 8%, не более чем на 7%, не более чем на 6%, или не более чем на 5% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 20% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 19% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 18% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 17% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 16% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 15% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 14% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 13% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В

некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 12% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 11% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 10% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 9% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 8% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 7% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 6% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 30-дневного хранения при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 22-26°C. В некоторых вариантах осуществления комнатная температура составляет 25°C.

182. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5%, не более чем на 4%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,8%, не более чем на

0,5%, не более чем на 0,2% или не более чем на 0,1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 5% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 4% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 3% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 2% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,8% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,5% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,2% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления чистота альбумина в лиофилизированных фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, снижается не более чем на 0,1% после 3 месяцев хранения в замороженном состоянии. В некоторых вариантах осуществления температура замороженного состояния составляет от -25°C до

-15°C. В некоторых вариантах осуществления температура замороженного состояния составляет -20°C.

С. Способы лечения

183. Альбувиртид предотвращает репликацию ВИЧ, подавляя слияние вирусной и клеточной мембран. Альбувиртид продемонстрировал активность *in vitro* против различных штаммов ВИЧ-1 и определенных вариантов, устойчивых к энфувиртиду (Fuzeon). *In vivo* альбувиртид необратимо конъюгируется с сывороточным альбумином, обеспечивая увеличенный период полураспада пептида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, можно вводить млекопитающему, нуждающемуся в лечении, в соответствии с известными способами.
184. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы ингибирования репликации ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективных количеств фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). В некоторых вариантах осуществления субъекты могут иметь ВИЧ-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления субъекты могут подвергаться риску заражения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления субъекты могут подвергаться воздействию ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления субъекты могут подвергаться высокому риску заражения ВИЧ.
185. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен высокому риску заражения ВИЧ. В некоторых

вариантах осуществления субъект подвергся воздействию ВИЧ в течение 24 часов. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергся воздействию ВИЧ в течение 48 часов. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергся воздействию ВИЧ в течение 72 часов.

186. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения ВИЧ-инфекции у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов альбувиртида, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъекты заражены ВИЧ-инфекцией. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет СПИД.
187. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения СПИД у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе.
188. Эти способы могут включать, помимо прочего, внутривенное введение в виде болюса или непрерывной инфузии в течение определенного периода времени, внутримышечным, внутривентральным, интрацеребральным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным, пероральным, местным или ингаляционным путями. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят внутривентрально. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят местно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида,

раскрытые в настоящем документе, вводят ингаляционно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбумиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят интрацеребрально.

189. Подходящая дозировка альбумиртида будет зависеть, например, от состояния, подлежащего лечению, тяжести и течения состояния, от того, вводится ли альбумиртид в профилактических или терапевтических целях, от предыдущей терапии, истории болезни пациента и реакции на альбумиртид и по усмотрению лечащего врача. Обычно клинический врач будет вводить альбумиртид до тех пор, пока не будет достигнута дозировка, обеспечивающая желаемый эффект. Прогресс этой терапии можно легко контролировать с помощью обычных анализов. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подвергающимся лечению, является человек.
190. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-2000 мг, 100-1800 мг, 100-1500 мг, 100-1200 мг, 100-1000 мг, 100-800 мг, 100-600 мг или 100-400 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-2000 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1800 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1600 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1400 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1200 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1000 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1000 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1000 мг альбумиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение нуждающемуся в этом субъекту 100-1000 мг альбумиртида.

194. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в еженедельном введении 320 мг альбувиртида. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида субъекту, нуждающемуся в введении 320 мг альбувиртида каждые две недели.
195. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида можно вводить в качестве единственного лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы альбувиртида можно вводить в сочетании с другими лекарственными средствами или методами лечения, подходящими для предотвращения или лечения ВИЧ-инфекции. В контексте настоящего описания два (или более) агента вводят в комбинации, когда два агента вводят одновременно или вводят независимо таким образом, чтобы агенты действовали одновременно.
196. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят до дополнительного лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, вводят после дополнительного лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, и дополнительное лечение ВИЧ вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, и дополнительное лечение ВИЧ вводят в течение одного и того же периода лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбувиртида, раскрытые в настоящем документе, и

дополнительное лечение ВИЧ вводят во время перекрывающихся периодов лечения.

197. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ, одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой любое дополнительное лечение ВИЧ, которое, как известно в данной области техники, является безопасным и эффективным для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой любое лечение ВИЧ, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) или аналогичным регулирующим органом в другой юрисдикции. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может быть выбрано из группы, состоящей из следующих: (a) абакавир (ZIAGEN); (b) диданозин с энтеросолюбильной оболочкой (VIDEX EC); (c) диданозин (VIDEX); (d) эмтрицитабин (EMTRIVA); (e) ламивудин (EPIVIR); (f) ставудин (ZERIT); (g) тенофовира алафенамид (VEMLIDY); (h) тенофовира дизопроксил фумарат (VIREAD); (i) зидовудин (RETROVIR); (j) эфавиренц (SUSTIVA); (k) этравирин (INTELENCE); (l) невирапин (VIRAMUNE); (m) рилпивирин (EDURANT); (n) атазанавир (REYATAZ); (o) ATV/c (EVOTAZ); (p) дарунавир (PREZISTA); (q) DRV/c (PREZCOBIX); (r) фосампренавир (LEXIVA); (s) индинавир (CRIXIVAN); (t) лопинавир/ритонавир (KALETRA); (u) нелфинавир (VIRACEPT); (v) ритонавир (NORVIR); (w) саквинавир (INVIRASE); (x) типранавир (APTIVUS); (y) долутегравир (TIVICAY); (z) ралтегравир (ISENTRESS); (aa) энфувиртид (FUZEON); (ab) маравирок (SETZENTRY); (ac) ибализумаб (TROGARZO); и любая их комбинация.
198. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой абакавир (ZIAGEN). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять

собой диданозин с энтеросолюбильной оболочкой (VIDEX EC). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой диданозин (VIDEX). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой эмтрицитабин (EMTRIVA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ламивудин (EPIVIR). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ставудин (ZERIT). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой тенофовира алафенамид (VEMLIDY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой тенофовира дизопроксил фумарат (VIREAD). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой зидовудин (RETROVIR). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой эфавиренц (SUSTIVA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой этравирин (INTELENCE). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой невирапин (VIRAMUNE). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой рилпивирин (EDURANT). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой атазанавир (REYATAZ). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ATV/c (EVOTAZ). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой дарунавир (PREZISTA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой DRV/c (PREZCOBIX). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой фосампренавир (LEXIVA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное

лечение ВИЧ может представлять собой индинавир (CRIXIVAN). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой лопинавир/ритонавир (KALETRA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой нелфинавир (VIRACEPT). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ритонавир (NORVIR). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой саквинавир (INVIRASE). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой типранавир (APTIVUS). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой долутегравир (TIVICAY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ралтегравир (ISENTRESS). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой энфувиртид (FUZEON). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой маравирик (SETZENTRY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ибализумаб (TROGARZO).

199. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может быть выбрано из группы, состоящей из: (a) ABC/ZDV/3TC (TRIZIVIR); (b) ABC/3TC (EPZICOM); (c) ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ); (d) FTC/EFV/TDF (ATRIPLA); (e) FTC/RPV/TDF (COMPLERA); (f) FTC/TAF (DESCOVY); (g) FTC/EVG/c/TAF (GENVOYA); (h) FTC/RPV/TAF (ODEFSEY); (i) FTC/EVG/c/TDF (STRIBILD); (j) FTC/TDF (TRUVADA); (k) 3TC/AZT (COMBIVIR); (l) BIC/FTC/TAF (BIKTARVY); (m) DTG/RPV (JULUCA); и любая их комбинация.

200. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение фармацевтических составов альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ABC/ZDV/3TC (TRIZIVIR). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ABC/3TC (EPZICOM). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/EFV/TDF (ATRIPLA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/RPV/TDF (COMPLERA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/TAF (DESCOVY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/EVG/c/TAF (GENVOYA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/RPV/TAF (ODEFSEY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/EVG/c/TDF (STRIBILD). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой FTC/TDF (TRUVADA). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой 3TC/AZT (COMBIVIR). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой BIC/FTC/TAF (BIKTARVY). В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительное лечение ВИЧ может представлять собой DTG/RPV (JULUCA).
201. Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные перестановки и комбинации дополнительного лечения ВИЧ, описанные в настоящем документе или иным образом известные в данной области техники,

могут быть использованы в комбинациях с фармацевтическими составами альбувиртида, раскрытыми в настоящем документе. Выбор подходящей комбинированной терапии будет осуществляться на усмотрение лечащего врача.

202. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подвергающимся лечению, является человек.

D. Способы получения

203. Альбувиртид можно получить стандартным твердофазным синтезом с использованием смолы Ринка и 9-флуоренилметокси-карбонил-защищенных аминокислот. Боковую цепь 13-го остатка лизина защищали аллилоксикарбониллом (Alloc), что позволяло селективно снимать защиту и добавлять линкерную молекулу [2-(2-амино)этоксил]этоксикусусной кислоты и 3-малеимидопропионовой кислоты. Расщепленный пептид можно растворять в TFA и ацетонитриле в воде и очищать обращенно-фазовой ВЭЖХ. Чистоту и молекулярную массу проверяли с помощью ЖХ-МС.

204. В настоящем документе также предложены способы получения жидких композиций альбувиртида, раскрытых в настоящем документе, которые могут быть лиофилизованы для получения стабильных лиофилизированных композиций, раскрытых в настоящем документе. В частности, для достижения желаемой стабильности расщепленные пептиды можно растворять в кислотных буферах. Так в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбувиртида из первой композиции, содержащей (a) альбувиртид и (b) буфер, используемый для отщепления альбувиртида от смолы (“буфер для отщепления”). В некоторых вариантах осуществления буфером для отщепления может быть TFA. В некоторых вариантах осуществления буфером для отщепления может быть муравьиная кислота. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбувиртида из первой композиции, содержащей (a) альбувиртид и (b) TFA или муравьиную кислоту. В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой хроматографический элюент. В некоторых вариантах

- осуществления первая композиция дополнительно содержит органический растворитель.
205. В некоторых вариантах осуществления способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина, предложенные в настоящем документе, включают: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбумин и кислотный буфер, (ii) корректировку концентрации альбумина во второй композиции до значений от 0,1 мг/мл до 300 мг/мл, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит TFA. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит муравьиную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты.
206. Замена буфера для отщепления кислотным буфером может быть выполнена любыми способами, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления буфер для отщепления в первой композиции заменяют кислотным буфером с использованием градиентного элюирования.
207. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит органический растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет

этанол, метанол и изопропанол. В дополнение к конкретно проиллюстрированным выше, вторые композиции, предложенные в настоящем документе, также могут включать другой органический растворитель, известный в данной области техники, отдельно или в комбинации с примерами, приведенными в настоящем документе.

208. В некоторых вариантах осуществления приведенный в настоящем документе способ дополнительно включает удаление органического растворителя из второй композиции перед этапом (ii). В некоторых вариантах осуществления удаление органического растворителя можно проводить любыми способами, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель удаляют испарением при пониженном давлении, например, с использованием роторных испарителей.
209. Вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5 (об./об.), от 10:90 до 90:10 (об./об.), от 15:85 до 85:15 (об./об.), от 20:80 до 80:20 (об./об.), от 20:80 до 45:55 (об./об.), от 25:75 до 75:25 (об./об.), от 30:70 до 70:30 (об./об.), от 30:70 до 40:60 (об./об.), от 35:65 до 65:35 (об./об.), от 40:60 до 60:40 (об./об.), от 45:55 до 55:45 (об./об.), примерно 35:65 (об./об.) или примерно 50:50 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 10:90 до 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 15:85 до 85:15 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 80:20 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции,

предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 25:75 до 75:25 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 70:30 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 35:65 до 65:35 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 40:60 до 60:40 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 45:55 до 55:45 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 50:50 (об./об.).

210. В некоторых вариантах осуществления способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина, предложенные в настоящем документе, включают (ii) коррекцию концентрации альбумина во второй композиции в диапазоне от 0,1 мг/мл до 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 0,1 до 300 мг/мл, от 0,1 до 250 мг/мл, от 0,1 до 200 мг/мл, от 0,1 до 175 мг/мл, от 0,1 до 150 мг/мл, от 0,1 до 125 мг/мл или от 0,1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления вторые композиции

скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 1 до 300 мг/мл, от 1 до 250 мг/мл, от 1 до 200 мг/мл, от 1 до 175 мг/мл, от 1 до 150 мг/мл, от 1 до 125 мг/мл, от 1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 5 до 300 мг/мл, от 5 до 250 мг/мл, от 5 до 200 мг/мл, от 5 до 175 мг/мл, от 5 до 150 мг/мл, от 5 до 125 мг/мл или от 5 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 10 до 300 мг/мл, от 10 до 250 мг/мл, от 10 до 200 мг/мл, от 10 до 175 мг/мл, от 10 до 150 мг/мл, от 10 до 120 мг/мл или от 10 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 15 до 300 мг/мл, от 15 до 250 мг/мл, от 15 до 200 мг/мл, от 15 до 175 мг/мл, от 15 до 150 мг/мл, от 15 до 125 мг/мл или от 15 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 20 до 300 мг/мл, от 20 до 250 мг/мл, от 20 до 200 мг/мл, от 20 до 175 мг/мл, от 20 до 150 мг/мл, от 20 до 125 мг/мл или от 20 до 100 мг/мл.

