

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193246 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.01(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.06.05

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРОВ FcRn, ПОДХОДЯЩИЕ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 62/858,806

(72) Изобретатель:

(32) 2019.06.07

Боржион Филип (BE), Лемуль

(33) US

Стефани (DK), Мерсхарт Крис (BE)

(86) PCT/EP2020/065716

(74) Представитель:

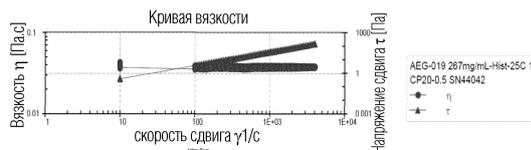
(87) WO 2020/245420 2020.12.10

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

АРДЖЕНКС БВБА (BE)

(57) Предложены различные водные составы антагониста неонатального рецептора Fc (FcRn), ARGX-113, включая составы, полезные в качестве фармацевтических композиций, способы их получения, устройства, содержащие различные составы, и их применения. В некоторых вариантах осуществления составы подходят и полезны для введения ARGX-113 человеку. В некоторых вариантах осуществления составы подходят и полезны для подкожного введения ARGX-113 человеку. Составы можно использовать при лечении любого состояния, которое может быть улучшено в результате ингибирования FcRn-опосредованной рециркуляции антител. Такие состояния могут включать любое одно или более из различных антитело-опосредованных аутоиммунных заболеваний, включающих, например и без ограничения, миастению гравис (MG) и иммунную тромбоцитопению (ИТР).



Ось X: скорость сдвига $\dot{\gamma}$ [1/с]
Слева ось Y: Вязкость η [Па·с]
Справа ось Y: напряжение сдвига τ [Па]

A1

202193246

202193246

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571636EA/025

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРОВ FcRn, ПОДХОДЯЩИЕ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Антитела против иммуноглобулина гамма (IgG) играют ключевую роль в патологии многих заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и расстройства, при которых патология характеризуется сверхэкспрессией антител IgG (например, гипергаммаглобулинемия) (см., например, Junghans, *Immunol Res.* 16 (1): 29 (1997)).

Период полужизни IgG в сыворотке увеличивается по сравнению с периодом полужизни в сыворотке других белков плазмы (Roopenian et al., *J Immunol.* 170: 3528 (2003); Junghans and Anderson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 5512 (1996)). Этот длительный период полужизни частично обусловлен связыванием Fc-области IgG с неонатальным Fc-рецептором (FcRn). Хотя FcRn изначально был охарактеризован как неонатальный транспортный рецептор для материнского IgG, он также действует у взрослых, защищая IgG от деградации. FcRn связывается с подвергнутым пиноцитозу IgG и защищает IgG от транспорта в деградирующие лизосомы, возвращая его обратно во внеклеточный компартмент. Этой рециркуляции способствует pH-зависимое связывание IgG с FcRn, где взаимодействие IgG/FcRn сильнее при кислом эндосомном pH, чем при внеклеточном физиологическом pH.

Когда концентрация IgG в сыворотке достигает уровня, превышающего уровень доступных молекул FcRn, несвязанный IgG не защищен от механизмов деградации и, следовательно, будет иметь уменьшенный период полужизни в сыворотке. Таким образом, ингибирование связывания IgG с FcRn снижает период полужизни IgG в сыворотке за счет предотвращения эндосомной рециркуляции IgG. Соответственно, агенты, которые противодействуют связыванию IgG с FcRn, могут быть полезны для регуляции, лечения или предотвращения заболеваний, опосредованных антителами, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и т. д. Некоторые из этих заболеваний в настоящее время подвергаются лечению, по меньшей мере, частично, с помощью внутривенной инфузии суммарных IgG (IVIg) от людей-доноров. Поскольку многие из этих аутоиммунных заболеваний являются хроническими, больным людям может потребоваться повторное введение IVIg и/или другие подходящие терапии для того, чтобы лечить их заболевание.

В другом подходе были разработаны блокирующие антитела к FcRn для ингибирования связывания Fc IgG с FcRn (см., Например, WO2002/043658). Также были идентифицированы пептиды, которые связываются с функцией FcRn и противодействуют ей (см., например, US 6212022 и US 8101186). Кроме того, также были идентифицированы полноразмерные IgG-антитела, содержащие варианты рецепторов Fc с усиленным связыванием FcRn и пониженной зависимостью от pH, которые противодействуют

связыванию FcRn с IgG (см., например, US 8163881 и Vaccaro et al., Nat Biotechnol. 23 (10): 1283-1288 (2005)).

Недавно был разработан другой ингибитор FcRn, модифицированная версия Fc-фрагмента человеческого IgG1, названная эфгартигимод (также известный как ARGX-113). См. WO 2015/100299, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. ARGX-113 в настоящее время проходит клинические испытания для ряда аутоиммунных заболеваний, включая миастению гравис (MG) и иммунную тромбоцитопению (ИТП).

Все еще существует потребность в улучшенных составах и способах введения ингибиторов FcRn для использования при лечении аутоиммунных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании раскрыты различные составы ARGX-113, включая составы, используемые в качестве фармацевтических композиций, способы их получения, устройства, содержащие различные составы, и их применения. В некоторых вариантах осуществления составы подходят и полезны для введения ARGX-113 человеку. В некоторых вариантах осуществления составы подходят и полезны для подкожного введения ARGX-113 человеку. Составы можно использовать при лечении любого состояния, при котором может быть улучшено ингибирование FcRn-опосредованной рециркуляции антител. Такие состояния могут включать любое одно или более различных аутоиммунных заболеваний, опосредованных антителами, включая, например, без ограничения миастению гравис (MG) и иммунную тромбоцитопению (ИТП).

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 0-150 мМ NaCl, 0-250 мМ аргинина HCl, 0-0,05% (масс./об.), полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, примерно 100 мМ NaCl, 0-0,05% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 100-250 мМ аргинина HCl, 0%-0,05%

(масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, рН 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 100-250 мМ аргинина HCl, 0-0,05% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, рН 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 20 или 50 мМ гистидина.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0 или 10 мМ L-метионина.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления рН составляет 6 или 6,5.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления в определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, рН 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, рН 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и примерно 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 180 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий воду, 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH

6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 165 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl, 10 mM L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления водный состав содержит 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl, 10 mM L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl, 10 mM L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 180 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl, 10 mM L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl, 10 mM L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 150 mM аргинина HCl и 0,02-0,04%. (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов,

которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера Fc-домена, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина, и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 180 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем

аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий 250 мг/мл, 300 мг/мл или более 300 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L- метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, имеющего pH примерно 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из вариантной Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе примерно 50 мМ гистидина/гистидина HCl, примерно 200 мМ аргинина HCl, имеющего pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 200-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, имеющего pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 250-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, имеющего pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов изобретения водный состав практически не содержит растворенного кислорода.

В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов изобретения водный состав подходит для использования *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов изобретения водный состав подходит для подкожного введения *in vivo*.

Аспектом изобретения является упакованный фармацевтический продукт, содержащий стерильный контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество водного состава любого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления.

Аспектом изобретения является устройство, содержащее терапевтически эффективное количество водного состава любого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления устройство содержит или состоит из шприца, содержащего водный состав.

В некоторых вариантах осуществления шприц представляет собой предварительно заполненный шприц.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг. 1 показано поведение ARGX-113 уменьшения вязкости/увеличения вязкости при наивысшей концентрации, изученной при изменении скорости сдвига от 0 до 4000 c^{-1} .

На Фиг. 2 показана концентрация (мг/мл) в зависимости от вязкости (мПа·с) ARGX-113 в HisHCl+соль при указанных концентрациях и температурах ($^{\circ}\text{C}$).

На Фиг.3 показана концентрация белка, измеренная с помощью УФ/ визуально составов ARGX-113, описанных в Примере 2. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 4w5, 4 недели при 5°C ; 4w25, 4 недели при 25°C ; 4w40, 4 недели при 40°C ; 8w5, 8 недель при 5°C ; 8w25, 8 недель при 25°C ; 4w40, 8 недель при 40°C .

На Фиг. 4А и 4В показаны результаты эксклюзионной хроматографии (SEC) для основного пика и образцов с высокой молекулярной массой (HMW), соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 2. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 4w5, 4 недели при 5°C ; 4w25, 4 недели при 25°C ; 4w40, 4 недели при 40°C ; 8w5, 8 недель при 5°C ; 8w25, 8 недель при 25°C ; 4w40, 8 недель при 40°C .

На Фиг. 5А-5С показана химическая деградация, определенная с помощью iCE для основного пика, кислотных вариантов и основных вариантов, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 2. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 4w5, 4 недели при 5°C ; 4w25, 4 недели при 25°C ; 4w40, 4 недели при 40°C ; 8w5, 8 недель при 5°C ; 8w25, 8 недель при 25°C ; 4w40, 8 недель при 40°C .

На Фиг. 6А-6D показаны невидимые частицы диаметром $\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$ и $\geq 25 \mu\text{m}$, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 2. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 4w5, 4 недели при 5°C ; 4w25, 4 недели при 25°C ; 4w40, 4 недели при 40°C ; 8w5, 8 недель при 5°C ; 8w25, 8 недель при 25°C ; 4w40, 8 недель при 40°C .

На Фиг.7 показана мутность составов ARGX-113, описанных в Примере 2.

На Фиг. 8 показана концентрация белка, измеренная с помощью УФ/визуально составов ARGX-113, описанных в Примере 2. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 2w5, 2 недели при 5°C ; 2w25, 2 недели при 25°C ; 2w40, 2 недели при 40°C .

На Фиг. 9 показана осмоляльность, измеренная по снижению точки замерзания составов ARGX-113, описанных в Примере 3.

На Фиг.10 изображена мутность составов ARGX-113, описанных в Примере 3. sh5, встряхивание при 5°C ; sh25, встряхивание при 25°C ; 2w5, 2 недели при 5°C ; 2w25, 2 недели при 25°C ; 2w40, 2 недели при 40°C .

На Фиг. 11А и 11В показаны результаты эксклюзионной хроматографии (SEC) для

основного пика и образцов с высокой молекулярной массой (HMW), соответственно, составов ARGX-113, описанных в примере 3. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 2w5, 2 недели при 5°C; 2w25, 2 недели при 25°C; 2w40, 2 недели при 40°C.

На Фиг. 12A-12C показана химическая деградация, определенная с помощью iCE для основного пика, кислотных вариантов и основных вариантов, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 3. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 2w5, 2 недели при 5°C; 2w25, 2 недели при 25°C; 2w40, 2 недели при 40°C.

На Фиг. 13A-13D показаны невидимые частицы диаметром $\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$ и $\geq 25 \mu\text{m}$, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 3. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 2w5, 2 недели при 5°C; 2w25, 2 недели при 25°C; 2w40, 2 недели при 40°C.

На Фиг. 14 показана мутность составов ARGX-113, описанных в Примере 4. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 3w5, 3 недели при 5°C; 3w25, 3 недели при 25°C; 3w40, 3 недели при 40°C; 6w5, 6 недель при 5°C; 6w25, 6 недель при 25°C; 6w40, 6 недель при 40°C; 9w5, 9 недель при 5°C; 9w25, 9 недель при 25°C; 9w40, 9 недель при 40°C.

На Фиг. 15A и 15B представлены результаты эксклюзионной хроматографии (SEC) для основного пика и высокомолекулярных (HMW) образцов, соответственно, составов ARGX-113, описанных в примере 4. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 3w5, 3 недели при 5°C; 3w25, 3 недели при 25°C; 3w40, 3 недели при 40°C; 6w5, 6 недель при 5°C; 6w25, 6 недель при 25°C; 6w40, 6 недель при 40°C; 9w5, 9 недель при 5°C; 9w25, 9 недель при 25°C; 9w40, 9 недель при 40°C.

На Фиг. 16A-16C показана химическая деградация, определенная с помощью iCE для основного пика, кислотных вариантов и основных вариантов, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 4. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 3w5, 3 недели при 5°C; 3w25, 3 недели при 25°C; 3w40, 3 недели при 40°C; 6w5, 6 недель при 5°C; 6w25, 6 недель при 25°C; 6w40, 6 недель при 40°C; 9w5, 9 недель при 5°C; 9w25, 9 недель при 25°C; 9w40, 9 недель при 40°C.