211. В определенных вариантах осуществления вторые композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрациях от 0,1 до 75 мг/мл, от 1 до 75 мг/мл, от 5 до 75 мг/мл, от 10 до 75 мг/мл, от 15 до 75 мг/мл, от 20 до 75 мг/мл, от 0,1 до 50 мг/мл, от 1 до 50 мг/мл, от 5 до 50 мг/мл, от 10 до 50 мг/мл, от 15 до 50 мг/мл, от 20 до 50 мг/мл, от 0,1 до 45 мг/мл, от 1 до 45 мг/мл, от 5 до 45 мг/мл, от 10 до 45 мг/мл, от 15 до 45 мг/мл, от 20 до 45 мг/мл, от 0,1 до 40 мг/мл, от 1 до 40 мг/мл, от 5 до 40 мг/мл, от 10 до 40 мг/мл, от 15 до 40 мг/мл, от 20 до 40 мг/мл, от 0,1 до 35 мг/мл, от 1 до 35 мг/мл, от 5 до 35 мг/мл, от 10 до 35 мг/мл, от 15 до 35 мг/мл, от 20 до 35 мг/мл, от 0,1 до 30 мг/мл, от 1 до 30 мг/мл, от 5 до 30 мг/мл, от 10 до 30 мг/мл, от 15 до 30 мг/мл или от 20 до 30 мг/мл.

212. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали

концентрации от 15 до 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 75 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 25 мг/мл.

214. В определенных вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации примерно 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл или 300 мг/мл.
215. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе,

альбуминид в концентрации примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 125 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 175 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 300 мг/мл.

216. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают корректировку pH вторых композиций. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в

примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 3,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 3,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 4,0.

218. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.

219. В некоторых вариантах осуществления способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбувиртида, предложенные в настоящем документе, включают: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбувиртид и кислотный буфер, (ii) корректировку концентрации альбувиртида во второй композиции, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбувиртида. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер во второй композиции может содержать кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный

буфер может содержать лимонную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и ее соль.

220. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.

221. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид натрия. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат натрия.

222. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат калия. В некоторых вариантах осуществления

кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат калия.

223. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат аммония. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат аммония.

224. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции содержат альбуминид и два кислотных буфера, при этом кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид и три кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты,

молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид и четыре кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей.

225. В некоторых вариантах осуществления, вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбуминид и кислотный буфер, причем кислотный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации кислоты и ее соли. Например, если буфер второй композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ фосфата натрия, концентрация этого буфера составляет 10 мМ.
226. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации от 10 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в

вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислотный буфер в концентрации примерно 200 мМ.

231. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер, содержащий кислоту и солевую формы кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), а именно, в 100 мМ кислотного буфера содержится 100 мМ кислоты и 0 мМ ее соли, 5 мМ кислоты и 95 мМ ее соли или любое между этими значениями. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем

документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).

232. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

233. В некоторых вариантах осуществления способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбуминида, предложенные в настоящем документе, включают: (i) замену буфера для отщепления (например, TFA или муравьиной кислоты) в первой композиции фосфатным буфером для получения

второй композиции, содержащей альбуминид и фосфатный буфер, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции до значений от 5 мг/мл до 200 мг/мл, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит TFA. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит муравьиную кислоту.

234. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции содержат альбуминид и фосфатный буфер, при этом вторые композиции имеют рН от 1,0 до 5,0. Фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и любую комбинацию вышеуказанных солей.

235. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбуминид и фосфатный буфер, причем фосфатный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации фосфорной кислоты и ее соли. Например, если буфер второй композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ дигидрофосфата натрия, концентрация этого буфера составляет 10 мМ.

236. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до

фосфатный буфер в концентрации от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 20 мМ.

240. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ, 195 мМ или 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 10 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в

концентрации примерно 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 200 мМ.

241. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали фосфатный буфер, содержащий фосфорную кислоту и солевую формы фосфорной кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает любую комбинацию вышеуказанных солей.

242. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер во вторых композициях может содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55

(молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и

солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).

243. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

244. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, для получения второй композиции включают замену TFA или муравьиной кислоты в первых композициях фосфатным буфером, который содержит фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции,

предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали два органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил и этанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил и метанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали метанол и изопропанол. Вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать три органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил, этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил, этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали этанол, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали ацетонитрил, этанол, метанол и изопропанол. В дополнение к конкретно проиллюстрированным

выше, вторые композиции, предложенные в настоящем документе, также могут включать другой органический растворитель, известный в данной области техники, отдельно или в комбинации с примерами, приведенными в настоящем документе.

245. В некоторых вариантах осуществления приведенный в настоящем документе способ дополнительно включает удаление органического растворителя из второй композиции перед этапом (i). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель удаляют испарением при пониженном давлении. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель удаляют с помощью роторного испарителя. Вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 (об./об.) до 95:5 (об./об.), от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.), от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.), от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.), от 20:80 (об./об.) до 45:55 (v: v), от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 40:60 (об./об.), от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.), от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.), от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.), примерно 35:65 или примерно 50:50 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 (об./об.) до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический

растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 45:55 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до 40:60 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 50:50 (об./об.).

246. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, для получения второй композиции включают замену TFA или муравьиной кислоты в первых композициях фосфатным буфером, который содержит фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают корректировку pH второй композиции до значения от 1,0 до 5,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 4,5. В

предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН от 2,0 до 2,5.

247. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, или 4,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 1,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 3,0. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 3,5. В некоторых вариантах осуществления вторые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 4,0.
248. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.
249. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина из первой композиции, содержащей (а) альбумин и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции

кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбуминид и кислотный буфер, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции от 5 до 200 мг/мл с, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит ацетонитрил.

250. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида из первой композиции, содержащей (a) альбуминид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции фосфатным буфером для получения второй композиции, содержащей альбуминид и фосфатный буфер, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции до значений от 5 мг/мл до 200 мг/мл и pH второй композиции до значения от 1,0 до 5,0, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида.
251. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит ацетонитрил.
252. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер присутствует в концентрации от 10 мМ до 200 мМ.
253. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80.
254. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида из первой композиции, содержащей (a) альбуминид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции

- фосфатным буфером для получения второй композиции, содержащей альбуминид и фосфатный буфер, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции до значений от 10 мг/мл до 50 мг/мл и pH второй композиции до значения от 1,0 до 4,5, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида.
255. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит ацетонитрил.
256. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер присутствует в концентрации от 10 мМ до 50 мМ.
257. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 60:40 до 40:60.
258. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида из первой композиции, содержащей (a) альбуминид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции фосфатным буфером для получения второй композиции, содержащей альбуминид и фосфатный буфер, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции до значений от 15 мг/мл до 35 мг/мл и pH второй композиции до значения от 1,0 до 3,5, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида.
259. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит ацетонитрил.
260. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер присутствует в концентрации от 15 мМ до 35 мМ.
261. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 60:40 до 40:60.
262. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида из первой композиции, содержащей (a) альбуминид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включая: (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции

фосфатным буфером для получения второй композиции, содержащей альбуминид и фосфатный буфер, (ii) корректировку концентрации альбуминида во второй композиции до значения примерно 20 мг/мл и рН второй композиции до значения от 1,5 до 3,0, и (iii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбуминида.

263. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция дополнительно содержит ацетонитрил.
264. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер присутствует в концентрации примерно 20 мМ.
265. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении примерно 60:40.
266. В настоящем документе также рассматриваются различные комбинации и перестановки органических растворителей, кислот и их солевых форм, в дополнение к тем, которые явно предложены в настоящем документе в качестве примеров.
267. В настоящем документе также рассматриваются стабильные лиофилизированные композиции, полученные в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.
268. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают растворение стабильных лиофилизированных композиций, предложенных в настоящем документе, в воде для инъекций и стерилизацию растворенных растворов для приготовления жидких фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают септическую фильтрацию. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают разделение на аликвоты жидких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг альбуминида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбуминида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит

100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 200 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 500 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбумина.

269. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают лиофилизацию жидких фармацевтических композиций альбумина, предложенных в настоящем документе, для получения лиофилизированных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают лиофилизацию разделенных на аликвоты жидких фармацевтических композиций альбумина для получения лиофилизированных фармацевтических композиций, разделенных на аликвоты. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 200 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 500 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбумина.

270. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции с помощью фармацевтически приемлемого носителя для получения фармацевтических составов альбумина, которые можно вводить субъекту. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает воду для инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор и бикарбонат натрия.

271. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные фармацевтические композиции могут быть восстановлены в течение короткого времени (например, менее десяти минут). В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные фармацевтические композиции могут быть восстановлены до растворов, содержащих от примерно 10 мг/мл до примерно 80 мг/мл альбумина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбумина готовы для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбумина готовы для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбумина готовы для внутримышечного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбумина готовы для внутрибрюшинного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции альбумина готовы для подкожной инъекции.

272. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены готовые изделия, содержащие стабильные лиофилизированные композиции альбумина, полученные в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложено готовое изделие, которое содержит стабильные лиофилизированные композиции, описанные в настоящем документе, и инструкции по его применению. Готовое изделие может включать емкость. Подходящие емкости включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как двухкамерные шприцы), шприц-ручку, и пробирки. Емкость может быть изготовлена из различных материалов, таких как стекло, пластик или поликарбонат. Емкость содержит композиции, описанные в настоящем документе, этикетка на емкости или

относящаяся к ней может указывать направление применения. Например, этикетка может указывать, что композиция пригодна или предназначена для подкожного введения. Емкость, содержащая композицию, может представлять собой многоразовый флакон, который позволяет осуществлять повторные введения (например, от 2-6 введений) водных композиций. Готовое изделие может дополнительно содержать вторую емкость. Готовое изделие может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши с инструкциями по применению.

273. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина из жидкой композиции, содержащих (a) альбумин и (b) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера в жидкой композиции; и (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизованной композиции альбумина. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты.
274. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат органический растворитель. Органический растворитель может представлять собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах

осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат два органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и этанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат метанол и изопропанол. Жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать три органических растворителя. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и метанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат этанол, метанол и изопропанол. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, содержат ацетонитрил, этанол, метанол и изопропанол. В дополнение к конкретно проиллюстрированным выше, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, также могут включать другой органический растворитель, известный в данной области техники, отдельно или в комбинации с примерами, приведенными в настоящем документе.

275. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в

различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 (об./об.) до 95:5 (об./об.), от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.), от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.), от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.), от 20:80 (об./об.) до 45:55 (об./об.), от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.), от 30:70 (об./об.) до 40:60 (об./об.), от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.), от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.), от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.), примерно 35:65 или примерно 50:50 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 (об./об.) до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 10:90 (об./об.) до 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 15:85 (об./об.) до 85:15 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 80:20 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 (об./об.) до 45:55 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 25:75 (об./об.) до 75:25 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до 70:30 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 (об./об.) до 40:60 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции,

предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 35:65 (об./об.) до 65:35 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 40:60 (об./об.) до 60:40 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении от 45:55 (об./об.) до 55:45 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать органический растворитель и воду в соотношении примерно 50:50 (об./об.).

276. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбуминид и кислотный буфер, при этом количество кислотного буфера можно скорректировать до молярного соотношения кислотного буфера и альбуминида от 1:10 до 200:1, от 1:5 до 150:1, от 1:5 до 100:1, от 1:2 до 100:1, от 1:2 до 50:1, от 1:1 до 50:1, от 1:1 до 25:1, от 2:1 до 25:1, от 3:1 до 25:1, от 3:1 до 10:1.

277. В некоторых вариантах осуществления способы приготовления стабильных лиофилизированных композиций альбуминида, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают корректировку концентрации альбуминида в жидкой композиции до значений от 0,1 до 300 мг/мл, от 0,1 до 250 мг/мл, от 0,1 до 200 мг/мл, от 0,1 до 175 мг/мл, от 0,1 до 150 мг/мл, от 0,1 до 125 мг/мл или от 0,1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 1 до 300 мг/мл, от 1 до 250 мг/мл, от 1 до 200 мг/мл, от 1 до 175 мг/мл, от 1 до 150 мг/мл, от 1 до 125 мг/мл, от 1 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 5 до 300 мг/мл, от 5 до 250

мг/мл, от 5 до 200 мг/мл, от 5 до 175 мг/мл, от 5 до 150 мг/мл, от 5 до 125 мг/мл или от 5 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 10 до 300 мг/мл, от 10 до 250 мг/мл, от 10 до 200 мг/мл, от 10 до 175 мг/мл, от 10 до 150 мг/мл, от 10 до 120 мг/мл или от 10 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 15 до 300 мг/мл, от 15 до 250 мг/мл, от 15 до 200 мг/мл, от 15 до 175 мг/мл, от 15 до 150 мг/мл, от 15 до 125 мг/мл или от 15 до 100 мг/мл. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 20 до 300 мг/мл, от 20 до 250 мг/мл, от 20 до 200 мг/мл, от 20 до 175 мг/мл, от 20 до 150 мг/мл, от 20 до 125 мг/мл или от 20 до 100 мг/мл.

278. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 0,1 до 75 мг/мл, от 1 до 75 мг/мл, от 5 до 75 мг/мл, от 10 до 75 мг/мл, от 15 до 75 мг/мл, от 20 до 75 мг/мл, от 0,1 до 50 мг/мл, от 1 до 50 мг/мл, от 5 до 50 мг/мл, от 10 до 50 мг/мл, от 15 до 50 мг/мл, от 20 до 50 мг/мл, от 0,1 до 45 мг/мл, от 1 до 45 мг/мл, от 5 до 45 мг/мл, от 10 до 45 мг/мл, от 15 до 45 мг/мл, от 20 до 45 мг/мл, от 0,1 до 40 мг/мл, от 1 до 40 мг/мл, от 5 до 40 мг/мл, от 10 до 40 мг/мл, от 15 до 40 мг/мл, от 20 до 40 мг/мл, от 0,1 до 35 мг/мл, от 1 до 35 мг/мл, от 5 до 35 мг/мл, от 10 до 35 мг/мл, от 15 до 35 мг/мл, от 20 до 35 мг/мл, от 0,1 до 30 мг/мл, от 1 до 30 мг/мл, от 5 до 30 мг/мл, от 10 до 30 мг/мл, от 15 до 30 мг/мл или от 20 до 30 мг/мл.

279. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 0,1 до 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбумин в концентрации от 5 до 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким

альбуминид в концентрации от 15 до 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 15 до 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 15 до 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 15 до 35 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 15 до 30 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации от 15 до 25 мг/мл.

281. В определенных вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл или 300 мг/мл.
282. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 10 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в

образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 175 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид в концентрации примерно 300 мг/мл.

283. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации кислоты и ее соли. Например, если буфер жидкой композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ фосфата натрия, концентрация этого буфера составляет 10 мМ.

284. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ, от 5 до 150 мМ, от 5 до 125 мМ, от 5 до 100 мМ, от 10 до 200 мМ, от 10 до 175 мМ, от 10 до 150 мМ, от 10 до 125 мМ, от 10 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации от 5 до 75 мМ, от 5 до 50 мМ, от 5 до 45 мМ, от 5 до 40 мМ, от 5 до 35 мМ, от 5 до 30 мМ, от 5 до 25 мМ, от 5 до 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации от 10 до 75 мМ, от 10 до 50 мМ, от 10 до 45 мМ, от 10 до 40 мМ, от 10 до 35 мМ, от 10 до 30 мМ, от 10 до 25 мМ, от 10 до 20 мМ. В

некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации от 15 до 75 мМ, от 15 до 50 мМ, от 15 до 45 мМ, от 15 до 40 мМ, от 15 до 35 мМ, от 15 до 30 мМ, от 15 до 25 мМ, от 15 до 20 мМ.

285. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали кислотный буфер в концентрации примерно 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ, 195 мМ или 200 мМ.

286. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают корректировку pH жидких композиций. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 3,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,0 до 2,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,5 до 4,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,5 до 4,0. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели pH от 1,5 до 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в

скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 3,5. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они имели рН примерно 4,0.

288. Измерения рН можно проводить при температуре 4°C. Измерения рН можно проводить при комнатной температуре. Измерения рН можно проводить при температуре примерно 22°C.
289. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер в жидкой композиции может содержать кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую

кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и ее соль.

290. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты. В некоторых вариантах осуществления солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.

291. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат натрия. В некоторых вариантах осуществления

кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат натрия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат натрия.

292. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат калия. В некоторых вариантах

осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат калия. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат калия.

293. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер, используемый в раскрытых в настоящем документе способах, может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать хлористоводородную кислоту и хлорид аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать уксусную кислоту и ацетат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать лимонную кислоту и цитрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать серную кислоту и сульфат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать винную кислоту и тартрат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать молочную кислоту и лактат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать янтарную кислоту и сукцинат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аскорбиновую кислоту и аскорбат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать аспарагиновую кислоту и аспартат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать глутаминовую кислоту и глутамат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропановую кислоту и пропаноат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать пропандиовую кислоту и пропандиоат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать масляную кислоту и бутират аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать малеиновую кислоту и малеат

аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать фумаровую кислоту и фумарат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать яблочную кислоту и малат аммония. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать щавелевую кислоту и оксалат аммония.

294. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции содержат альбуминид и два кислотных буфера, при этом кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид и три кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции скорректированы таким образом, чтобы они содержали альбуминид и четыре кислотных буфера, причем кислотные буферы выбраны из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты и их солей.

295. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали

кислотный буфер, содержащий кислоту и солевую формы кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), а именно, в 100 мМ кислотного буфера содержится 100 мМ кислоты и 0 мМ ее соли, 5 мМ кислоты и 95 мМ ее соли или любое между этими значениями. В некоторых вариантах осуществления кислотный буфер может содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70

(молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).

296. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

297. В некоторых вариантах осуществления предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина из жидкой композиции, содержащих (a) альбумин и (b) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера в жидкой композиции; и (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина, причем кислотный буфер представляет собой фосфатный буфер.

298. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции содержат альбуминид и фосфатный буфер, при этом жидкие композиции имеют рН от 1,0 до 5,0. Фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и ее соль. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер может содержать фосфорную кислоту и дигидрофосфат аммония.
299. В некоторых вариантах осуществления, жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать альбуминид и фосфатный буфер, причем фосфатный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ. Концентрация буфера относится к общей концентрации фосфорной кислоты и ее соли. Например, если буфер жидкой композиции состоит из 5 мМ фосфорной кислоты и 5 мМ дигидрофосфата натрия, концентрация этого буфера составляет 10 мМ.
300. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 10 до 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем

настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации от 15 до 20 мМ.

304. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 100 мМ, 110 мМ, 120 мМ, 130 мМ, 140 мМ, 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ, 195 мМ или 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 5 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 10 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 75 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 125 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем

документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 175 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфатный буфер в концентрации примерно 200 мМ.

305. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, скорректированы таким образом, чтобы они содержали фосфатный буфер, содержащий фосфорную кислоту и солевую формы фосфорной кислоты в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония. В некоторых вариантах осуществления солевая форма фосфорной кислоты включает любую комбинацию вышеуказанных солей.

306. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер в жидких композициях может содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное), от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное), от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное), от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное), от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное), от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное), от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное), от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное), от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное), от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное) или примерно 50:50 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную

кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 95:5 (молярное) до 5:95 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 90:10 (молярное) до 10:90 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 85:15 (молярное) до 15:85 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 80:20 (молярное) до 20:80 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 75:25 (молярное) до 25:75 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 70:30 (молярное) до 30:70 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 65:35 (молярное) до 35:65 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 60:40 (молярное) до 40:60 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 55:45 (молярное) до 45:55 (молярное).

307. В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 90:10 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем

документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 80:20 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 70:30 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 60:40 (молярное). В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 50:50 (молярное).

308. В некоторых вариантах осуществления предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумида из жидкой композиции, содержащих (а) альбумид и (б) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумида и кислотного буфера в жидкой композиции таким образом, чтобы альбумид имел концентрацию от 5 мг/мл до 200 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 5 мМ до 200 мМ, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумида.
309. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер присутствует в концентрации от 10 мМ до 200 мМ.
310. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80.

311. В некоторых вариантах осуществления предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина из жидкой композиции, содержащих (а) альбумин и (b) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера в жидкой композиции таким образом, чтобы альбумин имел концентрацию от 10 мг/мл до 50 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 5 мМ до 200 мМ, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина.
312. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 60:40 до 40:60.
313. В некоторых вариантах осуществления предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина из жидкой композиции, содержащих (а) альбумин и (b) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера в жидкой композиции таким образом, чтобы альбумин имел концентрацию от 10 мг/мл до 50 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 15 мМ до 35 мМ, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина.

314. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 60:40 до 40:60.
315. В некоторых вариантах осуществления предложены способы получения стабильных лиофилизированных композиций альбумина из жидкой композиции, содержащих (а) альбумин и (b) кислотный буфер, включающие: (i) корректировку количества альбумина и кислотного буфера в жидкой композиции таким образом, чтобы альбумин имел концентрацию от 15 мг/мл до 25 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию примерно 20 мМ, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; (ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина.
316. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении примерно 60:40.
317. В настоящем документе также рассматриваются различные комбинации и перестановки органических растворителей, кислот и их солевых форм, в дополнение к тем, которые явно предложены в настоящем документе в качестве примеров.
318. В настоящем документе также рассматриваются стабильные лиофилизированные композиции, полученные в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.
319. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают растворение стабильных лиофилизированных композиций, предложенных в настоящем документе, в воде для инъекций и стерилизацию растворенных растворов для получения жидких фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в

настоящем документе, включают септическую фильтрацию. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают разделение на аликвоты жидких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 200 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 500 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбумина.

320. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают лиофилизацию жидких фармацевтических композиций альбумина, предложенных в настоящем документе, для получения лиофилизированных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают лиофилизацию разделенных на аликвоты жидких фармацевтических композиций альбумина для получения лиофилизированных фармацевтических композиций, разделенных на аликвоты. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 20 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 50 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 100 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 150 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 200 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 300 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит 400 мг альбумина. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота

содержит 500 мг альбувиртида. В некоторых вариантах осуществления каждая аликвота содержит разовую дозу альбувиртида.

321. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтических составов альбувиртида, которые можно вводить субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает воду для инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает физиологический раствор и бикарбонат натрия.
322. Предполагается, что модификации, которые существенно не влияют на активность различных вариантов осуществления настоящего изобретения, также предусмотрены в рамках определения изобретения, предложенного в настоящем документе. Соответственно, следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения. Все справочные материалы, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей их полноте.

ПРИМЕРЫ

323. Далее приведено описание различных способов и материалов, использованных в исследованиях, и сформулировано таким образом, чтобы предоставить рядовым специалистам в данной области техники примерное описание того, как получить и применять настоящее изобретение, и это не предназначено для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения считают своим изобретением, и не предназначено для представления того, что эксперименты, приведенные ниже, были выполнены и являются всеми экспериментами, которые могут быть выполнены. Для обеспечения точности используемых чисел (например, количества, температуры и т.д.) были предприняты усилия, но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

324. Если не указано иное, части являются массовыми частями, молекулярная масса представляет собой среднемассовую молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия (°C), а давление является атмосферным или близким к нему. Используются стандартные сокращения, в том числе следующие: мг = миллиграмм; г = грамм; мкл = микролитр; мл = миллилитр; л = литр; мкМ = микромоль; mM = миллимоль; М = моль; кДа = килодальтон; v/v = объем/объем; TFA = трифторуксусная кислота; ФБ = фосфатный буфер; ACN = ацетонитрил; HAc = уксусная кислота; ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖХ-МС = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; ЛИО = лиофилизация; АБТ = Альбумин; Н/О = не определено

Пример 1 - Синтез альбумина

325. Альбумин получали стандартным твердофазным синтезом с использованием смолы Ринка и 9-флуоренилметокси-карбонил-защищенных аминокислот. Боковую цепь 13-го остатка лизина защищали аллилоксикабонилем (Alloc), что позволяло селективно снимать защиту и добавлять линкерную молекулу [2-(2-амино)этоксил]этоксиуксусной кислоты и 3-малеимидопропионовой кислоты.
326. Отщепленный пептид растворяли в 0,1% TFA в 30% ACN в воде (об./об.) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ до чистоты более 90%. Чистоту и молекулярную массу проверяли с помощью ЖХ-МС.

Пример 2 - Получение композиций альбумина, содержащих HAc

327. Очищенный пептид из примера 1 в TFA (альбумин-TFA) подвергали этапу солевого обмена, в ходе которой буфер TFA ($CF_3CO_2^-$) заменяли ацетатным буфером (CH_3COO^-), как показано ниже:

Прибор - ВЭЖХ Agilent, 1100 серия

Подвижная фаза А - 1% HAc в воде (pH 2,6-2,8)

Подвижная фаза В - HAc в 50% ACN в воде (об./об.)

Колонка - Daiso-C18-10 мкм 30*250 мм, 50*250 мм

Скорость потока - 30 мл/мин для колонки 30*250 мм, 50 мл/мин для колонки 50*250 мм

Температура - комнатная температура

Длина волны обнаружения - 214 нм

328. Колонку сначала промывали 30% В в течение 30 минут для достижения солевого баланса, а затем элюировали 100% В. Элюент с пиком основного продукта при A_{214} собирали в виде жидкой композиции, содержащей альбуминид и НАс (альбуминид-НАс).

Пример 3 - Испытание на стабильность композиций, содержащих альбуминид и различные буферные системы

329. Жидкие композиции, содержащие альбуминид в различных буферах и комбинациях кислотных буферов, получали путем замены ТФА в Примере 2 различными буферами или комбинациями буферов. Такие жидкие композиции затем лиофилизировали и тестировали их стабильность с помощью ВЭЖХ. Часть органического растворителя можно удалить с помощью испарения при пониженном давлении. Результаты были обобщены ниже и приведены в Таблице 1. Среднее снижение чистоты в композициях, имеющих разные рН или буферы, также показано на ФИГ. 2. Как показано, факторы, включая компоненты буфера, соотношение, концентрация и рН, значительно влияют на стабильность. Композиции с разными буферами также показали разную стабильность, причем лимонная кислота, ТФА, ФБ и HCl обеспечивали лучшую стабильность, чем уксусная кислота.
330. Контурные графики среднего снижения чистоты композиций, содержащих фосфатный буфер или цитратный буфер, также показаны на ФИГ. 3 (фосфатный буфер) и ФИГ. 4 (цитратный буфер) соответственно.
331. 1. Во время лиофилизации чистоту альбуминида в 0,1% ТФА поддерживали на уровне >98,0%; но лиофилизованная композиция содержала 9,5% ТФА.
332. 2. Включение 10 мМ, 20 мМ или 50 мМ фосфатного буфера (рН 2,0), 10 мМ или 20 мМ ФБ (рН 2,5) или 20 мМ ФБ (рН 3,0) в жидкую композицию альбуминида в 0,1% ТФА также обеспечивало высокую стабильность. Во время лиофилизации чистоту альбуминида поддерживали на уровне >98,0%.

333. 3. Включение 10 мМ, 50 мМ лимонной кислоты /Na (рН 3,0) в жидкую композицию альбумина в 0,1% TFA обеспечивало высокую стабильность. Во время лиофилизации чистоту альбумина поддерживали на уровне >98,0%.
334. 4. Включение HCl в жидкую композицию альбумина в 0,1% TFA для корректировки его рН до 2,0 или 2,5 также позволило достичь высокой стабильности. Во время лиофилизации чистоту альбумина поддерживали на уровне >98,0%.
335. 5. Концентрация альбумина влияла на его стабильность.

Таблица 1: Испытание на стабильность альбумида

Кислотный буфер	pH	АБТ, мг/мл	Чистота, %		
			До ЛИО	После ЛИО	Снижение
0,1% TFA	H/O	10	98,9	98,2	0,7
0,1% TFA	H/O	4	98,9	98,7	0,2
1% HAc	H/O	10	98,6	94,6	4,0
1% HAc	H/O	4	98,6	95,0	3,6
1% HAc + 2 мМ ФБ	2,0	4	98,6	96,8	1,8
1% HAc + 10 мМ ФБ	2,0	4	98,6	98,4	0,2
1% HAc + 20 мМ ФБ	2,0	4	98,6	98,5	0,1
1% HAc + 50 мМ ФБ	2,0	4	98,6	98,3	0,3
1% HAc + 2 мМ ФБ	2,5	4	98,6	96,6	2,0
1% HAc + 10 мМ ФБ	2,5	4	98,6	98,2	0,4
1% HAc + 20 мМ ФБ	2,5	4	98,6	98,4	0,2
1% HAc + 2 мМ ФБ	3,0	4	98,6	96,3	2,3
1% HAc + 10 мМ ФБ	3,0	4	98,6	97,2	1,4
1% HAc + 20 мМ ФБ	3,0	4	98,6	98,0	0,6
1% HAc + 10 мМ ФБ	5,5	4	98,6	97,0	1,6
1% HAc + 10 мМ ФБ	6,8	4	98,6	96,5	2,1
1% HAc + 50 мМ ФБ	6,8	4	98,6	95,8	2,8

1% HAc + 10 mM лимонная кислота / Na	3,0	4	98,6	98,0	0,6
1% HAc + 50 mM лимонная кислота / Na	3,0	4	98,6	98,4	0,2
1% HAc + 10 mM лимонная кислота / Na	5,0	4	98,6	97,7	0,9
1% HAc + 50 mM лимонная кислота / Na	5,0	4	98,6	96,5	2,1
1% HAc + HCl	2,0	4	98,6	98,3	0,3
1% HAc + HCl	2,5	4	98,6	98,1	0,5
1% HAc + 1% HAc	H/O	4	98,6	95,5	3,1
0,5% HAc	H/O	4	98,6	95,8	2,8

Пример 4 - Получение альбурвиргида-ФБ

568. Жидкая композиция, содержащая альбурвиргид в Примере 1, в котором TFA являлась кислотным буфером (Альбурвиргид-TFA), проходила этап солевого обмена путем элюирования фосфатным буфером (ФБ, $\text{H}_3\text{PO}_4:\text{NaH}_2\text{PO}_4 = 100:0 - 5:95$). Этап солевого обмена осуществляли с помощью ВЭЖХ, как показано ниже:

Прибор - ВЭЖХ Agilent, 1100 серия

Подвижная фаза А - ФБ в воде

Подвижная фаза В - ФБ в 50% ACN в воде (об./об.)

Колонка - Daiso-C18-10 мкм 30*250 мм, 50*250 мм

Скорость потока - 30 мл/мин для колонки 30*250 мм, 50 мл/мин для колонки 50*250 мм.

Температура - комнатная температура

Длина волны обнаружения - 214 нм

569. Элюент сначала промывали 30% В в течение 30 минут для достижения солевого баланса, а затем элюировали 100% В. Элюент с пиком основного продукта при A₂₁₄ собирали в виде жидкой композиции, содержащей альбумиртид и ФБ (альбумиртид-ФБ).

Пример 5 - Стабильность альбумиртида-ФБ

570. Жидкие композиции, содержащие альбумиртид и ФБ, далее лиофилизировали и тестировали их стабильность. Часть органического растворителя можно удалить с помощью испарения при пониженном давлении. Стабильность альбумиртида-ФБ при лиофилизации, при хранении при 25°C, 6°C и -20°C тестировали с помощью ВЭЖХ. Лيوфилизированный порошок альбумиртида-ФБ выдерживали при 25°C, 6°C и -20°C в течение определенных периодов времени, в то время как их чистоту контролировали с помощью ВЭЖХ. Результаты показаны в Таблице 2.

Таблица 2: Стабильность альбумиртида-ФБ во время лиофилизации (“ЛИО”)

ФБ, мМ	АБТ, мг/мл	рН	Чистота,%		Изомер 1,%	
			До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
20	5	2,7	98,64	98,48	0,32	0,45
10	5	2,6	98,64	98,60	0,32	0,41
10	5	3,2	98,64	98,68	0,32	0,3
10	23	3,7	99,38	99,00	0,45	0,50
10	14	3,4	99,09	98,88	0,57	0,52
5	11,5	3,7	99,38	98,88	0,45	0,49
ФБ, мМ	АБТ, мг/мл	рН	Изомер 2,%		Димер 1,%	
			До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
20	5	2,7	1,04	1,07	Н/О	Н/О
10	5	2,6	1,04	0,99	Н/О	Н/О
10	5	3,2	1,04	1,02	Н/О	Н/О
10	23	3,7	0,17	0,21	0	0,29
10	14	3,4	0,34	0,29	0	0,23
5	11,5	3,7	0,17	0,24	0	0,26
ФБ, мМ	АБТ, мг/мл	рН	Неизвестная примесь,%		Всего примесей,%	
			До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
20	5	2,7	Н/О	Н/О	1,36	1,52

10	5	2,6	Н/О	Н/О	1,36	1,4
10	5	3,2	Н/О	Н/О	1,36	1,32
10	23	3,7	0	0	0,62	1,00
10	14	3,4	0	0,08	0,91	1,12
5	11,5	3,7	0	0,13	0,62	1,12

574. Как показано, во время лиофилизации альбуминид в жидких композициях альбуминида-ФБ был стабильным (практически не было изменений чистоты или образования димеров).

Таблица 3: Стабильность альбуминида при хранении при 25°C (5 мг/мл альбуминида)

Кислотный буфер	рН	Чистота на день, %				Изомер 1 на день, %			
		0	4	8	30	0	4	8	30
10 мМ ФБ	2,6	98,60	95,03	92,90	69,12	0,41	0,74	0,70	3,01
10 мМ ФБ	3,2	98,68	98,61	97,81	91,23	0,30	0,20	0,40	1,39
НАс	Н/О	94,79	81,66	71,61	49,88	0,91	1,34	2,08	3,01
0,1% TFA	Н/О	98,63	98,57	97,70	92,98	0,43	0,49	0,84	1,69
Кислотный буфер	рН	Изомер 2 на день, %				Димер 1 на день, %			
		0	4	8	30	0	4	8	30
10 мМ ФБ	2,6	0,99	4,23	4,28	29,29	0	0	2,12	1,58
10 мМ ФБ	3,2	1,02	1,19	1,57	5,01	0	0	0,22	1,58
НАс	Н/О	0,94	0,58	0,94	1,45	2,1	10,64	15,8 2	23,84
0,1% TFA	Н/О	0,94	0,94	1,46	2,85	0	0	0	1,22
Кислотный буфер	рН	Димер 2 на день, %				Сумма примесей на день, %			
		0	4	8	30	0	4	8	30
10 мМ ФБ	2,6	0	0	0	0	1,40	4,97	7,10	30,88
10 мМ ФБ	3,2	0	0	0	0,79	1,32	1,39	2,19	8,77
НАс	Н/О	1,26	5,78	9,55	21,82	5,21	18,34	28,39	50,12
0,1% TFA	Н/О	0	0	0	1,26	1,37	1,43	2,30	7,02

576. Как показано в Таблице 3 и на ФИГ. 5, стабильность альбуминида при 25°C в лиофилизированных композициях, полученных из альбуминида-ФБ или

альбурвиртида-ТФА, была значительно лучше, чем в композициях, полученных из альбурвиртида-НАс.

Таблица 4: Стабильность альбурвиртида-ФБ при хранении при 25°C

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Чистота на день, %				Изомер 1 на день, %			
			0	5	11	30	0	5	11	30
10 нМ	3,35	5	99,00	98,45	97,17	91,66	0,71	0,92	1,00	1,54
10 нМ	3,56	10	98,54	97,36	93,28	89,63	0,75	0,91	1,03	1,10
10 нМ	3,71	15	98,00	95,68	93,82	87,70	0,74	0,89	0,98	1,23
20 мМ	3,30	15	98,73	98,06	97,52	88,98	0,60	0,90	0,82	0,87
10 нМ	3,80	20	97,98	94,59	91,06	79,44	0,63	1,04	1,14	1,47
20 мМ	3,35	20	98,66	97,62	96,97	90,85	0,58	0,88	0,76	0,85

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Изомер 2 на день, %				Димер 1 на день, %			
			0	5	11	30	0	5	11	30
10 нМ	3,35	5	0,19	0,37	0,51	3,99	0,10	0,07	0,28	0,80
10 нМ	3,56	10	0,24	0,35	0,63	3,29	0,11	0,38	1,17	1,58
10 нМ	3,71	15	0,26	0,28	0,46	2,26	0,18	0,82	1,14	2,11
20 мМ	3,30	15	0,25	0,40	0,60	7,06	0,06	0,16	0,22	0,61
10 нМ	3,80	20	0,26	0,27	0,53	3,19	0,25	1,09	1,77	3,60
20 мМ	3,35	20	0,26	0,45	0,49	4,47	0,08	0,28	0,42	1,18

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Димер 2 на день, %				Димер 3 на день, %			
			0	5	11	30	0	5	11	30
10 нМ	3,35	5	0	0,19	0,67	1,65	0	0	0,10	0,23
10 нМ	3,56	10	0,27	0,80	2,39	3,25	0,09	0,20	0,70	0,62
10 нМ	3,71	15	0,39	1,61	2,22	3,85	0,43	0,53	0,80	1,24
20 мМ	3,30	15	0,18	0,41	0,56	1,49	0,05	0,07	0,10	0,17
10 нМ	3,80	20	0,51	2,04	3,45	6,53	0,25	0,77	1,14	2,26
20 мМ	3,35	20	0,20	0,65	0,98	1,98	0,10	0,12	0,21	0,36

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Сумма примесей на день, %			
			0	5	11	30
10 нМ	3,35	5	1,00	1,55	2,83	8,34
10 нМ	3,56	10	1,46	2,64	6,33	10,37

10 нМ	3,71	15	2,00	4,32	5,90	12,30
20 мМ	3,30	15	1,27	1,94	2,30	11,02
10 нМ	3,80	20	2,02	5,41	8,56	20,56
20 мМ	3,35	20	1,34	2,38	2,86	9,15

577. Как показано в Таблице 4 и на ФИГ. 6, в лиофилизированных композициях, полученных из альбумина-ФБ, была достигнута высокая стабильность альбумина при 25°C, даже когда альбумин присутствовал в высоких концентрациях (10 мМ или 20 мМ). На 11 день в каждой испытываемой композиции было выявлено менее 10% общих примесей.

Таблица 5: Стабильность альбумина-ФБ при хранении при 6 °C

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Чистота, %		Изомер 1, %	
			0 день	1 месяц	0 день	1 месяц
10 нМ	3,35	5	99,00	98,01	0,71	0,81
10 нМ	3,56	10	98,54	97,45	0,75	0,83
10 нМ	3,71	15	98,00	96,67	0,74	0,91
20 мМ	3,30	15	98,73	97,22	0,60	0,84
10 нМ	3,80	20	97,98	94,82	0,63	1,04
20 мМ	3,35	20	98,66	97,76	0,58	0,85
ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Изомер 2 на день, %		Димер 1 на день, %	
			0 день	1 месяц	0 день	1 месяц
10 нМ	3,35	5	0,19	0,77	0,10	0,06
10 нМ	3,56	10	0,24	0,66	0,11	0,24
10 нМ	3,71	15	0,26	0,71	0,18	0,47
20 мМ	3,30	15	0,25	0,83	0,06	0,18
10 нМ	3,80	20	0,26	0,78	0,25	0,77
20 мМ	3,35	20	0,26	0,66	0,08	0,18
ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Димер 2 на день, %		Сумма примесей на день, %	
			0 день	1 месяц	0 день	1 месяц
10 нМ	3,35	5	0	0,20	1,00	1,99

10 нМ	3,56	10	0,27	0,54	1,46	2,55
10 нМ	3,71	15	0,39	0,82	2,00	3,33
20 мМ	3,30	15	0,18	0,29	1,27	2,78
10 нМ	3,80	20	0,51	1,33	2,02	5,18
20 мМ	3,35	20	0,20	0,43	1,34	2,24
ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Димер 3 на день, %			
			0 день	1 месяц		
10 нМ	3,35	5	0	0		
10 нМ	3,56	10	0,09	0,12		
10 нМ	3,71	15	0,43	0,26		
20 мМ	3,30	15	0,05	0,04		
10 нМ	3,80	20	0,25	0,47		
20 мМ	3,35	20	0,10	0,09		

579. Как показано, изменение чистоты альбумиртида во время хранения в течение 1 месяца при 6°С было эквивалентно изменению во время хранения при 25°С в течение 5 дней.