На Фиг. 17A-17D показаны невидимые частицы диаметром $\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$ и $\geq 25 \mu\text{m}$, соответственно, составов ARGX-113, описанных в Примере 4. sh5, встряхивание при 5°C; sh25, встряхивание при 25°C; 3w5, 3 недели при 5°C; 3w25, 3 недели при 25°C; 3w40, 3 недели при 40°C; 6w5, 6 недель при 5°C; 6w25, 6 недель при 25°C; 6w40, 6 недель при 40°C; 9w5, 9 недель при 5°C; 9w25, 9 недель при 25°C; 9w40, 9 недель при 40°C.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ARGX-113

В некоторых вариантах осуществления выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-

доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3. ARGX-113 представляет собой вариант Fc-области человеческого IgG1, где Fc-область содержит аминокислоты Y, T, E, K, F и Y в положениях EU 252, 254, 256, 433, 434 и 436, соответственно.

В частности, ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера Fc-домена, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALFKFHYTQKSLSLSPG (SEQ
ID NO: 1)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALFKFHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 2)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALFKFHYTQKSLSLSPDSNLWN
(SEQ ID NO: 3)

N-концевой остаток аспарагиновой кислоты (D) в SEQ ID NO: 1 соответствует положению EU 221, а C-концевой лизин (K) SEQ ID NO: 2 соответствует положению EU 447.

В некоторых вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению по существу гомогенны для полипептида SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению содержат популяцию полипептидов, где по меньшей мере 90% полипептидов (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) состоят из гомодимера Fc-домена, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов гомодимера состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению по существу гомогенны для полипептида SEQ ID NO: 2. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению содержат популяцию полипептидов, в которой по меньшей мере 90% полипептидов (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) состоят из гомодимера Fc-домена, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов гомодимера состоит из

SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления более чем у 90% полипептидов отсутствует С-концевой остаток лизина (K) в положении EU 448.

В некоторых вариантах осуществления каждый Fc-домен ARGX-113 дополнительно содержит N-связанный гликан в положении EU 297, где N-связанный гликан имеет структуру бисектного N-ацетилглюкозамина (GlcNAc).

В некоторых вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению по существу гомогенны для полипептида SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления водные составы и фармацевтические композиции по изобретению содержат популяцию полипептидов, в которой по меньшей мере 90% полипептидов (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96% 97%, 98%, 99% или более) состоят из гомодимера Fc-домена, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов гомодимера состоит из SEQ ID NO: 3.

Аутоиммунные заболевания, опосредованные антителами

Составы и композиции по настоящему изобретению найдут применение при лечении аутоиммунных заболеваний, опосредованных антителами и/или связанных с антителами.

Аутоиммунные заболевания, опосредованные антителами и/или связанные с антителами, хорошо известны. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний, опосредованных антителами и/или связанных с антителами, включают отторжение аллогенного островкового трансплантата, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную болезнь Аддисона, болезнь Альцгеймера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), аутоиммунные заболевания надпочечной железы, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный миокардит, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунную крапивницу, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, синдром Кастелмана, дерматит, связанный с целиакией спру, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), синдром Чарджа-Стросса, рубцовый пемфигоид, синдром CREST (кальциноз, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия), болезнь холодových агглютининов, болезнь Крона, дерматомиозит, дискоидную волчанку, первичную криоглобулинемию смешанного типа, дефицит фактора VIII, фибромиалгию-фибромиозит, гломерулонефрит, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, синдром Гудпасчера, болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD), тиреоидит Хашимото, гемофилию А, идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (иммунную тромбоцитопению; ИТ), нейропатию IgA, полинейропатии IgM, иммуноопосредованную тромбоцитопению, ювенильный артрит, болезнь Кавасаки, плоский лишай, красную волчанку, болезнь Меньера, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, мультифокальную моторную нейропатию (MMN) (MG), паранеопластический буллезный

пемфигиод, вульгарный пемфигус, листовидный пемфигус, пернициозную анемию, узелковый полиартериит, полихрондрит, полигландулярные синдромы, ревматическую полимиалгию, полимиозит и дерматомиозит, синдром первичную агаммаглобулинемию, первичный цирроз печени, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, отторжение трансплантата солидных органов, синдром скованного человека, системную красную волчанку (SLE), артериит Такаясу, токсический эпидермальный некролиз (TEN), синдром Стивенса Джонсона (SJS), темпоральный артериит/гигантоклеточный артериит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, язвенный колит, увеит, герпетиформный дерматит, связанный с васкулитом, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), витилиго и гранулематоз Вегенера.

В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание, опосредованное антителами, выбрано из группы, состоящей из иммунной тромбоцитопении (ITP) и миастении гравис (MG).

Составы

Составы и композиции по изобретению найдут применение при любом заболевании или состоянии, при котором желательно снизить уровни Fc-содержащего агента в сыворотке у пациента. Fc-содержащие агенты включают, без ограничения, аутоантитела, терапевтические антитела, диагностические антитела и иммунные комплексы. Дополнительные неограничивающие примеры Fc-содержащих агентов включают агенты визуализации (например, меченые антитела), конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), слитые белки Fc (например, иммуноадгезины) и иммуногенные агенты (например, нечеловеческие антитела).

Кроме того, при заболеваниях или состояниях, требующих введения терапевтического агента, у пациента часто вырабатываются антитела (например, антитела против лекарственных средств) против терапевтического агента, которые, в свою очередь, препятствуют доступу терапевтического агента к его предполагаемой терапевтической цели или вызывают у пациента неблагоприятную реакцию. Соответственно, составы и композиции, раскрытые в настоящем описании, также могут быть использованы для удаления антител (например, антител против лекарственных средств) против терапевтического агента, которые развиваются у пациента.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 0-150 мМ NaCl, 0-250 мМ аргинина HCl, 0-0,05% (масс./об.), полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 0-0,05% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 100-250 мМ аргинина HCl, 0%-0,05% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из вариантной Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 100-250 мМ аргинина HCl, 0-0,05% (масс./об.) полисорбат 20 или полисорбат 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 20 или 50 мМ гистидина.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% полисорбата 20 или полисорбата 80.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0 или 10 мМ L-метионина.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления pH составляет 6 или 6,5.

В каждом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления в определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспект изобретения представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 300 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.)

полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 300 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Используемый в настоящем описании термин «примерно» относится к количеству

в пределах $\pm 10\%$ относительно любого заданного указанного количества. Например, примерно 200 мг/мл охватывает от 90% до 110% относительно 200 мг/мл, то есть от 180 до 220 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 100-300 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 100-200 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит от примерно 150 до примерно 200 мг/мл ARGX-113. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 150-200 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит от примерно 150 до примерно 180 мг/мл ARGX-113. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 150-180 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 165 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 175 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 180 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 250 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит примерно 300 мг/мл ARGX-113.

В соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,02% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,03% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,04% (масс./об.) полисорбата 20.

Альтернативно, в соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,02% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,03% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,04% (масс./об.) полисорбата 80.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная

последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 150 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 175 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где

указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 165 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60

мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 175 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера домена Fc, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 300 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный

состав, содержащий от примерно 100 до примерно 300 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 100-300 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит от примерно 150 до примерно 200 мг/мл ARGX-113. В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 150-200 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит от примерно 150 до примерно 180 мг/мл ARGX-113. В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 150-180 мг/мл ARGX-113.

В соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,02% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,03% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,04% (масс./об.) полисорбата 20.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 100-300 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит от примерно 150 до примерно 200 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 150-200 мг/мл ARGX-113.

В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит от примерно 150 до примерно 180 мг/мл ARGX-113. В некоторых вариантах осуществления в соответствии с этим аспектом изобретения водный состав содержит 150-180 мг/мл ARGX-113.

В соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,02% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,03% (масс./об.) полисорбата 20. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,04% (масс./об.) полисорбата 20.

Альтернативно, в соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления, в определенных вариантах осуществления водный состав содержит 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,02% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,03% (масс./об.) полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления водный состав содержит 0,04% (масс./об.) полисорбата 80.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 175 мг/мл

выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера домена Fc, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера домена Fc, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления изобретение представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из гомодимера домена Fc, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального рецептора Fc (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из вариант Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3..

В одном из вариантов осуществления изобретения водный состав содержит примерно 200-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В одном из вариантов осуществления изобретения водный состав содержит примерно 250-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn

состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В соответствии с каждым из вышеизложенных аспектов и вариантов осуществления в определенных вариантах осуществления водный состав по существу свободен от растворенного кислорода. Используемый в настоящем описании термин «по существу свободен» означает, что свободен по меньшей мере на 95%. Например, в некоторых вариантах осуществления водный состав по меньшей мере на 95% свободен от растворенного кислорода. В различных определенных вариантах осуществления водный состав свободен от растворенного кислорода по меньшей мере на 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. Предполагая, что вода обычно уравновешена воздухом, который содержит 20% кислорода, в определенных вариантах осуществления водный состав, по существу свободный от растворенного кислорода, содержит менее чем или ровно 1% растворенного кислорода. В некоторых вариантах осуществления водный состав на 100% свободен от растворенного кислорода.

В соответствии с каждым из вышеперечисленных аспектов и вариантов осуществления в определенных вариантах осуществления водный состав подходит для использования *in vivo*. Например, в таких вариантах осуществления водный состав является стерильным и не содержит фармацевтически неприемлемых количеств токсичных материалов, таких как эндотоксин. Такие водные составы могут соответствовать, например, стандартам качества надлежащего производственного процесса (GMP) в соответствии с правилами, принятыми в Управлении по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Способы приготовления составов

Составы в соответствии с изобретением можно приготовить с использованием любого подходящего метода. Обычно ARGX-113 получают из эукариотических клеток, содержащих экспрессирующий вектор или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Fc-домен. Например, эукариотические клетки могут представлять собой клетки яичника китайского хомячка (CHO), DG44 и DUXB11 (клеточные линии яичника китайского хомячка, DHFR минус), HELA (карцинома шейки матки человека), CV1 (клеточная линия клеток почек обезьяны), COS (производное CV1 с Т-антигеном SV40), R1610 (фибробласты китайского хомячка) BALBC/3T3 (фибробласты мыши), НАК (клеточная линия клеток почек хомяка), SP2/0 (миелома мыши), BFA-1c1BPT (эндотелиальные клетки крупного рогатого скота), RAJI (лимфоциты человека), 293 (клетки почки человека) или клетки NS0. В одном из вариантов осуществления эукариотические клетки, используемые для экспрессии ARGX-113, представляют собой клетки CHO. См., например, WO 2015/100299, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. ARGX-113 обычно экспрессируется в виде секретлируемого белка, который может быть выделен из клеток с использованием методов, известных в данной области. Обычно выделенный и неконцентрированный белковый

продукт затем помещают в стерильный водный раствор, такой как трис/глицин, pH 7,2, или 20 mM L-гистидин/L-гистидин HCl·H₂O, pH 6.

Затем этот исходный продукт концентрируют и подвергают замене буфера, чтобы получить концентрированный белковый раствор, содержащий ARGX-113, в концентрации, равной целевой конечной концентрации или превышающей ее. Например, повышение концентрации и замена буфера могут дать промежуточный продукт, содержащий ARGX-113 в концентрации примерно 200 мг/мл в растворе 20 mM L-гистидина/L-гистидина HCl·H₂O, 100 mM NaCl, pH .

Повышение концентрации может быть выполнено с использованием любого подходящего метода в данной области. Такие методы могут включать, без ограничения, фильтрацию с тангенциальным потоком (TFF), диализ, ультрафильтрацию и лиофилизацию. В целях коммерческого производства обычно можно использовать TFF.