Таблица 6: Стабильность альбумиртида-ФБ при хранении при -20 °С

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Чистота, %		
			0	3 месяц	Снижение
10 нМ	2,6	2,5	98,60	97,80	0,80
10 нМ	3,2	5	98,68	98,02	0,66
10 нМ	3,7	23	99,00	98,54	0,46

581. Как показано, чистота альбумиртида практически не изменилась во время хранения в течение 3 месяцев при -20°С.

Таблица 7: Стабильность альбумиртида-НАс и альбумиртида-ФБ

Кислотный буфер	рН	АБТ, мг/мл	Чистота, %		
			До ЛИО	После ЛИО	Снижение
НАс	NA	NA	98,8	94,4	4,4

НAc	NA	NA	98,8	95,0	3,8
НAc	NA	NA	97,3	94,2	3,1
НAc	3,07	9,89	98,64	94,79	3,85
НAc	NA	NA	98,6	93,8	4,8
НAc	NA	NA	98,5	94,3	4,2
НAc	NA	NA	98,6	94,7	3,9
10 мМ ФБ	3,2	5	98,64	98,68	-0,04
10 мМ ФБ	3,7	23	99,38	99,00	0,38
10 мМ ФБ	3,35	5	99,04	99,00	0,04
10 мМ ФБ	3,56	10	99,22	98,54	0,68
20 мМ ФБ	3,30	15	99,22	98,73	0,49
10 мМ ФБ	3,35	20	99,22	98,66	0,56

583. Как показано, стабильность альбумина была значительно лучше в лиофилизированных композициях Альбумин-ФБ чем в лиофилизированных композициях Альбумин-НAc.

Таблица 8: Стабильность альбумина-ФБ

АБТ, мг/мл	рН	ФБ, мМ	Чистота, %		
			0 день	10 день	Снижение
5	3,2	10	99,00	97,17	1,83
5	3,06	20	95,56	81,20	14,36
5	2,92	30	94,61	64,2	30,41
5	2,86	50	95,99	56,50	39,49
7	Н/О	10	99,00	97,48	1,52
7	3,03	20	95,58	85,00	10,58
7	2,99	30	95,21	64,00	31,21
10	3,56	10	98,54	93,28	5,26
10	3,2	20	97,57	94,19	3,38
10	3,00	30	96,37	86,6	9,77
10	2,89	50	96,17	79,10	17,07
12	3,33	10	96,51	95,10	1,41
12	3,10	20	96,92	90,90	6,02

12	3,02	30	96,68	86,30	10,38
12	2,90	50	96,43	80,10	16,33
15	3,71	10	98,00	93,82	4,18
15	3,30	20	98,73	97,52	1,21
15	3,00	30	96,78	92,40	4,38
20	3,7	10	99,00	94,52	4,48
20	3,35	20	98,66	96,97	1,69
20	3,02	30	96,66	95,80	0,86
20	2,92	50	96,70	92,40	4,30

585. Стабильность лиофилизированных композиций альбумина-ФБ, имеющих разный рН, разные концентрации альбумина или фосфатного буфера и разные композиции фосфатного буфера при 25°C, показана выше. Контурные графики среднего снижения чистоты композиций, содержащих альбумин и фосфатный буфер в различных концентрациях, также показаны на ФИГ. 7.

586. Как показано в Таблице 9 ниже, во время хранения в течение 5 дней при 25°C чистота альбумина практически не изменилась.

Таблица 9: Стабильность альбумина-ФБ при хранении при 25°C

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Всего примесей, %	
			День 0	День 5
20 мМ	2,7	19,4	4,1	4,4

589. Как показано в Таблице 10 ниже, во время хранения в течение 2 месяцев при 6°C чистота альбумина практически не изменилась.

Таблица 10: Стабильность альбумина-ФБ при хранении при 6 °C

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Всего примесей, %	
			День 0	2 месяц
20 мМ	2,6	20,0	3,9	4,4
20 мМ	2,7	18,9	5,1	5,3

591. Как показано в Таблице 11 ниже, во время хранения в течение 1 месяца при 25°C чистота альбумиртида практически не изменилась.

Таблица 11: Стабильность альбумиртида-ФБ при хранении при 25°C

ФБ	рН	АБТ, мг/мл	Всего примесей, %	
			День 0	1 месяц
20 мМ	2,6	20,0	3,9	8,5
20 мМ	2,7	18,9	5,1	9,5

Пример 6 - Получение композиций альбумиртида, содержащих HCl

593. Жидкая композиция, содержащий альбумиртид в Примере 1, в котором TFA являлась кислотным буфером (Альбумиртид-TFA), проходила этап солевого обмена путем элюирования кислотным буфером, содержащим хлороводородную кислоту (HCl). Этап солевого обмена осуществляли с помощью ВЭЖХ, как описано выше:

Пример 7 - Стабильность альбумиртида-HCl

594. Жидкие композиции, содержащие альбумиртид и HCl, далее лиофилизировали и испытывали их стабильность. Часть органического растворителя можно удалить с помощью испарения при пониженном давлении. Стабильность альбумиртида-HCl при лиофилизации, при хранении при 25°C и 6 °C измеряли с помощью ВЭЖХ. Лيوфилизированный порошок альбумиртида-HCl выдерживали при 25°C и 6 °C в течение определенных периодов времени, в то время как их чистоту контролировали с помощью ВЭЖХ. Результаты показаны в Таблице 12.

Таблица 12: Стабильность альбумиртида-HCl во время лиофилизации

HCl, мМ	рН	АБТ, мг/мл	Чистота, %		Изомер 1, %	
			До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
5	3,05	12	99,13	98,59	0,41	0,34
5	3,05	12	98,53	98,66	0,38	0,35
5	2,30	9,3	98,94	98,42	0,23	0,21
5	2,22	6,4	99,03	98,97	0,19	0,17
HCl,	рН	АБТ,	Изомер 2, %		Димер 1, %	

мМ		мг/мл	До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
5	3,05	12	0,20	0,31	0	0
5	3,05	12	0,30	0,23	0	0
5	2,30	9,3	0,18	0,20	0	0
5	2,22	6,4	0,24	0,18	0	0
НСI, мМ	рН	АБТ, мг/мл	Димер 2, %		Димер 3, %	
			До ЛИО	После ЛИО	До ЛИО	После ЛИО
5	3,05	12	0	0	0	0
5	3,05	12	0	0	0	0
5	2,30	9,3	0	0	0,04	0
5	2,22	6,4	0	0	0,03	0
НСI, мМ	рН	АБТ, мг/мл	Всего примесей, %			
			До ЛИО	До ЛИО		
5	3,05	12	0,87	1,40		
5	3,05	12	1,47	1,34		
5	2,30	9,3	1,06	1,58		
5	2,22	6,4	0,97	1,03		

596. Как показано, альбумин обладает высокой стабильностью в лиофилизированных композициях альбумина-НСI.

Таблица 13: Стабильность альбумина-НСI при хранении при 25°C (5 мМ НСI, рН = 3,05, 12 мг/мл альбумина)

	Чистота, %	Изомер 1, %	Изомер 2, %	Димер 1, %	Димер 2, %	Димер 3, %	Всего примесей, %
0 день	98,59	0,34	0,31	0	0	0	1,40
5 день	98,21	0,40	0,47	0	0,04	0	1,79
11 день	98,16	0	0,73	0	0	0	1,84
30 день	93,61	0,65	1,26	0,83	1,51	0,39	6,39

Таблица 14: Стабильность альбумина-НСI при хранении при 6 °C (5 мМ НСI, рН = 3,05, 12 мг/мл альбумина)

	Чистота, %	Изомер 1,%	Изомер 2,%	Димер 1,%	Димер 2,%	Димер 3,%	Всего примесей,%
0 день	98,59	0,34	0,31	0	0	0	1,40
30 день	97,82	0,45	0,76	0,03	0,08	0,02	2,18

597. Как показано, альбумин также обладал высокой стабильностью в лиофилизированной композиции альбумина-НСI.

Пример 8 - Влияние pH на стабильность альбумина

598. Влияние pH на стабильность альбумина в предварительно лиофилизированных жидких композициях измеряли путем контроля чистоты альбумина в лиофилизированных композициях во время хранения. Результаты обобщены ниже в Таблице 15.

Таблица 15: Влияние pH на стабильность альбумина

Кислотный буфер	pH	АБТ, мг/ мл	Чистота,%				Растворимость
			До ЛИО	После LYO (0 день)	10 день при 25°C	30 день при 25°C	
ТФА	2,0	10,1	98,90	98,63	97,70	92,98	частичная
ТФА	2,0	5,9	98,74	98,36	/	/	частичная
НАс	3,07	9,89	98,60	94,60	71,61	49,88	мутная
НСI	3,05	12	98,53	98,59	98,16	93,61	частичная
НСI	2,30	9,3	98,94	98,42	/	/	полная
НСI	2,22	6,4	99,03	98,97	/	/	полная
ФБ	2,6	2,5	98,64	98,60	92,90	69,12	полная
ФБ	3,2	5	98,64	98,68	97,81	91,23	полная
ФБ	3,7	23	99,38	99,00	94,52	90,43	слегка мутная
ФБ	N/D	7,16	99,80	99,00	97,48	88,80	полная
ФБ	3,2	11,74	96,54	97,57	94,19	73,4	полная
ФБ	3,35	5,0	99,22	99,00	97,17	91,66	/
ФБ	3,56	10	99,22	98,54	93,28	89,63	полная
ФБ	3,71	15	99,22	98,00	93,82	87,70	слегка мутная
ФБ	3,30	15	99,22	98,73	97,52	88,98	полная

ФБ	3,80	20,5	99,22	97,98	91,06	79,44	мутная
ФБ	3,35	20	99,22	98,66	96,97	90,95	полная

600. Как показано, жидкие композиции альбумирида, имеющие подходящий буфер и рН от 2,0 до 3,7, во время лиофилизации и хранения лиофилизированных композиций были наиболее стабильными.

ДРУГИЕ ПРИМЕРНЫЕ НЕОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

601. Дополнительные преимущества заявленного предмета изобретения станут очевидными из следующих примерных вариантов осуществления:

1. Жидкая композиция, содержащая альбумирид и кислотный буфер, при этом композиция имеет рН от 1,0 до 5,0.
2. Жидкая композиция по варианту осуществления 1, дополнительно содержащая органический растворитель.
3. Жидкая композиция по варианту осуществления 2, отличающаяся тем, что органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол, метанол, изопропанол или любую их комбинацию.
4. Жидкая композиция по вариантам осуществления 2-4, содержащая органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.
5. Жидкая композиция по вариантам осуществления 2-4, содержащая органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55.
6. Жидкая композиция по вариантам осуществления 2-4, содержащая органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60.
7. Жидкая композиция по вариантам осуществления 2-4, содержащая органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65.
8. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, имеющая рН от 1,0 до 4,5.
9. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, имеющая рН от 1,0 до 3,5.

10. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, имеющая рН от 1,5 до 3,0.
11. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 5 мг/мл до 200 мг/мл.
12. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 50 мг/мл.
13. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 15 мг/мл до 35 мг/мл.
14. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 15 мг/мл до 25 мг/мл.
15. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ.
16. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 10 до 50 мМ.
17. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 15 до 35 мМ.
18. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию примерно 20 мМ.
19. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (ТФА), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и солевой формы кислоты.
20. Жидкая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты.
21. Жидкая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты.

22. Жидкая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты.
23. Жидкая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
24. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-23, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95.
25. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-23, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80.
26. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-23, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40.
27. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-26, отличающаяся тем, что кислота представляет собой уксусную кислоту.
28. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-26, отличающаяся тем, что кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.
29. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 19-26, отличающаяся тем, что кислота представляет собой фосфорную кислоту.
30. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия.
31. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат натрия.
32. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат калия.
33. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия.
34. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат аммония.

35. Жидкая композиция по варианту осуществления 29, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат аммония.
36. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 29-35, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95.
37. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 29-35, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80.
38. Жидкая композиция по любому из вариантов осуществления 29-35, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и солевую форму фосфорной кислоты в соотношении примерно 60:40.
39. Стабильная лиофилизированная композиция альбумида, полученная лиофилизацией жидкой композиции по любому из вариантов осуществления 1-38.
40. Стабильная лиофилизированная композиция, содержащая альбумид и кислотный буфер.
41. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 39-40, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и солевой формы кислотного буфера.
42. Стабильная лиофилизированная композиция по варианту осуществления 41, отличающаяся тем, что кислота представляет собой уксусную кислоту.
43. Стабильная лиофилизированная композиция по варианту осуществления 41, отличающаяся тем, что кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.
44. Стабильная лиофилизированная композиция по варианту осуществления 41, отличающаяся тем, что кислота представляет собой фосфорную кислоту.

45. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты.
46. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты.
47. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты.
48. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, отличающаяся тем, что солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
49. Стабильная лиофилизированная композиция по варианту осуществления 41, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия.
50. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что чистота альбумирида снижается во время лиофилизации не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1% или не более чем на 0,5%.
51. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что менее 2% альбумирида образует димер во время лиофилизации.
52. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что чистота альбумирида снижается не более чем на 7%, не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5%, или не более чем на 0,3% после 5-дневного хранения при 25°C.
53. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что чистота альбумирида снижается не более чем на 7%, не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1%, не более чем на 0,5%, или не более чем на 0,3% после 30-дневного хранения при 6°C.
54. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что чистота альбумирида снижается не более чем на 18%, не

- более чем на 12%, не более чем на 7% или не более чем на 5% после 30-дневного хранения при 25°C.
55. Стабильная лиофилизированная композиция по любому из вариантов осуществления 40-49, отличающаяся тем, что чистота альбумина снижается не более чем на 5%, не более чем на 3%, не более чем на 2%, не более чем на 1% или не более чем на 0,5% после 3-месячного хранения при -20°C.
 56. Фармацевтическая композиция альбумина, полученная растворением лиофилизированной композиции по любому из вариантов осуществления 39-55 в воде для инъекций и стерилизацией растворенной композиции.
 57. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 56, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 1,0 мг/мл до 80,0 мг/мл.
 58. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 56, отличающаяся тем, что альбумин присутствует в концентрации от 18,0 мг/мл до 22,0 мг/мл.
 59. Лиофилизированная фармацевтическая композиция альбумина, полученная лиофилизацией фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 56-58.
 60. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая смесь: (а) терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества стабилизатора, который содержит фосфатную группу, отличающаяся тем, что указанную лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбумин в концентрации 10,0 мг/мл, при этом водный раствор имеет pH от 1,0 до 5,0.
 61. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая смесь: (а) терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества стабилизатора, который содержит лимонную кислоту, отличающаяся тем, что указанную лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбумин в концентрации 10,0 мг/мл, при этом водный раствор имеет pH от 1,0 до 5,0.
 62. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая смесь: (а) терапевтически эффективного количества альбумина и (b) эффективного количества

- стабилизатора, который содержит хлористоводородную кислоту, отличающаяся тем, что указанную лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбумин в концентрации 10,0 мг/мл, при этом водный раствор имеет рН от 1,0 до 5,0.
63. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-62, отличающаяся тем, что водный раствор имеет рН от 1,0 до 4,5.
 64. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, отличающаяся тем, что водный раствор имеет рН от 1,0 до 3,5.
 65. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, отличающаяся тем, что водный раствор имеет рН от 1,5 до 3,0.
 66. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-65, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 1:10 до 200:1.
 67. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-65, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 1:5 до 100:1.
 68. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-65, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 1:2 до 50:1.
 69. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-65, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 2:1 до 25:1.
 70. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60-65, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 3:1 до 10:1.
 71. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 60 или 63-70, отличающаяся тем, что стабилизатор включает фосфорную кислоту и/или солевую форму фосфорной кислоты.

72. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты включает натриевую соль фосфорной кислоты.
73. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 72, отличающаяся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
74. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 72, отличающаяся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
75. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты включает калиевую соль фосфорной кислоты.
76. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, отличающаяся тем, что молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
77. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, отличающаяся тем, что молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
78. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты включает аммониевую соль фосфорной кислоты.
79. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 78, отличающаяся тем, что молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
80. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 78, отличающаяся тем, что молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
81. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 71, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли фосфорной кислоты.

82. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, отличающаяся тем, что молярное соотношение натрия, калия и аммония в сумме и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
83. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, отличающаяся тем, что молярное соотношение натрия, калия и аммония в сумме и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
84. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 72-74, отличающаяся тем, что указанный стабилизатор содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80.
85. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 72-74, отличающаяся тем, что указанный стабилизатор содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 60:40 до 40:60.
86. Фармацевтический состав альбумирида, полученный восстановлением лиофилизированной фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 59-85 в фармацевтически приемлемом носителе.
87. Фармацевтический состав по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что альбумирид присутствует в концентрации от 3,0 мг/мл до 320,0 мг/мл.
88. Фармацевтический состав по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что альбумирид присутствует в концентрации от 3,0 мг/мл до 200,0 мг/мл.
89. Фармацевтический состав по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что альбумирид присутствует в концентрации от 3,0 мг/мл до 50,0 мг/мл.
90. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции альбумирида из первой композиции, содержащей (а) альбумирид и (b) TFA или муравьиную кислоту, включающий:
- (i) замену TFA или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбумирид и кислотный буфер, причем кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной

- кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, и (ii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина; причем способ необязательно дополнительно включает корректировку концентрации альбумина во второй композиции в диапазоне от 5 мг/мл до 200 мг/мл перед лиофилизацией.
91. Способ по варианту осуществления 90, отличающийся тем, что первая композиция представляет собой хроматографический элюент.
 92. Способ по варианту осуществления 90, отличающийся тем, что первая композиция дополнительно содержит органический растворитель.
 93. Способ по любому из вариантов осуществления 90-92, отличающийся тем, что TFA или муравьиную кислоту в первой композиции заменяют кислотным буфером с применением градиентного элюирования.
 94. Способ по варианту осуществления 90, отличающийся тем, что вторая композиция дополнительно содержит органический растворитель.
 95. Способ по варианту осуществления 94, отличающийся тем, что способ дополнительно включает удаление органического растворителя из второй композиции перед этапом (ii).
 96. Способ по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что органический растворитель удаляют испарением при пониженном давлении.
 97. Способ по варианту осуществления 96, отличающийся тем, что органический растворитель удаляют с помощью роторного испарителя.
 98. Способ по любому из вариантов осуществления 94-97, отличающийся тем, что вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.
 99. Способ по варианту осуществления 98, отличающийся тем, что вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55.
 100. Способ по варианту осуществления 98, отличающийся тем, что вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60.
 101. Способ по варианту осуществления 98, отличающийся тем, что вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 92-101, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол или любую их комбинацию.
103. Способ по варианту осуществления 102, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой ацетонитрил.
104. Способ по любому из вариантов осуществления 90-103, отличающийся тем, что вторая композиция имеет рН от 1,0 до 5,0.
105. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что вторая композиция имеет рН от 1,0 до 4,5.
106. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что вторая композиция имеет рН от 1,0 до 3,5.
107. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что вторая композиция имеет рН от 1,5 до 3,0.
108. Способ по любому из вариантов осуществления 90-107, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 мМ.
109. Способ по варианту осуществления 108, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 10 до 50 мМ.
110. Способ по варианту осуществления 108, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 15 до 35 мМ.
111. Способ по варианту осуществления 108, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию примерно 20 мМ.
112. Способ по любому из вариантов осуществления 90-111, отличающийся тем, что кислотный буфер дополнительно содержит солевую форму кислоты.
113. Способ по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты.
114. Способ по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты.
115. Способ по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты.

116. Способ по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
117. Способ по любому из вариантов осуществления 112-116, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95.
118. Способ по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 80:20 до 20:80.
119. Способ по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении примерно 60:40.
120. Способ по любому из вариантов осуществления 90-111, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит хлористоводородную кислоту.
121. Способ по любому из вариантов осуществления 90-111, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит уксусную кислоту.
122. Способ по любому из вариантов осуществления 90-111, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту.
123. Способ по варианту осуществления 122, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту.
124. Способ по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 100:0 до 5:95.
125. Способ по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении от 80:20 до 20:80.
126. Способ по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит фосфорную кислоту и дигидрофосфат натрия в соотношении примерно 60:40.
127. Способ по любому из вариантов осуществления 90-126, отличающийся тем, что концентрацию альбумирида во второй композиции корректируют в пределах от 5 мг/мл до 200 мг/мл.
128. Способ по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что концентрацию альбумирида во второй композиции корректируют в пределах от 10 мг/мл до 50 мг/мл.

129. Способ по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что концентрацию альбумирида во второй композиции корректируют в пределах от 15 мг/мл до 35 мг/мл.
130. Способ по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что концентрацию альбумирида во второй композиции корректируют до примерно 20 мг/мл.
131. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции альбумирида из жидкой композиции, содержащей (а) альбумирид и (b) кислотный буфер, включающий:
- (i) корректировку количества альбумирида и кислотного буфера таким образом, чтобы альбумирид имел концентрацию от 5 мг/мл до 200 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 5 мМ до 200 мМ;
 - (ii) лиофилизацию жидкого состава для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумирида;
- отличающийся тем, что кислотный буфер включает кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, лимонной кислоты.
132. Способ по варианту осуществления 131, отличающийся тем, что жидкая композиция дополнительно содержит органический растворитель, выбранный из ацетонитрила, метанола, этанола, изопропанола, и любой их комбинации.
133. Способ по варианту осуществления 132, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.
134. Способ по варианту осуществления 132, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 20:80 до 45:55.
135. Способ по варианту осуществления 132, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 30:70 до 40:60.
136. Способ по варианту осуществления 132, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении примерно 35:65.
137. Способ по любому из вариантов осуществления 131-136, отличающийся тем, что альбумирид имеет концентрацию от 10 мг/мл до 50 мг/мл.
138. Способ по варианту осуществления 137, отличающийся тем, что альбумирид имеет концентрацию от 15 мг/мл до 35 мг/мл.
139. Способ по варианту осуществления 137, отличающийся тем, что альбумирид имеет концентрацию от 15 мг/мл до 25 мг/мл.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 131-139, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 10 мМ до 50 мМ.
141. Способ по варианту осуществления 140, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 15 мМ до 35 мМ.
142. Способ по варианту осуществления 140, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию примерно 20 мМ.
143. Способ по любому из вариантов осуществления 131-142, дополнительно включающий корректировку рН жидкой композиции до значения от 1,0 до 5,0.
144. Способ по варианту осуществления 143, дополнительно включающий корректировку рН жидкой композиции до значения от 1,0 до 4,5.
145. Способ по варианту осуществления 143, дополнительно включающий корректировку рН жидкой композиции до значения от 1,0 до 3,5.
146. Способ по варианту осуществления 143, дополнительно включающий корректировку рН жидкой композиции до значения от 1,5 до 3,0.
147. Способ по любому из вариантов осуществления 131-146, отличающийся тем, что кислотный буфер дополнительно содержит солевую форму кислоты.
148. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты.
149. Способ по варианту осуществления 148, отличающийся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
150. Способ по варианту осуществления 148, отличающийся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
151. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает калиевую соль кислоты.
152. Способ по варианту осуществления 151, отличающийся тем, что молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
153. Способ по варианту осуществления 151, отличающийся тем, что молярное соотношение калия и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
154. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает аммониевую соль кислоты.

155. Способ по варианту осуществления 154, отличающийся тем, что молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
156. Способ по варианту осуществления 154, отличающийся тем, что молярное соотношение аммония и фосфора составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
157. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает любую комбинацию натриевой соли, калиевой соли и аммониевой соли кислоты.
158. Способ по варианту осуществления 157, отличающийся тем, что молярное соотношение натрия, калия и аммония к фосфору составляет от 0,02:1 до 0,8:1.
159. Способ по варианту осуществления 157, отличающийся тем, что молярное соотношение натрия, калия и аммония к фосфору составляет от 0,2:1 до 0,6:1.
160. Способ по любому из вариантов осуществления 148-150, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80.
161. Способ по любому из вариантов осуществления 148-150, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 60:40 до 40:60.
162. Способ по любому из вариантов осуществления 90-161, дополнительно включающий (а) растворение стабильной лиофилизированной композиции в воде для инъекции; и (b) стерилизацию растворенной композиции для получения фармацевтической композиции.
163. Способ по варианту осуществления 162, отличающийся тем, что стерилизация включает септическую фильтрацию.
164. Способ по варианту осуществления 162 или 163, дополнительно включающий лиофилизацию фармацевтической композиции для получения лиофилизированной фармацевтической композиции.
165. Способ по варианту осуществления 164, дополнительно включающий восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции в фармацевтически приемлемом носителе.
166. Способ по варианту осуществления 165, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель включает (а) воду для инъекций, (b) физиологический раствор или

- (с) физиологический раствор и бикарбонат натрия, (d) Na_2HPO_4 , (е) Na_3PO_4 или (f) физиологический раствор и Na_2HPO_4 ; или его калиевую форму.
167. Готовое изделие, содержащее лиофилизированную фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 59-85.
168. Устройство, содержащее фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 86-89.
169. Способ ингибирования вирусной репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 86-89.
170. Способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 86-89.
171. Способ по варианту осуществления 169 или 170, отличающийся тем, что субъект был инфицирован ВИЧ, подвергался воздействию ВИЧ или подвергается высокому риску контакта с ВИЧ.
172. Способ по варианту осуществления 169 или 170, отличающийся тем, что субъект имеет синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).
173. Способ лечения или предотвращения СПИД у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 86-89.
174. Способ по любому из вариантов осуществления 169-173, отличающийся тем, что фармацевтический состав вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.
175. Способ по любому из вариантов осуществления 169-174, включающий введение 100-2000 мг альбувиртида.
176. Способ по варианту осуществления 175, включающий введение 320 мг альбувиртида.
177. Способ по любому из вариантов осуществления 169-176, включающий еженедельное введение, введение раз в две недели, ежемесячное введение, введение раз в два месяца или ежеквартальное введение.