Затем могут быть добавлены дополнительные компоненты, чтобы получить целевой конечный состав. Например, дополнительные компоненты, такие как NaCl, аргинин HCl, сахароза и/или полисорбат, могут быть добавлены из концентрированных исходных растворов каждого из указанных дополнительных компонентов, и, если целесообразно, может быть добавлена вода для получения целевого конечного состава. В конкретном варианте осуществления полисорбат (PS20) добавляют в качестве самого последнего вспомогательного вещества композиции, так что достигается точное значение pH (добавление полисорбата в конце позволяет избежать концентрирования из-за молекулярной массы полисорбата вместе с ARGX-113) .

В некоторых вариантах осуществления промежуточный раствор и дополнительные компоненты дегазируют или обрабатывают другим способом для уменьшения или элиминирования растворенного кислорода. Например, указанный промежуточный раствор и компоненты могут быть уравновешены аргоном или азотом.

В некоторых вариантах осуществления конечный водный состав дегазируют или обрабатывают иным образом для уменьшения или элиминирования растворенного кислорода. Например, указанный конечный водный состав может быть уравновешен аргоном или азотом путем барботирования указанного газа в конечном водном составе в течение периода времени, достаточного для уменьшения или элиминирования растворенного кислорода из состава. В некоторых вариантах осуществления конечный водный состав затем хранят в атмосфере азота.

Приготовленный таким образом водный состав обычно стерильно фильтруют, а затем разделяют на аликвоты и хранят в стерильных контейнерах или устройствах, как описано в настоящем документе.

Пути введения

Водные составы по изобретению подходят для парентерального введения. В определенных вариантах осуществления водные составы по изобретению подходят для подкожного введения. В определенных вариантах осуществления водные составы по изобретению подходят для внутривенного введения. В некоторых вариантах

осуществления водные составы по изобретению подходят для внутрибрюшинного введения.

Эффективное количество

Составы и композиции, как правило, следует вводить в эффективном количестве. «Эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения желаемого эффекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество, то есть количество, достаточное для достижения желаемого терапевтического эффекта у пациента. Примеры желаемых терапевтических эффектов включают, без ограничения, снижение общего сывороточного IgG и лечение различных опосредованных антителами аутоиммунных заболеваний, таких как миастения гравис (MG) и иммунная тромбоцитопения (ITP).

Пациент

Используемый в настоящем описании термин «пациент», как правило, относится к млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления пациентом является млекопитающее, отличное от человека, или низший примат. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек или низший примат. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. В некоторых вариантах осуществления пациентом является взрослый человек, то есть человек в возрасте по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек моложе 18 лет.

Фармацевтический продукт

Аспектом изобретения является упакованный фармацевтический продукт, содержащий стерильный контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество водного состава по изобретению. В различных вариантах осуществления упакованный фармацевтический продукт может быть представлен в виде одноразового флакона, многоразового флакона или предварительно заполненного шприца.

Устройства

Аспектом изобретения является устройство, содержащее терапевтически эффективное количество водного состава по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 mM гистидина/гистидина HCl, 60 mM сахарозы, 100 mM NaCl и 0,04% (масс./об.) голисорбатF 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем

аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113

представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 165 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный

состав, содержащий 180 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 300 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная

последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 165 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.)

полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 150 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 175 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 200 мг/мл выделенного антагониста FcRn в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий от примерно 100 до примерно 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислота Последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления водный состав представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального рецептора Fc (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 200-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В одном из вариантов осуществления водный состав содержит примерно 250-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления этого аспекта в некоторых вариантах осуществления устройство содержит от примерно 1 до примерно 2,5 мл водного состава. В соответствии с каждым из вышеупомянутых вариантов осуществления этого аспекта в некоторых вариантах осуществления устройство содержит от 1 до 2,5 мл водного состава.

В некоторых вариантах осуществления устройство включает шприц, содержащий водный состав. Такой шприц необязательно может быть снабжен иглой, подходящей для введения пациенту по меньшей мере части водного раствора, содержащегося в шприце. Иглы тонкого калибра (малого диаметра) менее болезненны для пациента, но требуют приема лекарств с низкой вязкостью. Калибр иглы предпочтительно составляет 27 или выше (т. е. меньшего диаметра). Внешний диаметр иглы может составлять 0,413 мм, 0,41 мм или меньше.

В некоторых вариантах осуществления шприц представлен как предварительно заполненный шприц. Такой предварительно заполненный шприц может подходить для одноразового использования или, альтернативно, для многократного (двух или более) использования. Такой предварительно заполненный шприц необязательно может быть снабжен иглой, подходящей для введения пациенту по меньшей мере части водного раствора, содержащегося в предварительно заполненном шприце. В некоторых вариантах осуществления предварительно заполненный шприц представлен в единичной упаковке.

В некоторых вариантах осуществления предварительно заполненный шприц практически не содержит атмосферного воздуха. То есть в таких вариантах осуществления водный состав, содержащийся в предварительно заполненном шприце, по существу не содержит растворенного кислорода. Например, водный состав, содержащийся в предварительно заполненном шприце, может быть приготовлен с использованием азота, как описано в данном документе, а затем помещен в шприц и запаян в атмосфере азота, чтобы исключить атмосферный воздух. В некоторых таких вариантах осуществления предварительно заполненный шприц может быть представлен в газонепроницаемой упаковке.

В конкретном варианте осуществления изобретение представляет собой предварительно заполненный шприц, заполненный на 2 мл или 2,1 мл водным составом, как описано в данном документе, например содержащим 360 мг/2 мл (= 180 мг/мл) или 330 мг/2 мл (= 165 мг/мл) выделенного антагониста неонатального рецептора Fc (FcRn), такого как ARGX-113. В качестве альтернативы изобретение представляет собой флакон, заполненный на 2,2 мл водным составом, как описано в настоящем документе документе, например, содержащим 360 мг/2,2 мл (= 165 мг/мл) выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn), такого как ARGX-113. Такой флакон может входить в набор с иглой, подходящей для введения пациенту по меньшей мере части водного раствора, содержащегося во флаконе.

Настоящее изобретение также предполагает дополнительные устройства, содержащие 2 мл, 2,1 мл, 2,2 мл или более примерно 2,5 мл водного состава в

соответствии с изобретением. Такие устройства могут содержать, например, и без ограничения, примерно 1,8 мл, 2 мл, 2,1 мл, 2,2 мл, 2,4 мл, 2,6 мл, 2,8 мл, 3 мл, 5 мл, примерно 10 мл, примерно 20 мл, примерно 50 мл и примерно 100 мл водного состава в соответствии с изобретением. Это имеет то преимущество, что состав может быть введен пациентом за один прием (один укол) в виде подкожной инъекции, например, с использованием предварительно заполненного шприца, содержащего 2 мл, 2,1 мл, 2,2 мл или 5 мл водного состава согласно изобретению. Такое «проталкивающее» подкожное введение занимает от 12 до 20 секунд или до 1 минуты. Для сравнения: инфузия медицинским работником или лицом, осуществляющим уход, пациенту может занять от нескольких минут до нескольких часов; внутривенная инфузия состава ARGX-113 занимает примерно 60 минут. Предварительно заполненные шприцы имеют преимущества для пациентов, поскольку их можно использовать в качестве поддерживающей дозы для подкожных инъекций путем самостоятельного введения.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как дополнительное ограничение. Содержание списка последовательностей, фигур и всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, процитированных в настоящей заявке, прямо включено сюда посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Реологические характеристики

В этом примере описаны эксперименты, которые были предприняты для разработки и характеристики высококонцентрированных составов ARGX-113. В частности, цель этой серии экспериментов состояла в том, чтобы определить зависимость между концентрацией и вязкостью. Исследования проводили при двух температурах: 5°C и 25°C. Были проверены пять концентраций ARGX-113 при оптимальной скорости сдвига для идентификации реологического профиля ARGX-113 в буфере платформы.

Начиная с ARGX-113 4-5 мг/мл в Tris/глициновом буфере pH 7,2, буфер ARGX-113 заменяли и концентрировали до максимально возможной концентрации (целевая 250 мг/мл) в фосфате натрия при pH 6,7+соль и, отдельно, в растворе гистидин HCl (HisHCl) + соль при pH 6. Во время обработки контролировали концентрацию и pH. Вязкоупругое поведение изучали при наивысшей концентрации в HisHCl при pH 6+соль путем изменения скорости сдвига от 0 до 4000 с⁻¹. Были выполнены серийные разведения (6 концентраций) и подтверждены измерением УФ-поглощения (A₂₈₀). Измерения вязкости в зависимости от концентрации проводили при скорости сдвига 2000 с⁻¹.

ARGX-113 в фосфате натрия, pH 6,7+Соль, осажденный из раствора при ~ 130 мг/мл.

Повышение концентрации ARGX-113 в фосфате натрия при pH 6,7+Соль проводили очень медленно. ARGX-113 при высокой концентрации (~ 130 мг/мл) в фосфате натрия при pH 6,7+Соль показал обратимый фазовый переход твердое тело/жидкость в зависимости от условий хранения (5°C против 25°C). ARGX-113 при

высокой концентрации (~ 130 мг/мл) в фосфате натрия при pH 6,7+Соль показал очень большое количество и размер видимых частиц при 5°C.

Напротив, ARGX-113 в HisHCl+Соль при pH 6 оставался в растворе по меньшей мере до ~ 260 мг/мл.

Повышение концентрации ARGX-113 в HisHCl+Соль при pH 6 проводили быстро.

Никакого осаждения или разделения фаз не было заметно во время повышения концентрации, в отличие от натрий-фосфатного буфера+Соль.

Зависимый от концентрации переход раствор-гель наблюдали после хранения при 5°C. Составы HisHCl выглядели очень желеобразными при концентрации ~ 260 мг/мл ($260 > 200 \gg 120$ мг/мл), которые быстро превращались в жидкость при нагревании до комнатной температуры или при пипетировании.

ARGX-113, по-видимому, имеет некоторое тиксотропное поведение в HisHCl+Соль при pH 6 при очень высокой концентрации и низкой температуре (> 180 мг/мл, 5°C).

Уменьшение вязкости/увеличение вязкости при сдвиге ARGX-113 при наивысшей концентрации (267 мг/мл в HisHCl+Соль при pH 6 при 25°C) изучали путем линейного изменения скорости сдвига от 0 до 4000 с^{-1} . Репрезентативные результаты показаны на Фиг. 1. Как показано на Фигуре, ARGX-113 не показал значительного увеличения или уменьшения вязкости при сдвиге в диапазоне 1000-4000 с^{-1} . 2000 с^{-1} была выбрана в качестве скорости сдвига для дополнительных исследований.

Репрезентативные результаты исследования концентрации ARGX-113 в HisHCl+Соль при pH 6 в зависимости от вязкости показаны на Фиг. 2. Как показано на фигуре, вязкость примерно 180 мг/мл при 5°C и 25°C составляла 6 и 17 мПа·с, соответственно, а вязкость примерно 200 мг/мл при 5°C и 25°C составляла 9 и 33 мПа·с, соответственно.

Дополнительные исследования были предприняты для оценки различных вспомогательных веществ и значений pH для концентрированных растворов ARGX-113. Начиная с 4-5 мг/мл ARGX-113 в Tris/глициновом буфере, pH 7,2, буфер ARGX-113 заменяли и концентрировали сначала в фосфате натрия+соль при pH 6,7 и отдельно в HisHCl+соль при pH 6 до целевой концентрации 175 мг/мл. Во время обработки контролировали концентрацию и pH. Исходные растворы различных вспомогательных веществ были приготовлены для получения различных целевых составов композиций. Для оценки снижения вязкости при высокой концентрации 175 мг/мл исследовали одиннадцать (11) условий приготовления с различными вспомогательными веществами и pH. Различные изученные составы показаны в Таблице 1.

Таблица 1

ID	Буфер	pH	Вспомогательное вещество 1	Вспомогательное вещество 2	Вспомогательное вещество 3
F1	20 mM HisHCl	6	150 mM NaCl	--	--
F2	50 mM HisHCl	6	150 mM ArgHCl	--	--

F3	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	50 мМ ArgHCl	--
F4	20 мМ HisHCl	6	50 мМ NaCl	50 мМ ArgHCl	75 мМ Сахароза
F5	20 мМ HisHCl	6	50 мМ NaCl	100 мМ ArgHCl	--
F6	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	75 мМ Сахароза	--
F7	20 мМ HisHCl	6	50 мМ NaCl	50 мМ ArgHCl	--
F8	20 мМ HisHCl	6	50 мМ NaCl	150 мМ Сахароза	--
F9	20 мМ HisHCl	6,5	150 мМ NaCl	--	--
F10	20 мМ HisHCl	5,5	150 мМ NaCl	--	--
F11	25 мМ SodPhos	6,7	100 мМ NaCl	150 мМ ArgHCl	--

ArgHCl: аргинин HCl

SodPhos: фосфат натрия

Фосфатный состав не мог составлять более 100 мг/мл из-за значительного осаждения. Все составы хранили при 5°C в течение примерно 48 часов для наблюдения за фазовым переходом, если таковой имеется. Измерения вязкости для всех 11 составов проводили при скорости сдвига 2000 с⁻¹ при 5°C и выборочного состав при 25°C.

Все составы, кроме исходного, оставались жидкими и прозрачными при хранении при 5°C даже через два дня. F11 (SodPhos+NaCl) стал мутным и показал осаждение при повышении концентрации до ~ 129 мг/мл. Фосфатный состав образовывал прозрачный раствор после смешивания и хранения при 5°C. Состав F9 (pH 6,5) был слегка непрозрачным, который затем стал слегка прозрачным при 5°C.

Вязкость была низкой (<25 мПа·с) при 5°C во всех составах F1-F11. F2 и F5 показали эффективное снижение вязкости. Сахароза увеличивала вязкость при 175 мг/мл в 20 мМ His/HisHCl, pH 6 (F6 и F8).

Пример 2. Дополнительная реологическая характеристика

В этом примере описаны эксперименты, которые были предприняты для разработки и характеристики других возможных высококонцентрированных составов ARGX-113. В частности, цель этой серии экспериментов состояла в том, чтобы идентифицировать кандидатный жидкий высококонцентрированный состав ARGX-113 для доклинических токсикологических и клинических исследований ранней фазы на основе определенных характеристик и исследований кратковременной стабильности.

Композиции четырех водных составов ARGX-113, изученных в этом примере, показаны в Таблице 2.

Таблица 2.

ID	ARGX-113	Буфер	pH	Вспомогательное вещество 1	Вспомогательное вещество 2	Вспомогательное вещество 3
F12	150	50 мМ	6.0	--	150 мМ ArgHCl	0,04% масс./об.

	мг/мл	HisHCl				PS80
F13	150 мг/мл	20 мМ HisHCl	6.0	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PS20
F14	100 мг/мл	20 мМ HisHCl	6.5	75 мМ NaCl	100 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PS20
F15	100 мг/мл	20 мМ HisHCl	6.0	75 мМ NaCl	100 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PS20

PS20: полисорбат 20

PS80: полисорбат 80

Начиная с ARGX-113 ~ 136 мг/мл в растворе 20 мМ L-гистидина/L-гистидина HCl·H₂O, буфер ARGX-113 заменяли для достижения целевой концентрации буфера и pH с последующим повышением концентрации выше целевых концентраций, показанных в Таблице 2. F14 готовили с концентрацией 100 мг/мл из-за затвердевания материала во время повышения концентрации, что ограничивало концентрацию состава до 100 мг/мл после смешивания с использованием исходных растворов.

Первоначальная характеристика этих составов включала определение pH, осмоляльности с помощью понижения точки заморозания и фактической концентрации белка. Репрезентативные результаты показаны в Таблице 3.

Таблица 3

Тест	Состав			
	F12	F13	F14	F15
pH	6	6,1	6,4	6
Осмоляльность (мОсмол/кг)	367	322	385	395
Концентрация белка (мг/мл)	160,1	153,4	99,2	101,7

Аликвоту каждого состава подвергали в горизонтальном положении встряхиванию в течение приблизительно 7 дней при комнатной температуре и в условиях низких температур в орбитальном шейкере с целевой скоростью 115 об/мин.

Аликвоту каждого состава подвергали в вертикальном положении пяти циклам замораживания/оттаивания от -65°C или ниже до комнатной температуры.

Как показано на Фиг. 3, концентрация ARGX-113 была стабильной во всех испытанных условиях. На Фиг. 3: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15. Полосы, показанные в порядке слева направо на Фиг. 3, следующие: F1 начальный; F1 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F1 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1 4 недели при 5°C (4W5); F1 4 недели при 25°C (4W25); F1 4 недели при 40°C (4W40); F1 8 недель при 5°C (8w5); F1 8 недель при 25°C (8w25); F1 8 недель при 40°C (8w40); F2 начальная; F2 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F2 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2 4 недели при 5°C

(4W5); F2 4 недели при 25°C (4W25); F2 4 недели при 40°C (4W40); F2 8 недель при 5°C (8w5); F2 8 недель при 25°C (8 недель 25); F2 8 недель при 40°C (8w40); F3 начальная; F3 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F3 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F3 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F3 4 недели при 5°C (4W5); F3 4 недели при 25°C (4W25); F3 4 недели при 40°C (4W40); F3 8 недель при 5°C (8w5); F3 8 недель при 25°C (8 недель 25); F3 8 недель при 40°C (8w40); F4 начальная; F4 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F4 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F4 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F4 4 недели при 5°C (4W5); F4 4 недели при 25°C (4W25); F4 4 недели при 40°C (4W40); F4 8 недель при 5°C (8w5); F4 8 недель при 25°C (8 недель 25); F4 8 недель при 40°C (8w40).

Как показано на ФИГ. 4А-4В, для всех испытанных жидких составов не наблюдалось серьезных различий в агрегации и фрагментации с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC). Также, как показано на Фиг. 5А-5С с помощью интегрированного капиллярного электрофореза на основе чипа (iCE), не наблюдалось серьезной химической деградации. Как показано на ФИГ. 6А-6D, общее количество видимых и невидимых частиц было низким при встряхивании и при стрессе замораживания/оттаивания. Эти данные свидетельствуют об отсутствии значительных различий между составами полисорбата 20 и 80 и как полисорбат 20, так и полисорбат 80 при 0,04% масс./об. одинаково защищали ARGX-113 против агитации и стресса замораживания/оттаивания. На Фиг. 4А-4В, 5А-5С и 6А-6D: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15. Полосы, показанные в порядке слева направо на Фиг. 4А-4В, 5А-5С и 6А-6D следующие: F1 начальный; F1 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F1 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1 4 недели при 5°C (4W5); F1 4 недели при 25°C (4W25); F1 4 недели при 40°C (4W40); F1 8 недель при 5°C (8w5); F1 8 недель при 25°C (8w25); F1 8 недель при 40°C (8w40); F2 начальная; F2 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F2 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2 4 недели при 5°C (4W5); F2 4 недели при 25°C (4W25); F2 4 недели при 40°C (4W40); F2 8 недель при 5°C (8w5); F2 8 недель при 25°C (8 недель 25); F2 8 недель при 40°C (8w40); F3 начальная; F3 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F3 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F3 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F3 4 недели при 5°C (4W5); F3 4 недели при 25°C (4W25); F3 4 недели при 40 °C (4W40); F3 8 недель при 5 °C (8w5); F3 8 недель при 25°C (8 недель 25); F3 8 недель при 40°C (8w40); F4 начальная; F4 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F4 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F4 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F4 4 недели при 5°C (4W5); F4 4 недели при 25°C (4W25); F4 4 недели при 40°C (4W40); F4 8 недель при 5°C (8w5); F4 8 недель при 25°C (8 недель 25); F4 8 недель при 40°C (8w40).

На основе данных о кратковременной стабильности до 2 месяцев (8 недель)

предположили, что ARGX-113 имеет умеренную тенденцию к агрегации с увеличением площади агрегации на 0,8-1,7% после 8 недель при 40°C в SEC. Скорость агрегации ARGX-113 зависела от концентрации, pH и композиции при определенных условиях хранения. Состав F13 с NaCl показал более высокую агрегацию по сравнению с F12 с аргинином при 40°C. Состав F14 при pH 6,5 показал более высокую агрегацию по сравнению с F15 при pH 6 при концентрации 100 мг/мл при 40°C. Эти данные свидетельствуют о том, что ARGX-113 имеет лучшую стабильность при pH 6 по сравнению с pH 6,5. Фрагментация была ниже предела количественного определения (LOQ) в SEC.

В iCE ARGX-113 показал высокое количество основных и кислых частиц с низким основным пиком в начале, который быстро снижался в зависимости от стабильности в зависимости от pH и состава, особенно при повышенных температурах. Профиль iCE предполагал, что основной пик ARGX-113 в жидких составах в основном преобразовывался в кислые варианты (~ 24%) при 40°C и стабильности в течение 8 недель. ARGX-113 при 100 мг/мл и 150 мг/мл не показал значительных различий в скорости и степени химической деградации жидких составов при стабильности в течение 2 месяцев. Никаких серьезных изменений в основных пиках не наблюдалось для всех изученных составов и моментов времени стабильности.

Кроме того, CE-SDS (Caliper, PerkinElmer) не показал каких-либо серьезных изменений в течение 8-недельного исследования стабильности (результаты не показаны).

Все составы не содержали видимых частиц вначале и через 8 недель при 5, 25 и 40°C, за исключением состава F12, который показал много частиц (облако частиц) через 8 недель при 40°C. Цвет растворов варьировался от слегка коричневатого до коричневого в зависимости от условий хранения и состава, и все составы демонстрировали стабильное целевое pH ($\pm 0,2$) в начале и через 8 недель при 5, 25 и 40°C.

Как показано на Фиг. 7, общая мутность составов при 150 мг/мл была выше 15 FNU (нефелометрических единиц мутности формазина). Кроме того, составы хлорида натрия показали более высокую мутность по сравнению с составами, содержащими аргинин. F13 показал заметное увеличение мутности через 4 и 8 недель при 40°C. На фиг. 7: F1=F12; F2=F13; F3=F14; F4=F15. Полосы, показанные в порядке слева направо на Фиг. 7, следующие: F1 начальный; F1 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F1 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1 4 недели при 5°C (4W5); F1 4 недели при 25°C (4W25); F1 4 недели при 40°C (4W40); F1 8 недель при 5°C (8w5); F1 8 недель при 25°C (8w25); F2 начальная; F2 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F2 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2 4 недели при 5°C (4W5); F2 4 недели при 25°C (4W25); F2 4 недели при 40°C (4W40); F2 8 недель при 5°C (8w5); F2 8 недель при 25°C (8 недель 25); F3 начальная; F3 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F3 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F3 5 циклов стресса

замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F3 4 недели при 5°C (4W5); F3 4 недели при 25°C (4W25); F3 4 недели при 40°C (4W40); F3 8 недель при 5°C (8w5); F3 8 недель при 25°C (8 недель 25); F4 начальная; F4 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F4 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F4 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F4 4 недели при 5°C (4W5); F4 4 недели при 25°C (4W25); F4 4 недели при 40°C (4W40); F4 8 недель при 5°C (8w5); F4 8 недель при 25°C (8 недель 25).

Из результатов, полученных в этом примере, был сделан вывод, что (i) состав, содержащий NaCl, показал более высокую мутность, чем состав, содержащий аргинин, и увеличение мутности было выше в составе NaCl при концентрации 150 мг/мл при 40°C; (ii) общее количество невидимых частиц было заметно в течение 8-недельного исследования стабильности, за исключением того, что F12 показал увеличение количества видимых и невидимых частиц при 40°C; (iii) начальные уровни агрегатов были высокими, но скорость увеличения агрегатов была умеренной после 8 недель при 40°C; (iv) состав аргинина показал более низкую агрегацию при стабильности в течение 8 недель по сравнению с составом NaCl; (v) ARGX-113 показал хорошую физическую стабильность при концентрациях 150 и 100 мг/мл, однако физическая стабильность при концентрации 100 мг/мл была немного выше по сравнению с составом 150 мг/мл при pH 6,0; (vi) начальные уровни заряженных вариантов были высокими, и основной пик приходился в основном на кислые варианты во всех жидких составах. Состав с pH 6,5 показал несколько более высокое образование кислых вариантов по сравнению с составом с pH 6; и (vii) полисорбат 20 и полисорбат 80 в концентрации 0,04% масс./об. были одинаково эффективны для защиты ARGX-113 от агитации и стресса при замораживании-оттаивании.