178. Способ по любому из вариантов осуществления 169-177, отличающийся тем, что фармацевтический состав вводят в комбинации с одним или более дополнительным лечением ВИЧ.
179. Способ по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что одно или более дополнительное лечение ВИЧ выбраны из группы, состоящей из следующих: (a) абакавир (ZIAGEN); (b) диданозин с энтеросолюбильной оболочкой (VIDEX EC); (c) диданозин (VIDEX); (d) эмтрицитабин (EMTRIVA); (e) ламивудин (EPIVIR); (f) ставудин (ZERIT); (g) тенофовира алафенамид (VEMLIDY); (h) тенофовира дизопроксил фумарат (VIREAD); (i) зидовудин (RETROVIR); (j) эфавиренц (SUSTIVA); (k) этравирин (INTELENCE); (l) невирапин (VIRAMUNE); (m) рилпивирин (EDURANT); (n) атазанавир (REYATAZ); (o) ATV/c (EVOTAZ); (p) дарунавир (PREZISTA); (q) DRV/c (PREZCOBIX); (r) фосампренавир (LEXIVA); (s) индинавир (CRIXIVAN); (t) лопинавир/ритонавир (KALETRA); (u) нелфинавир (VIRACEPT); (v) ритонавир (NORVIR); (w) саквинавир (INVIRASE); (x) типранавир (APTIVUS); (y) долутегравир (TIVICAY); (z) ралтегравир (ISENTRESS); (aa) энфувиртид (FUZEON); (ab) маравирок (SETZENTRY); (ac) ибализумаб (TROGARZO); и любая их комбинация.
180. Способ по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что одно или более дополнительное лечение ВИЧ выбрано из группы, состоящей из: (a) ABC/ZDV/3TC (TRIZIVIR); (b) ABC/3TC (EPZICOM); (c) ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ); (d) FTC/EFV/TDF (ATRIPLA); (e) FTC/RPV/TDF (COMPLERA); (f) FTC/TAF (DESCOVY); (g) FTC/EVG/c/TAF (GENVOYA); (h) FTC/RPV/TAF (ODEFSEY); (i) FTC/EVG/c/TDF (STRIBILD); (j) FTC/TDF (TRUVADA); (k) 3TC/AZT (COMBIVIR); (l) BIC/FTC/TAF (BIKTARVY); (m) DTG/RPV (JULUCA); и любой их комбинации.
181. Способ по любому из вариантов осуществления 169-180, отличающийся тем, что субъектом является человек.
602. В настоящей заявке приведены ссылки на различные публикации. Раскрытия таких публикаций во всей их полноте включены в настоящую заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, к которой относится раскрытие. Хотя изобретение было описано со ссылкой на примеры, предложенные

выше, следует понимать, что могут быть осуществлены различные модификации без отступления от сущности изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая композиция, содержащая альбурвиртид в концентрации от 5 мг/мл до 200 мг/мл и кислотный буфер в концентрации от 5 до 200 мМ, при этом композиция имеет рН от 1,0 до 5,0.

2. Жидкая композиция по п. 1, дополнительно содержащая органический растворитель, отличающаяся тем, что органический растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол или любую их комбинацию.

3. Жидкая композиция по п. 2, содержащая органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.

4. Жидкая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, трифторуксусной кислоты (ТФА), серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты; и солевой формы кислоты.

5. Жидкая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что кислота представляет собой фосфорную кислоту, а солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты, калиевую соль кислоты, аммониевую соль кислоты или любую их комбинацию.

6. Жидкая композиция по любому из пп. 4-5, отличающаяся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95.

7. Жидкая композиция по п. 5 или 6, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты представляет собой фосфат натрия или дигидрофосфат натрия.

8. Стабильная лиофилизированная композиция альбурвиртида, полученная лиофилизацией жидкой композиции по любому из пп. 1-7.

9. Стабильная лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая: (а) терапевтически эффективное количество альбурвиртида и (b) эффективное количество стабилизатора, который содержит фосфатную группу, отличающаяся тем, что указанную лиофилизированную фармацевтическую композицию растворяют в воде с образованием водного раствора, содержащего альбурвиртид в концентрации 10,0 мг/мл, при этом водный раствор имеет рН от 1,0 до 5,0.

10. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что водный раствор имеет рН от 1,0 до 3,5.

11. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что водный раствор имеет рН от 1,5 до 3,0.

12. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-11, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 1:10 до 200:1.

13. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-11, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 2:1 до 25:1.

14. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-11, отличающаяся тем, что молярное соотношение указанного стабилизатора и альбумина составляет от 3:1 до 10:1.

15. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-14, отличающаяся тем, что стабилизатор содержит фосфорную кислоту, солевую форму фосфорной кислоты или их комбинацию.

16. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что солевая форма фосфорной кислоты включает натриевую соль фосфорной кислоты, калиевую соль фосфорной кислоты, аммониевую соль фосфорной кислоты или любую их комбинацию.

17. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора, молярное соотношение калия и фосфора, молярное соотношение аммония и фосфора, молярное соотношение натрия и калия в сумме и фосфора или молярное соотношение натрия, калия и аммония в сумме и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.

18. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-17, отличающаяся тем, что указанный стабилизатор содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80.

19. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции альбумина из первой композиции, содержащей (а) альбумин и (б) ТФА или муравьиную кислоту, включающий:

(i) замену ТФА или муравьиной кислоты в первой композиции кислотным буфером для получения второй композиции, содержащей альбумин и кислотный буфер, при этом кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой

кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, и

(ii) лиофилизацию второй композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумината.

20. Способ по п. 19, дополнительно включающий корректировку концентрации альбумината во второй композиции в диапазоне от 5 мг/мл до 200 мг/мл перед лиофилизацией.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что первая композиция дополнительно содержит органический растворитель.

22. Способ по любому из пп. 19-21, отличающийся тем, что TFA или муравьиную кислоту в первой композиции заменяют кислотным буфером с применением градиентного элюирования.

23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что вторая композиция дополнительно содержит органический растворитель.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что способ дополнительно включает удаление органического растворителя из второй композиции перед этапом (ii).

25. Способ по любому из пп. 23-24, отличающийся тем, что вторая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.

26. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол или любую их комбинацию.

27. Способ по любому из пп. 19-26, отличающийся тем, что вторая композиция имеет pH от 1,0 до 5,0.

28. Способ по любому из пп. 19-27, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 5 до 200 mM.

29. Способ по любому из пп. 19-28, отличающийся тем, что кислотный буфер дополнительно содержит солевую форму кислоты.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты, калиевую соль кислоты, аммониевую соль кислоты или любую их комбинацию.

31. Способ по любому из пп. 29-30, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит кислоту и солевую форму кислоты в соотношении от 100:0 до 5:95.

32. Способ по п. 19, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту.

33. Способ по любому из пп. 19-32, отличающийся тем, что концентрацию альбумирида во второй композиции корректируют в пределах от 5 мг/мл до 200 мг/мл.

34. Способ получения стабильной лиофилизированной композиции альбумирида из жидкой композиции, содержащей (а) альбумирид и (б) кислотный буфер, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит кислоту, выбранную из группы, состоящей из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, и серной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пропановой кислоты, пропандиовой кислоты, масляной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и щавелевой кислоты, включающий:

(i) корректировку количества альбумирида и кислотного буфера в жидкой композиции таким образом, чтобы альбумирид имел концентрацию от 5 мг/мл до 200 мг/мл, а кислотный буфер имел концентрацию от 5 мМ до 200 мМ;

(ii) лиофилизацию жидкой композиции для получения стабильной лиофилизированной композиции альбумирида.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что жидкая композиция дополнительно содержит органический растворитель, выбранный из ацетонитрила, метанола, этанола, изопропанола, и любой их комбинации.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит органический растворитель и воду в соотношении от 5:95 до 95:5.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что альбумирид имеет концентрацию от 10 мг/мл до 50 мг/мл.

38. Способ по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что кислотный буфер имеет концентрацию от 10 до 50 мМ.

39. Способ по любому из пп. 34-38, дополнительно включающий корректировку pH жидкой композиции до значения от 1,0 до 5,0.

40. Способ по любому из пп. 34-39, отличающийся тем, что кислотный буфер дополнительно содержит солевую форму кислоты.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что солевая форма кислоты включает натриевую соль кислоты, калиевую соль кислоты, аммониевую соль кислоты или любую их комбинацию.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что молярное соотношение натрия и фосфора составляет от 0,02:1 до 0,8:1.

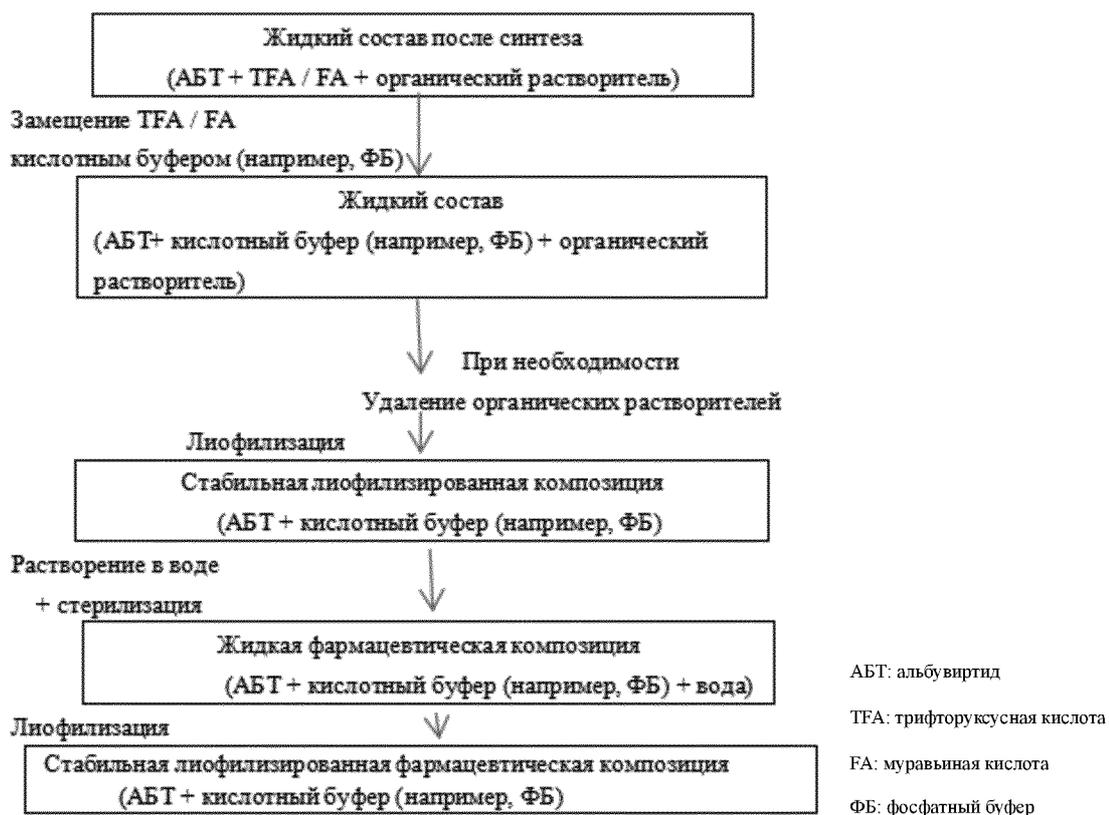
43. Способ по любому из пп. 41-42, отличающийся тем, что кислотный буфер содержит дигидрофосфат натрия и фосфорную кислоту, а соотношение фосфорной кислоты и дигидрофосфата натрия составляет от 80:20 до 20:80.

44. Способ по любому из пп. 19-43, дополнительно включающий (а) растворение стабильной лиофилизированной композиции в воде для инъекции; и (b) стерилизацию растворенной композиции для получения фармацевтической композиции.