Пример 3. Оптимизация pH и поверхностно-активных веществ

В этом примере описаны дополнительные эксперименты, которые были предприняты для разработки и характеристики других возможных высококонцентрированных составов ARGX-113. В частности, цель этой серии экспериментов состояла в том, чтобы идентифицировать кандидатный жидкий высококонцентрированный состав ARGX-113 для доклинических токсикологических и клинических исследований ранней фазы на основе определенных характеристик и исследований кратковременной стабильности.

Композиции семи водных составов ARGX-113, изученных в этом примере, показаны в Таблице 4.

Таблица 4

ID	ARGX-113	Буфер	pH	Вспомогательное вещество 1	Вспомогательное вещество 2	Вспомогательное вещество
F13	150 мг/мл	20 мМ	6	100 мМ NaCl	60 мМ	0,04% масс./об. PS20

		HisHCl			Сахароза	
F16	175 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PS20
F17	200 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PS20
F18	175 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,02% масс./об. PS20
F19	175 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,02% масс./об. PS80
F20	175 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,05% масс./об. PS80
F21	175 мг/мл	20 мМ HisHCl	6	100 мМ NaCl	60 мМ Сахароза	0,04% масс./об. PX188

PS20: полисорбат 20

PS80: полисорбат 80

PX188: полксамер 188

Эксперименты проводились с каждым из составов для изучения 2-недельной стабильности при 5°C, 25°C и 40°C, 1-недельного стресса при встряхивании при 5°C, 1-недельного стресса при встряхивании при 25°C и 5 циклов стресса замораживания/оттаивания.

Замену буфера и повышение концентрации выполняли в 20 мМ HisHCl, 100 мМ NaCl при выбранном pH, с последующим немедленным добавлением соответствующих количеств исходного раствора сахарозы и поверхностно-активного вещества для достижения целевых концентраций. Составы хранили при 5°C в течение ночи для наблюдения за любым фазовым переходом. Разделение фаз наблюдалось в F17 (200 мг/мл), но он вернулся в жидкую фазу после уравнивания при комнатной температуре. Затем различные составы фильтровали и помещали в отдельные флаконы.

После 1 недели хранения при 5°C и аналогичным образом после 5-дневного перемешивания при 5°C обратимый фазовый переход твердое тело-жидкость наблюдался в образцах F17, F18 и F19. После нагревания/уравнивания до комнатной температуры составы возвращались в прозрачный жидкий раствор. Другие составы (F12, F16, F20 и F21) не показали видимого затвердевания/фазового перехода в тех же условиях.

После 2-недельного хранения при 5°C обратимый фазовый переход твердое тело-жидкость наблюдался в образцах F17, F18 и F19. После нагревания/уравнивания до комнатной температуры составы возвращались в прозрачный жидкий раствор. Другие составы (F12, F16, F20 и F21) не показали видимого затвердевания/фазового перехода в тех же условиях.

После 2-недельного хранения при 25°C все образцы остались в жидкой фазе, но многие частицы были видны в F21.

После 2-недельного хранения при 40°C повышенная опалесценция наблюдалась в F13, F18, F19 и F20. Принимая во внимание результаты в Примере 2, увеличение опалесценции, наблюдаемое в F13, было неожиданным.

На Фиг. 8 показано, что во время этих исследований стабильности не было значительных изменений в концентрации белка ARGX-113.

На Фиг.9 показана осмоляльность составов после 2-недельного хранения при 5°C.

На Фиг. 10 показано, что F13 и F18 показали значительное увеличение мутности после 2-недельного хранения при 40°C. Мутность была увеличена вдвое в F19 и F20 после 2-недельного хранения при 40°C.

На Фиг. 11A-11B показаны результаты агрегации.

На Фиг. 12A-12C показаны результаты iCE.

На Фиг. 13A-13D показаны результаты для невидимых частиц.

На Фиг. 8, 9, 10, 11A-11B, 12A-12C, 13A-13D: F1=F13; F2=F16; F3=F17; F4=F18; F5=F19; F6=F20; F7=F21. Полосы, показанные в порядке слева направо на Фиг. 8, 10, 11A-11B, 12A-12C, 13A-13D являются следующими (примечание: несколько столбцов на Фиг. 13A-13D могут быть очень низкими, но порядок столбцов такой же, даже если на графике почти не видно столбцов): F1 начальный; F1 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F1 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1 2 недели при 5°C (2W5); F1 2 недели при 25°C (2W25); F1 2 недели при 40°C (2W40); F2 начальная; F2 встряхивание при 5 °C (встряхивание sh 5); F2 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2 2 недели при 5°C (2W5); F2 2 недели при 25°C (2W25); F2 2 недели при 40°C (2W40); F3 начальная; F3 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F3 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F3 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F3 2 недели при 5°C (2W5); F3 2 недели при 25°C (2W25); F3 2 недели при 40°C (2W40); F4 начальная; F4 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F4 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F4 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F4 2 недели при 5°C (2W5); F4 2 недели при 25°C (2W25); F4 2 недели при 40°C (2W40); F5 начальный; F5 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F5 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F5 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F5 2 недели при 5°C (2W5); F5 2 недели при 25°C (2W25); F5 2 недели при 40°C (2W40); F6 начальная; F6 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F6 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F6 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F6 2 недели при 5°C (2W5); F6 2 недели при 25°C (2W25); F6 2 недели при 40°C (2W40); F7 начальная; F7 встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F7 встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F7 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F7 2 недели при 5°C (2W5); F7 2 недели при 25°C (2W25); F7 2 недели при 40°C (2W40).

Из результатов, полученных в этом примере, был сделан вывод, что (i) полисорбат 20 в концентрации 0,02% и 0,04% были одинаково эффективны в отношении защиты ARGX-113 от встряхивания и стресса замораживания/оттаивания, независимо от

концентрации белка (например, 150 или 175 мг/мл); (ii) полисорбат 20 и полисорбат 80 были одинаково эффективны в отношении защиты ARGX-113 от встряхивания и стресса при замораживании/оттаивании; (iii) полисорбат 20 и полоксамер 188 были одинаково эффективны в отношении защиты ARGX-113 от встряхивания и стресса при замораживании/оттаивании; (iv) агрегация зависела от концентрации, и F16 и F17 (175 мг/мл и 200 мг/мл, соответственно) имели большую агрегацию после 2-недельного хранения при 40°C по сравнению с F13 (150 мг/мл); (v) ARGX-113 при концентрации > 175 мг/мл показал обратимый температурно-зависимый фазовый переход твердое тело-жидкость; и (vi) более низкие значения pH (5 и 5,3) показали более высокий риск обратимого температурно-зависимого фазового перехода твердое тело-жидкость, а pH 5 показал возможный риск химической деградации с образованием основных частиц и возможной фрагментации.

Пример 4: Дальнейшая характеристика вспомогательного вещества.

В этом примере описаны еще дополнительные эксперименты, которые были предприняты для разработки и характеристики дальнейших кандидатных высококонцентрированных составов ARGX-113. В частности, цель этой серии экспериментов состояла в том, чтобы идентифицировать кандидатный жидкий высококонцентрированный состав ARGX-113 для доклинических токсикологических и клинических исследований ранней фазы на основе определенных характеристик и исследований кратковременной стабильности.

Композиции семи водных составов ARGX-113, изученных в этом примере, показаны в Таблице 5.

Таблица 5.

ID	ARG X-113	Буфер	pH	Вспомогательное вещество 1	Вспомогательное вещество 2	Вспомогательное вещество 3	Поверхностно-активное вещество
F22	175 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mM Сахароза	10 mM L-Метионин	0.03% масс./об. PS20
F23	175 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM Сахароза	10 mM L-Метионин	0.03% масс./об. PS20
F24	175 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mM Сахароза	10 mM L-Метионин	0.03% масс./об. PS20
F25	175 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM Сахароза	10 mM L-Метионин	0.03% масс./об. PS20
F26	160 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM ArgCl	60 mM Сахароза	--	0.03% масс./об. PS20
F27	160 мг/мл	20 mM HisHCl	6.0	100 mM NaCl	60 mM Сахароза	--	0.03% масс./об. PS20

PS20: полисорбат 20

F22 и F23 готовили в виде аликвот по 2 мл во флаконах.

F24 и F25 получали в виде аликвот по 2 мл в стеклянных шприцах Nuovo Omri.

F26 и F27 получали в виде аликвот по 2 мл в стеклянных шприцах BD SCF Neopak.

Для F22, F24 и F26 замену буфера и повышение концентрации проводили в 20 мМ HisHCl, 100 мМ ArgCl, с 10 мМ L-метионином или без него, при выбранном pH, с последующей фильтрацией в объеме и, для смешанных образцов, добавлением соответствующие количества сахарозы и поверхностно-активных веществ для достижения целевых концентраций. Наполненные и не наполненные составы хранили при 5°C в течение ночи для наблюдения за любым фазовым переходом. Никакого разделения фаз не наблюдалось ни в одном из наполненных и не наполненных составов. Затем наполненные составы прошли фильтрацию, наполнение и очистку.

Для F23, F25 и F27 замену буфера и повышение концентрации выполняли в 20 мМ HisHCl, 100 мМ NaCl, с 10 мМ L-метионином или без него, при выбранном pH, с последующей фильтрацией в объеме и, для наполненных образцов, добавлением соответствующие количества сахарозы и поверхностно-активных веществ для достижения целевых концентраций. Наполненные и не наполненные составы хранили при 5°C в течение ночи для наблюдения за любым фазовым переходом. Никакого разделения фаз не наблюдалось ни в одном из наполненных составов, но разделение фаз наблюдалось в не наполненном нерасфасованном составе. Затем наполненные составы были подвергнуты фильтрации, заполнению и очистке.

Затем все составы были подвергнуты определенным условиям хранения в течение определенных периодов времени перед анализом с точки зрения внешнего вида, цвета, прозрачности, pH, невидимых частиц, чистоты по SE-HPLC, чистоты по iCE, чистоты по CE-SDS, вязкости, а также измерение силы разрыва и силы трения скольжения.

Все составы оставались в жидкой фазе в условиях хранения в течение 3 недель при 5°C, хранения в течение 3 недель при 25°C и хранения в течение 3 недель при 40°C.

Все составы оставались в жидкой фазе в условиях хранения 6 недель при 5°C, 6 недель хранения при 25°C и 6 недель хранения при 40°C, хотя некоторое образование помутнения наблюдалось у F22 и F26 после 6 недель хранения при 40°C.

Все составы оставались в жидкой фазе в условиях хранения в течение 9 недель при 5°C, 9 недель хранения при 25°C и 9 недель хранения при 40°C, хотя некоторое осаждение наблюдалось во всех составах, хранящихся в течение 9 недель при 40°C.

Было обнаружено, что концентрация белка практически стабильна (в пределах 10 процентов от начальной концентрации) для каждого из F22-F27 в условиях встряхивания при 5°C, встряхивания при 25°C, замораживания/оттаивания, хранения в течение 3 недель при 5°C, 3 недель хранения при 25°C, 3 недель хранения при 40°C, 6 недель хранения при 5°C, 6 недель хранения при 25°C, 6 недель хранения при 40°C, 9 недель хранения при 5°C, 9 недель хранения при 25°C и 9 недель хранения при 40°C.

Было обнаружено, что pH является стабильным для каждого из F22-F27 в условиях встряхивания при 5°C, встряхивания при 25°C, замораживания/оттаивания, хранения в течение 3 недель при 5°C, хранения в течение 3 недель при 25°C, хранения в течение 3 недель при 40°C, 6 недель хранения при 5°C, 6 недель хранения при 25°C, 6 недель хранения при 40°C, 9 недель хранения при 5°C, 9 недель хранения при 25°C и 9 недель

хранения при 40°C.

Все составы во все периоды исследования практически не содержали видимых частиц, за исключением F22 и F24 после 6 недель хранения при 40°C, и все составы после 9 недель хранения при 40°C.

Осмоляльность, вязкость, сила разрыва и сила трения скольжения различных составов шприцев, хранящихся при 5°C в течение 9 недель, показаны в Таблице 6.

Таблица 6.

ID	Осмоляльность (мОсмол/кг)	Вязкость (сП)	Возможность введения через шприц	
			Сила разрыва	Сила трения скольжения
F24	319	6	4,4	6,4
F25	331	6	4,7	6,6
F26	308	5	4,1	3,8
F27	307	5	4,3	4,2

Как показано на Фиг. 14, увеличение мутности наблюдалось для всех составов, хранящихся в течение 9 недель при 40°C, а составы с NaCl составы без L-метионина показали немного более высокую мутность, чем составы ArgCl.

Агрегацию оценивали с помощью SE-HPLC. На Фиг. 15A-15B показаны результаты агрегации. После 9 недель хранения при 40°C наблюдали потерю примерно 1,5-1,9% основного пика в зависимости от состава. F23 и F25 (составы NaCl) показали немного более высокую потерю в основном пике при 40°C по сравнению с F22 и F24 (составы ArgCl). F26 и F27 (без L-метионина) показали немного более высокую потерю основного пика при 40°C по сравнению с составами с L-метионином. Потеря мономера происходила в основном из-за высокой молекулярной массы (HMW) и образования агрегатов. F23 и F25 (составы NaCl) показали немного более высокую агрегацию при 40°C по сравнению с F22 и F24 (составы ArgCl). F26 и F27 (без L-метионина) показали немного более высокие значения HMW при 40°C по сравнению с составами с L-метионином.

На Фиг. 16A-16C показаны результаты iCE. Все составы показали одинаковую степень потери основного пика (29-32%) после хранения в течение 9 недель при 40°C. Наблюдалась аналогичная степень увеличения основных и кислых образцов.

На Фиг. 13A-17D показаны результаты для невидимых частиц. Данные, представленные для образцов, хранящихся в течение 9 недель при 40°C, могут быть ненадежными из-за выпадения осадков в этих образцах.

На основании результатов, полученных в этом примере, был сделан вывод, что (i) ненаполненные составы, содержащие ArgCl, оставались в жидком состоянии после хранения при 5°C даже при концентрации примерно 200 мг/мл; (ii) напротив, ненаполненные составы, содержащие NaCl, не оставались в жидком состоянии после хранения при 5°C и концентрации примерно 200 мг/мл; (iii) составы, содержащие ArgCl, демонстрируют осаждение после хранения в течение 6 недель при 40°C; (iv) напротив, составы, содержащие NaCl, не проявляют осаждения после хранения в течение 6 недель

при 40°C; (v) составы, содержащие NaCl, демонстрируют более высокую скорость агрегации, чем составы ArgCl; и (vi) осаждение составов, содержащих NaCl, наблюдалось после хранения в течение 9 недель при 40°C.

На Фиг. 14, 15A-15B, 16A-16C, 17A-17D: F1V=F22; F2V=F23; F1S=F24; F2S=F25; F3S=F26; F4S=F27. Полосы, показанные в порядке слева направо на Фиг. 14, 15A-15B, 16A-16C, 17A-17D следующие (примечание: несколько столбцов на Фиг. 17A-17D очень низкие, но порядок столбцов такой же, даже если на графике почти не видно столбцов.): F1V начальный; F1V встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F1V встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1V 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1V3 недели при 5°C (3w5); F1V3 недели при 25°C (3W25); F1V3 недели при 40°C (3W40); F1V 6 недель при 5°C (6W5); F1V 6 недель при 25°C (6W25); F1V 6 недель при 40°C (6W40); F1V 9 недель при 5°C (9W5); F1V 9 недель при 25°C (9W25); F1V 9 недель при 40°C (9W40); F2V начальный; F2V встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F2V встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2V 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2V 3 недели при 5°C (3H5); F2V 3 недели при 25°C (3W25); F2V 3 недели при 40 °C (3W40); F2V 6 недель при 5°C (6W5); F2V 6 недель при 25°C (6W25); F2V 6 недель при 40°C (6W40); F2V 9 недель при 5°C (9W5); F2V 9 недель при 25°C (9W25); F2V 9 недель при 40°C (9W40); F1S начальный; F1S встряхивание при 5 °C (встряхивание sh 5); F1S встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F1S 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F1S 3 недели при 5°C (3W5); F1S 3 недели при 25°C (3W25); F1S 3 недели при 40°C (3W40); F1S 6 недель при 5°C (6W5); F1S 6 недель при 25°C (6W25); F1S 6 недель при 40°C (6W40); F1S 9 недель при 5°C (9W5); F1S 9 недель при 25°C (9W25); F1S 9 недель при 40°C (9W40); F2S начальный; F2S встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F2S встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F2S 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F2S 3 недели при 5°C (3W5); F2S 3 недели при 25°C (3W25); F2S 3 недели при 40°C (3W40); F2S 6 недель при 5°C (6W5); F2S 6 недель при 25°C (6W25); F2S 6 недель при 40°C (6W40); F2S 9 недель при 5°C (9W5); F2S 9 недель при 25°C (9W25); F2S 9 недель при 40°C (9W40); F3S начальный; F3S встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F3S встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F3S 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F3S 3 недели при 5°C (3w5); F3S 3 недели при 25°C (3W25); F3S 3 недели при 40°C (3W40); F3S 6 недель при 5°C (6W5); F3S 6 недель при 25°C (6W25); F3S 6 недель при 40°C (6W40); F3S 9 недель при 5°C (9W5); F3S 9 недель при 25°C (9W25); F3S 9 недель при 40°C (9W40); F4S начальный; F4S встряхивание при 5°C (встряхивание sh 5); F4S встряхивание при 25°C (встряхивание sh 25); F4S 5 циклов стресса замораживания/оттаивания (замораживание/оттаивание F/T); F4S 3 недели при 5°C (3W5); F4S 3 недели при 25°C (3W25); F4S 3 недели при 40°C (3W40); F4S 6 недель при 5°C (6W5); F4S 6 недель при 25°C (6W25); F4S 6 недель при 40°C (6W40); F4S 9 недель при 5°C (9W5); F4S 9 недель при 25°C (9W25); F4S 9 недель при 40°C (9W40).

Пример 5. Дальнейшие испытания для оптимизации pH

В этом примере описывается сравнение двух методов подготовки: метод 1 (пилотный) сравнивался с методом 2 (GMP). Метод 2 привел к более точному значению pH по сравнению с препаратом 1.

К WFI (воде для инъекций) добавляли несколько вспомогательных веществ, растворяли, а затем доводили до объема буфер для композиции с различными вспомогательными веществами. Вспомогательные вещества добавляли в случайном порядке.

Полученный буфер для состава использовали во время стадии UF/DF (ультрафильтрация/диафильтрация) белка (ARGX-113). Полисорбат 20 на данный момент еще не добавлен.

Таблица 7.

	Химическое вещество	Пилотный (Метод 1)	GMP (Метод 2)
Концентрация (г/л)	L-гистидин	1,436	1,552
	L- гистидин монохлорид	2,252	2,096
	Хлорид натрия	5,844	5,84
	L-Метионин	1,492	1,492
	Сахароза	20,54	20,54

Затем полисорбат добавляли через 10% раствор путем разбавления 996:4 (пример: к 1000 кг буфера для продукта состава было добавлено 4008 мл буфера для вспомогательного вещества), что называется стадией добавления вспомогательного вещества. Таким образом, полисорбат 20 (PS20) был добавлен после стадии диафильтрации/ультрафильтрации.

В результате был получен следующий окончательный состав ARGX-113:

165 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, 100 мМ хлорида натрия, 60 мМ сахарозы, 10 мМ L-метионина с 0,04% (масс./об.) полисорбатом 20 при pH 6.

Специалисту понятно, что способы из этого примера также могут быть использованы для приготовления составов с более высокими концентрациями белка (ARGX-113), чем 165 мг/мл, например, 180 мг/мл или 200 мг/мл или до 300 мг/мл.

Пример 6. Составы с ультравысокой концентрацией

В этом примере были проведены дополнительные эксперименты для оценки возможности условий снижения вязкости состава для еще более высокой концентрации ARGX-113, например, от 250 до 300 мг/мл. Для этой цели были приготовлены три состава при различных значениях pH и ионной силе. Три целевых состава показаны в Таблице 8.

Таблица 8. Целевые составы

	F101	F102	F103
pH	5,5	6	6,5
ARGX-113, мг/мл	250	250	250
Гистидиновый	50	50	50

буфер, мМ			
Аргинин, мМ	200	200	200
Объем, мл	1	1	1

Материалы и методы

В исходном растворе ARGX-113 проводили замену буфера с последующим повышением концентрации, измерением концентрации белка (ARGX-113), разбавлением примерно до 250 мг/мл и добавлением вспомогательных веществ. Каждый из полученных составов был разделен на партию для хранения при 5°C и партию для хранения при 25°C, затем в течение 14 дней периодически анализировали на вязкость, осмоляльность, визуальный осмотр и фильтрацию с фильтром 0,22 мкм. Анализ проводился в дни 0 (D0; день подготовки), 3 (D3), 7 (D7) и 14 (D14).

Результаты

Наблюдаемые рН, осмоляльность, концентрация белка, вязкость и внешний вид показаны в Таблице 9.

Таблица 9.

	Единицы	F101	F102	F103
рН	--	5.5	6.0	6.5
Осмоляльность	мОсм/кг	556	516	469
Концентрация белка	мг/мл	254	251	272
Вязкость D0, измеренная при 5°C	мПа·с	169	95	24
Вязкость D0, измеренная при 25°C	мПа·с	110	96	12
Вязкость D3 5°C хранение, измеренная при 5°C	мПа·с	nd	69	Nd
Вязкость D3 5°C хранение, Измеренная при 25°	мПа·с	44 52	28 28	11 11
Общий вид 7 дней при 5°C или 25°C	-	Жидкость с частицами геля	Гомогенная, прозрачная при обеих температурах	Гомогенная, прозрачная при обеих температурах
Общий вид 14 дней при 5°C или 25°C	-	Жидкость с частицами геля	Гомогенная, прозрачная при обеих температурах	Гомогенная, прозрачная при обеих температурах
Фильтрация D14 5°C	-	Не возможно	Возможно	Возможно

хранение				
Вязкость D14, измеренная при 5°C	мПа·с	-	17	26
Вязкость D14, измеренная при 25°C	мПа·с	-	13 13	11 13

nd: не сделано

Для обобщения:

3 состава ARGX-113 с концентрацией ≥ 250 мг/мл были приготовлены с 200 мМ аргинина.

Вязкость 3 составов уменьшалась с увеличением значения pH. Состав F103 был составом с самой низкой вязкостью при 5 и 25°C в течение 2 недель (pH=6,5 при 24 мПа·с, измеренное при 5°C).

Состав F101 нельзя было приготовить гомогенно в малых масштабах из-за образования частиц геля.

Состав F102 показал неожиданную изменчивость вязкости, которая, как казалось, со временем уменьшалась.

Состав F103 показал низкую вязкость, которая была вполне воспроизводимой в течение 2 недель.

Общий вид хранившихся составов F102 и F103 оставался неизменным в течение 2 недель, независимо от хранения при 5°C или 25°C.

Беловатый высоковязкий раствор наблюдали в исходных растворах (270-280 мг/мл белка), содержащих 100 мМ аргинина, через 7 дней. Через 14 дней наблюдали твердый гель. (Данные не показаны.)