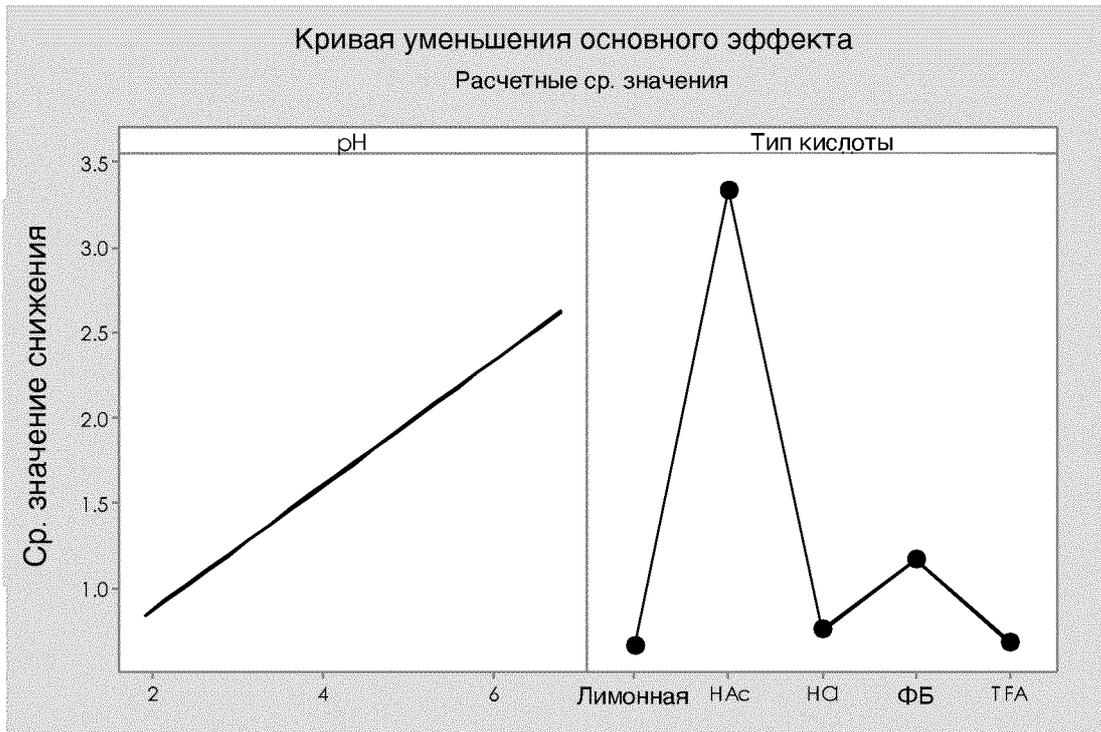
45. Способ по п. 44, дополнительно включающий лиофилизацию фармацевтической композиции для получения лиофилизированной фармацевтической композиции.

46. Способ по п. 45, дополнительно включающий восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции в фармацевтически приемлемом носителе.

47. Способ по п. 46, в котором фармацевтически приемлемый носитель включает (а) воду для инъекций, (b) физиологический раствор или (c) физиологический раствор и бикарбонат натрия, (d) Na_2HPO_4 , (e) Na_3PO_4 или (f) физиологический раствор и Na_2HPO_4 ; или его калиевую форму.

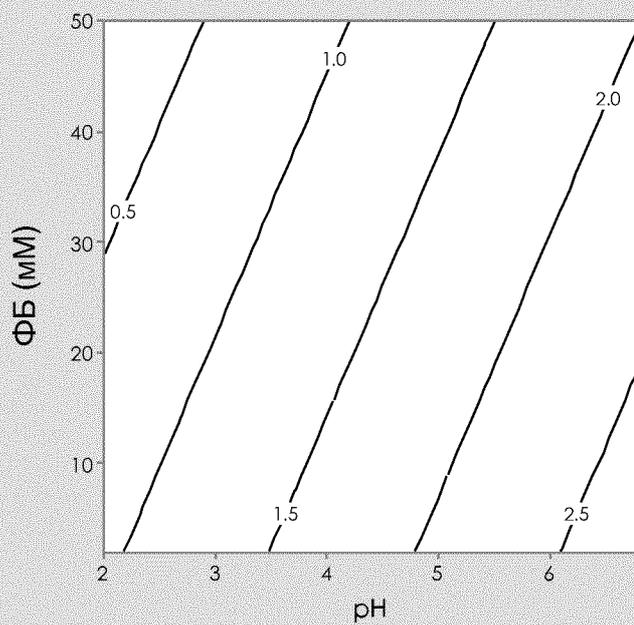


ФИГ.1

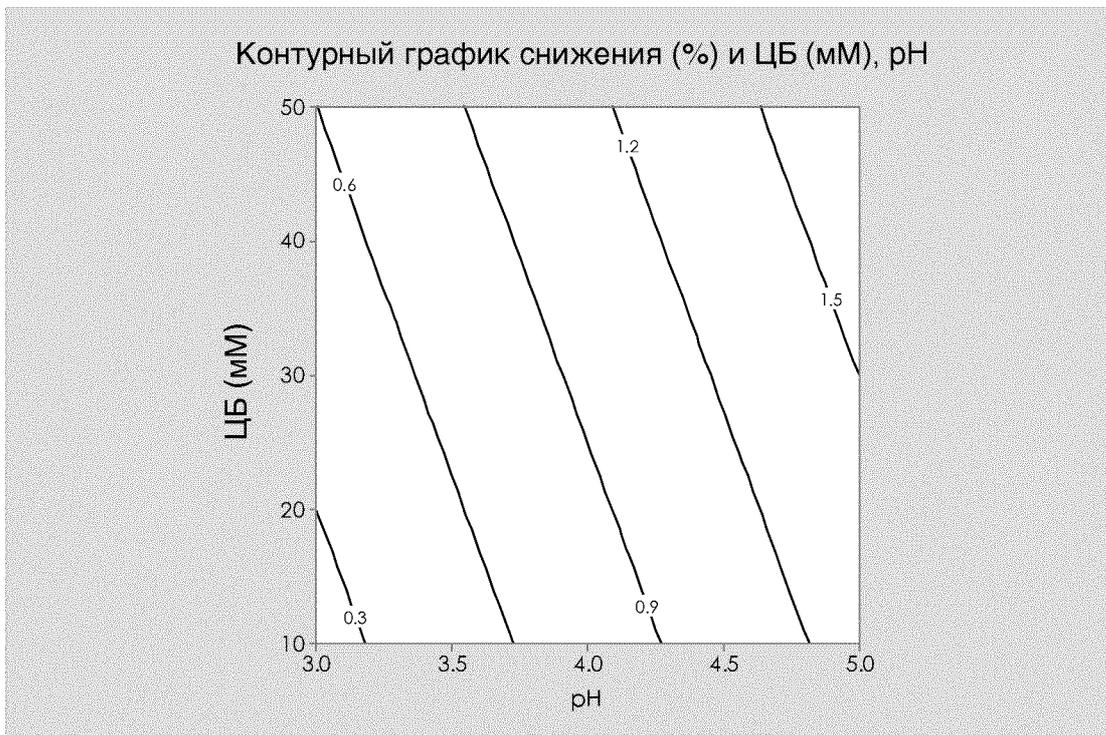


ФИГ. 2

Контурный график снижения и ФБ (мм), рН

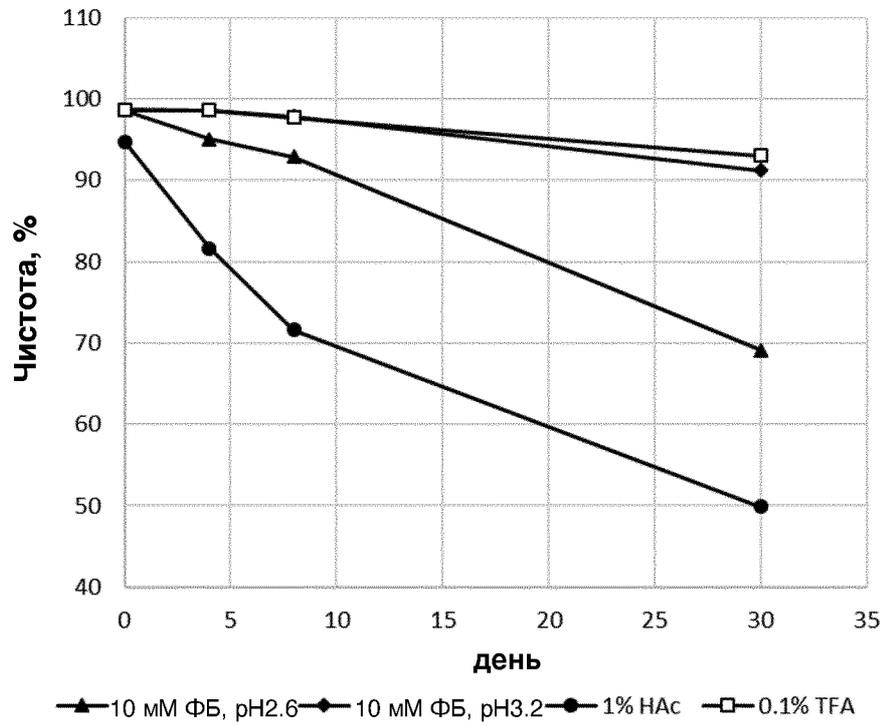


ФИГ. 3

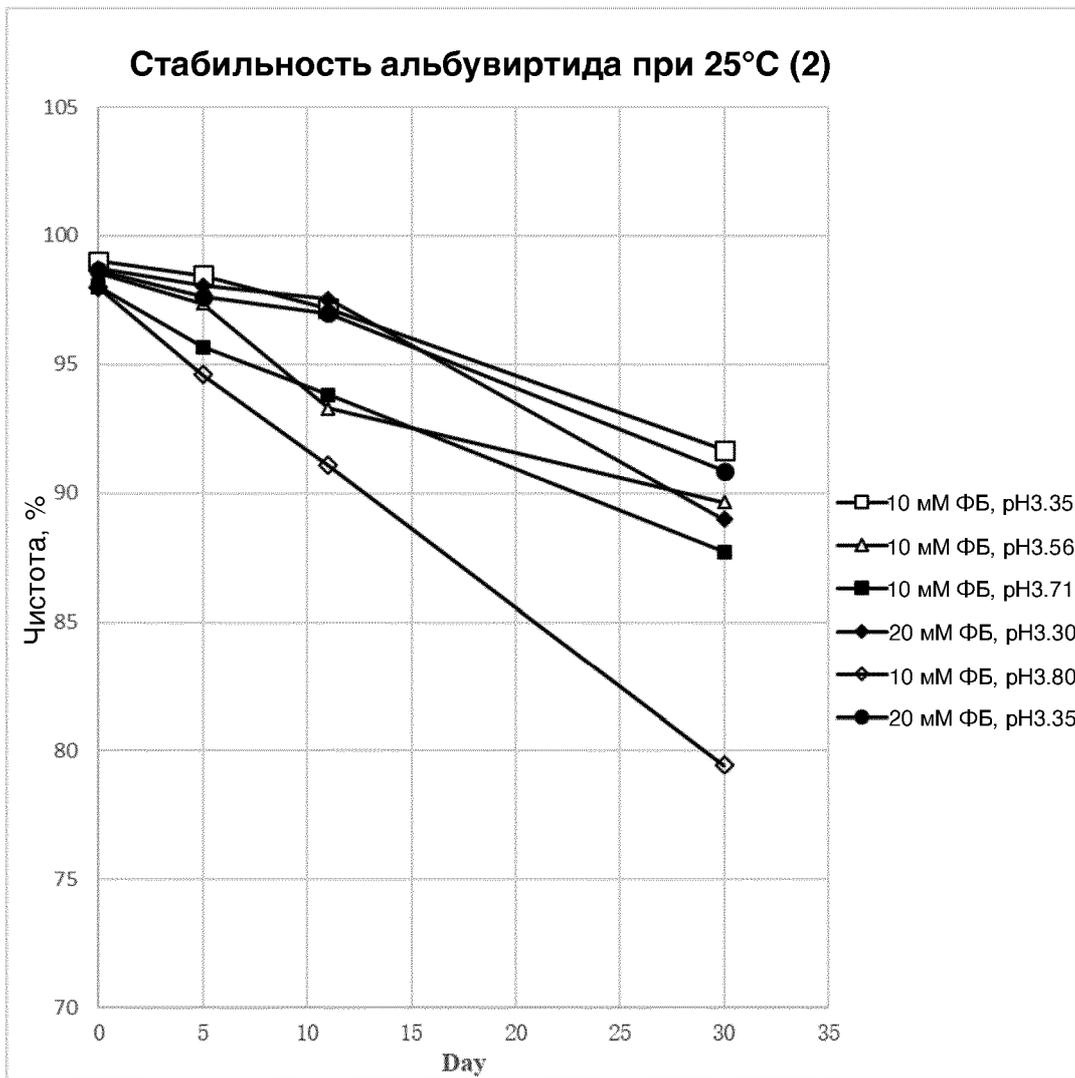


ФИГ. 4

Стабильность альбумирида при 25°C (1)

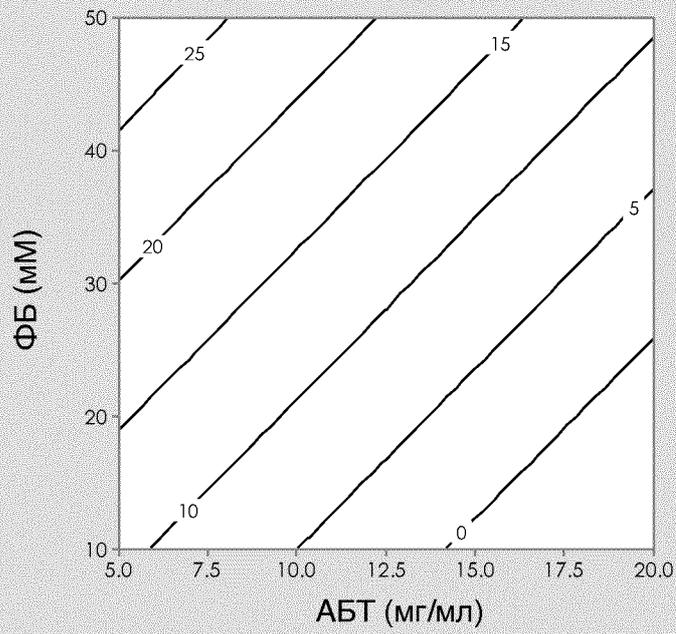


ФИГ. 5



ФИГ. 6

Контурный график снижения (%) и ФБ (мМ), АБТ (мг/мл)



ФИГ. 7