Был проведен тест на фильтрацию: вязкость F102 и F103 оставалась низкой (<26 мПа·с) после фильтрации при 5°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водный состав, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20-60 мМ гистидина/гистидина HCl, 0-70 мМ сахарозы, 0-150 мМ NaCl, 0-250 мМ аргинина HCl, 0-0,05% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, 0-15 мМ L-метионина, pH 6-6,5, где выделенный антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

2. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

3. Водный состав по п. 1, содержащий 150 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

4. Водный состав по п. 1, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

5. Водный состав по п. 1, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

6. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

7. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 165 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

8. Водный состав по п. 1, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

9. Водный состав по п. 1, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

10. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 150 мМ аргинина HCl и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

11. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 100-200 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,02-0,04% (масс./об.) полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

12. Водный состав, содержащий 175 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

13. Водный состав по п. 1, содержащий 200 мг/мл ARGX-113 в растворе 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ аргинина HCl, 10 мМ L-метионина и 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

14. Водный состав по п. 1, содержащий примерно 100-300 мг/мл выделенного антагониста неонатального Fc-рецептора (FcRn) в растворе 50 мМ гистидина/гистидина HCl, 200 мМ аргинина HCl, pH 6,5, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

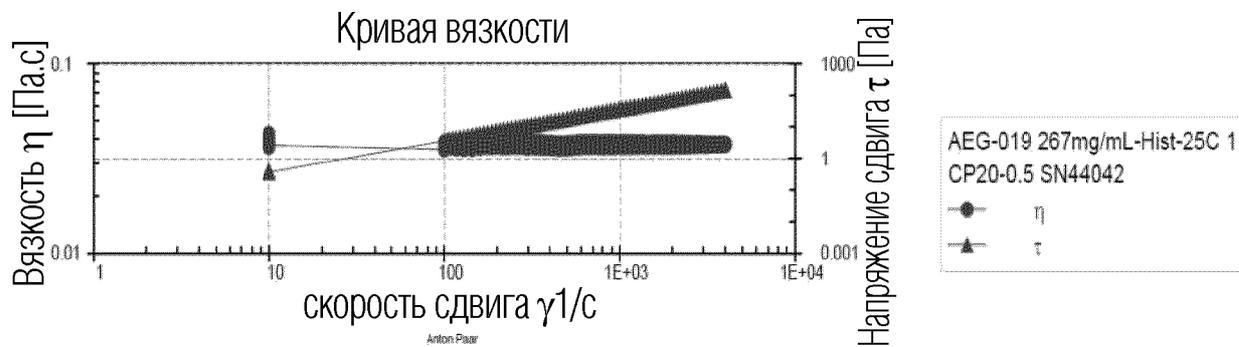
15. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий стерильный контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество водного состава по любому из пп. 1-14.

16. Устройство, содержащее терапевтически эффективное количество водного состава по любому из пп. 1-14.

17. Устройство по п. 16, которое содержит шприц, содержащий водный состав.

По доверенности

ФИГ. 1

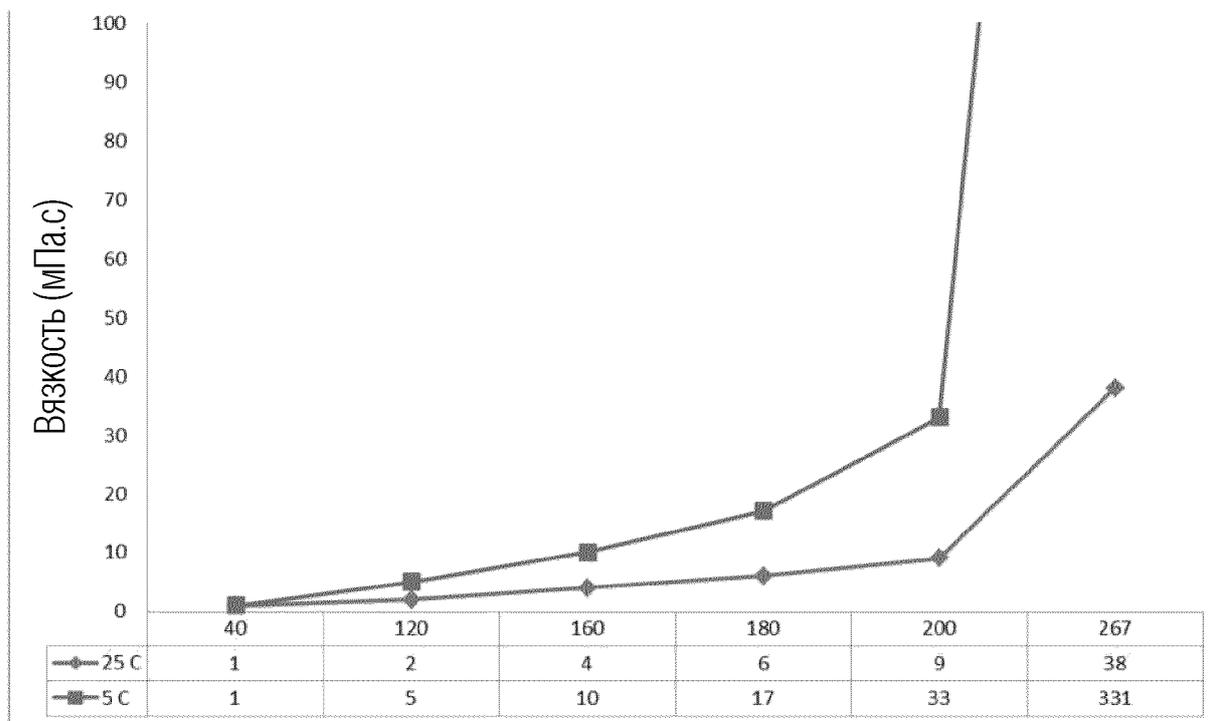


Ось X: скорость сдвига $\dot{\gamma}$ [1/с]

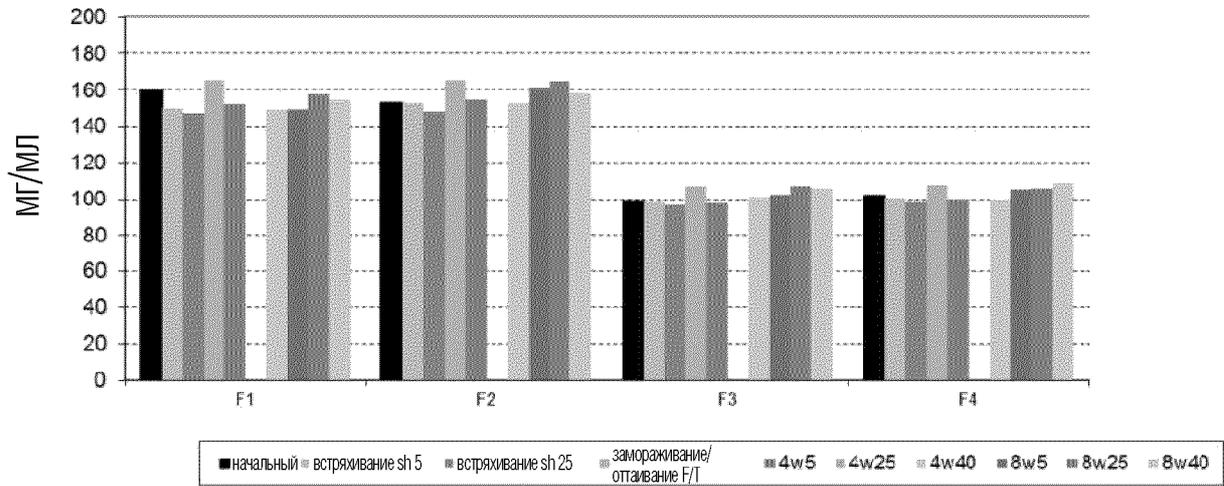
Слева ось Y: Вязкость η [Па.с]

Справа ось Y: напряжение сдвига τ [Па]

ФИГ. 2

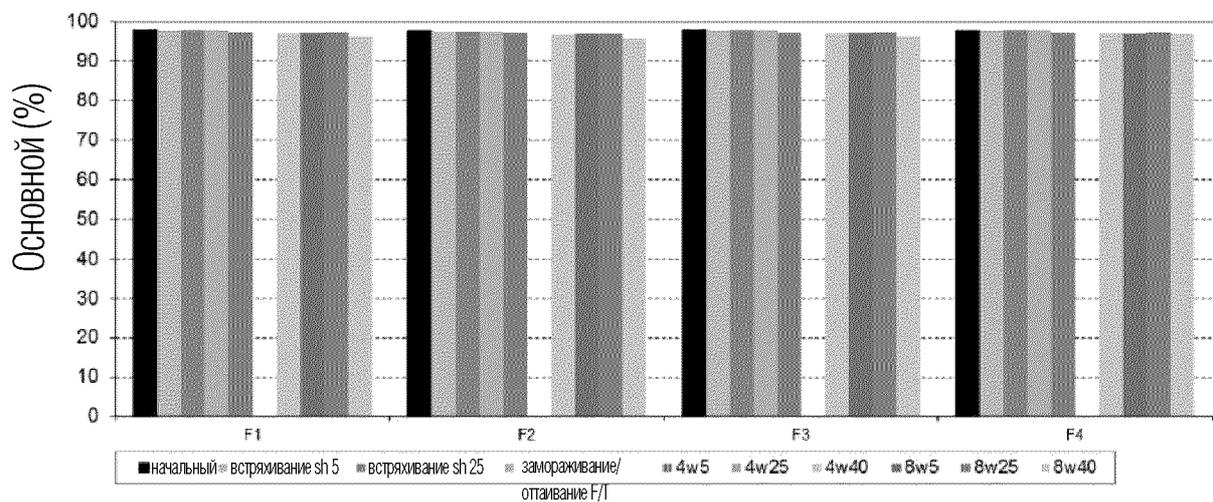


ФИГ. 3



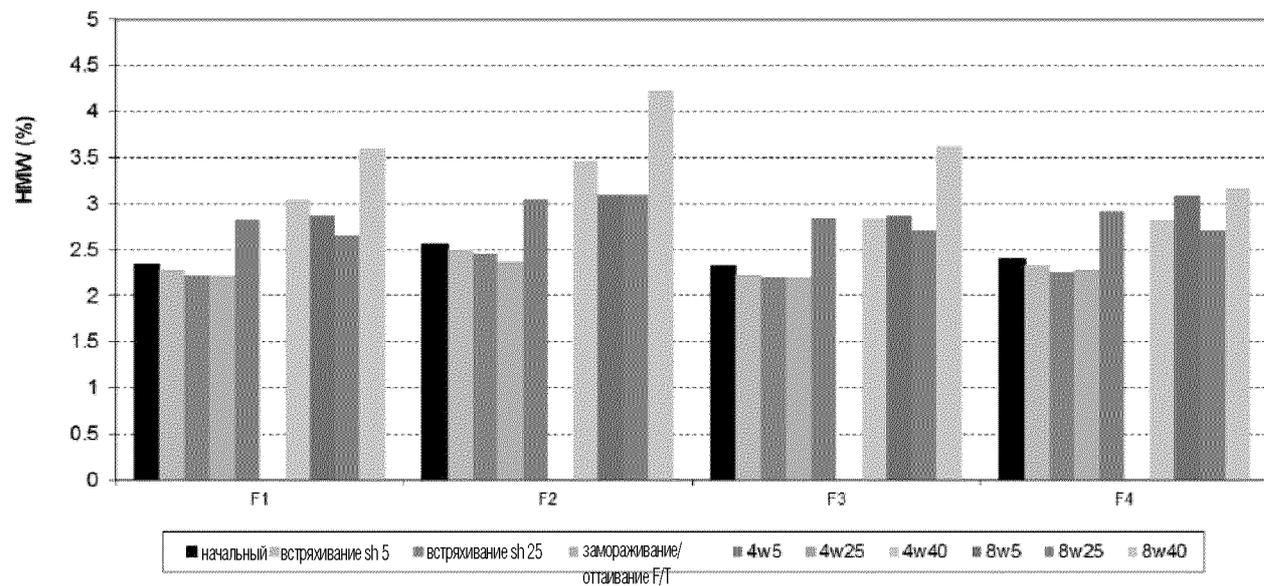
ФИГ. 4

А



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

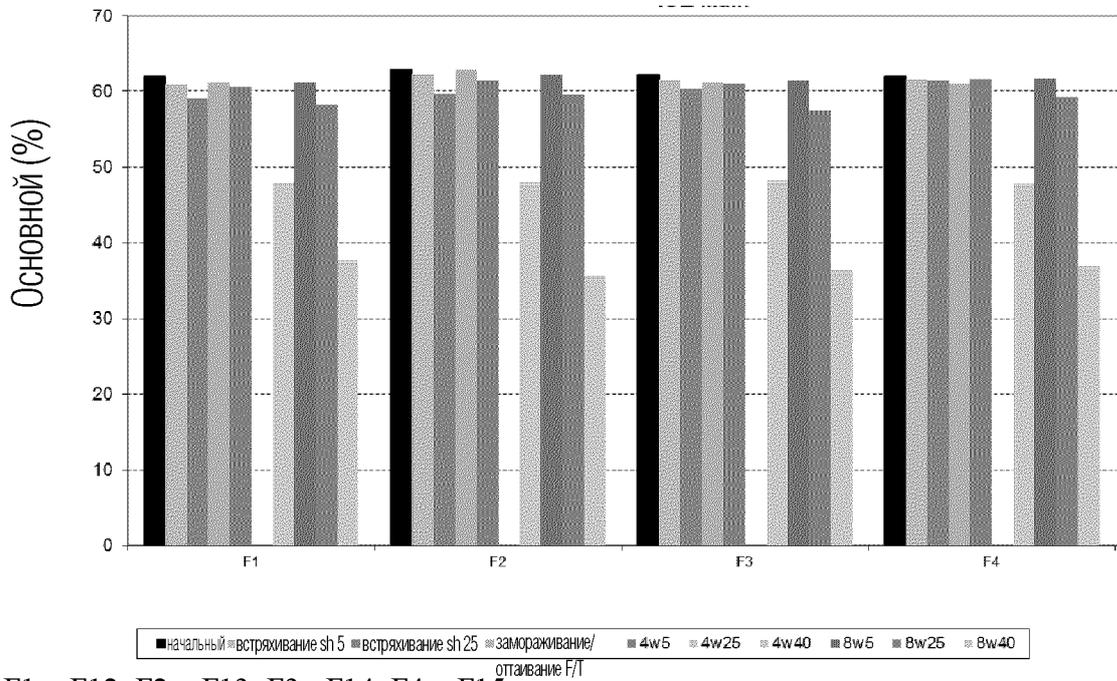
В



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

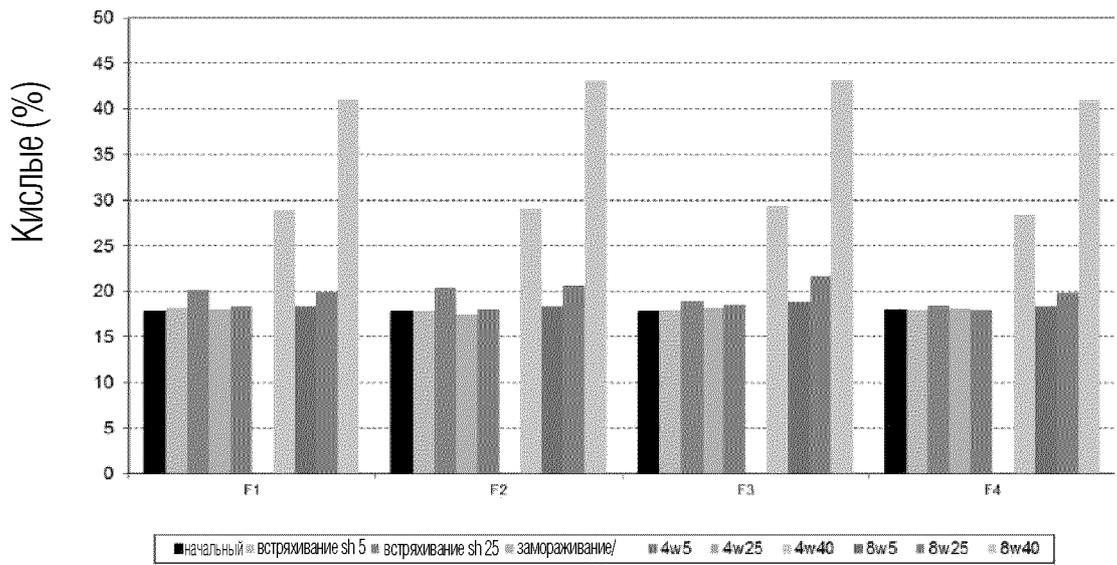
ФИГ. 5

А



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

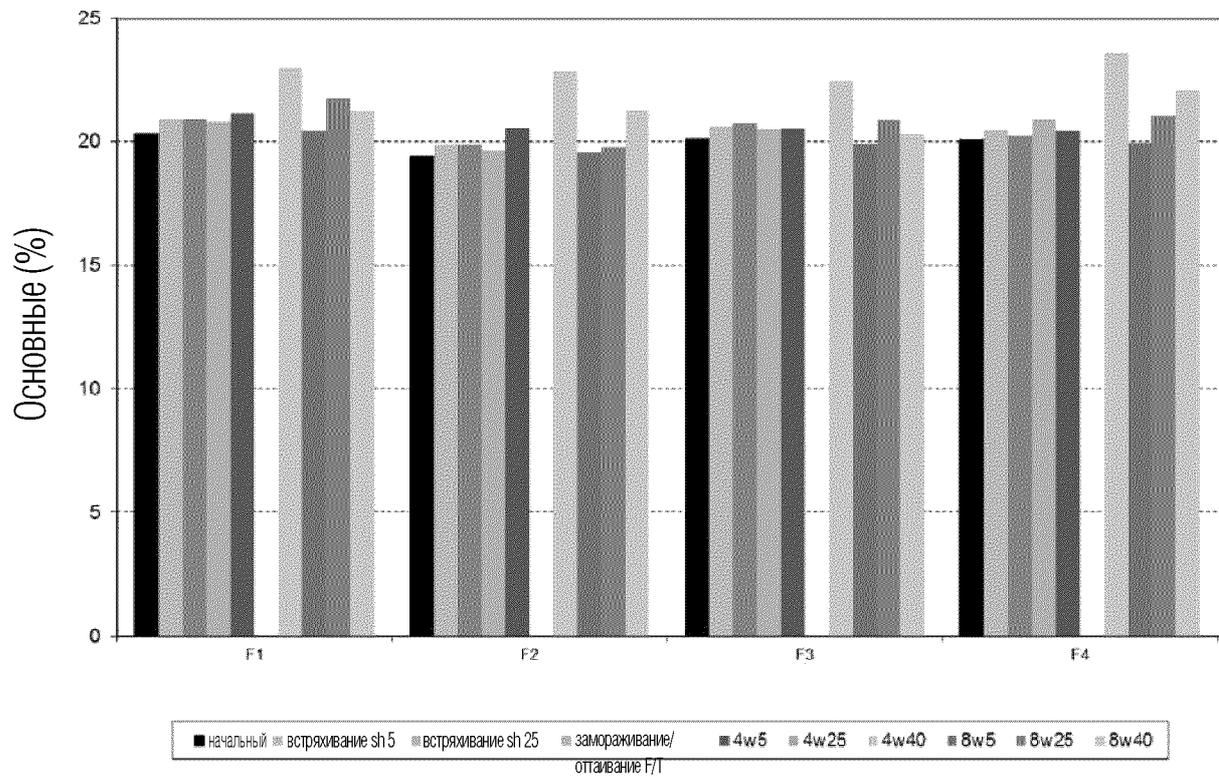
В



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

ФИГ. 5 продолжение

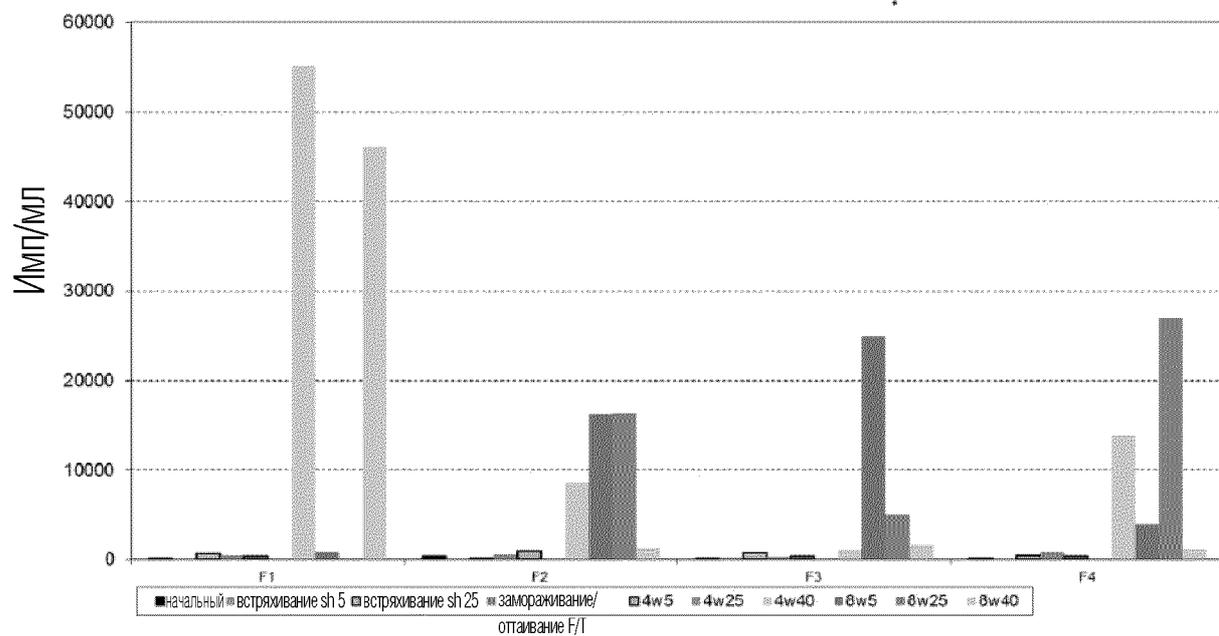
С



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

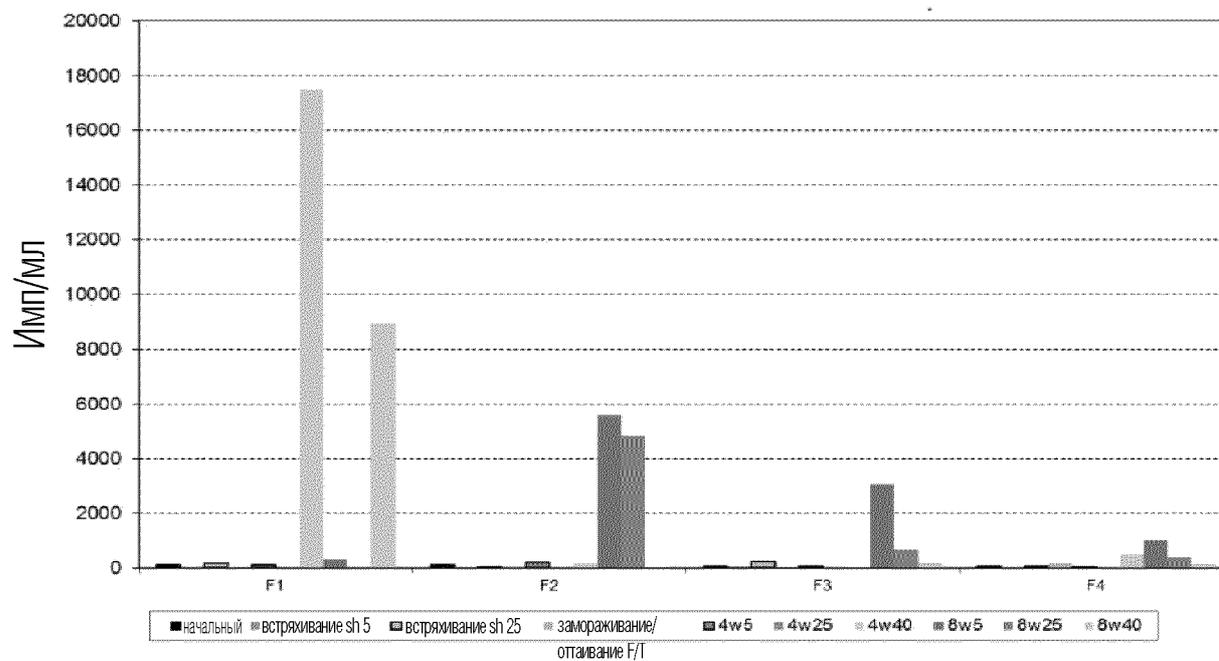
ФИГ. 6

А



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

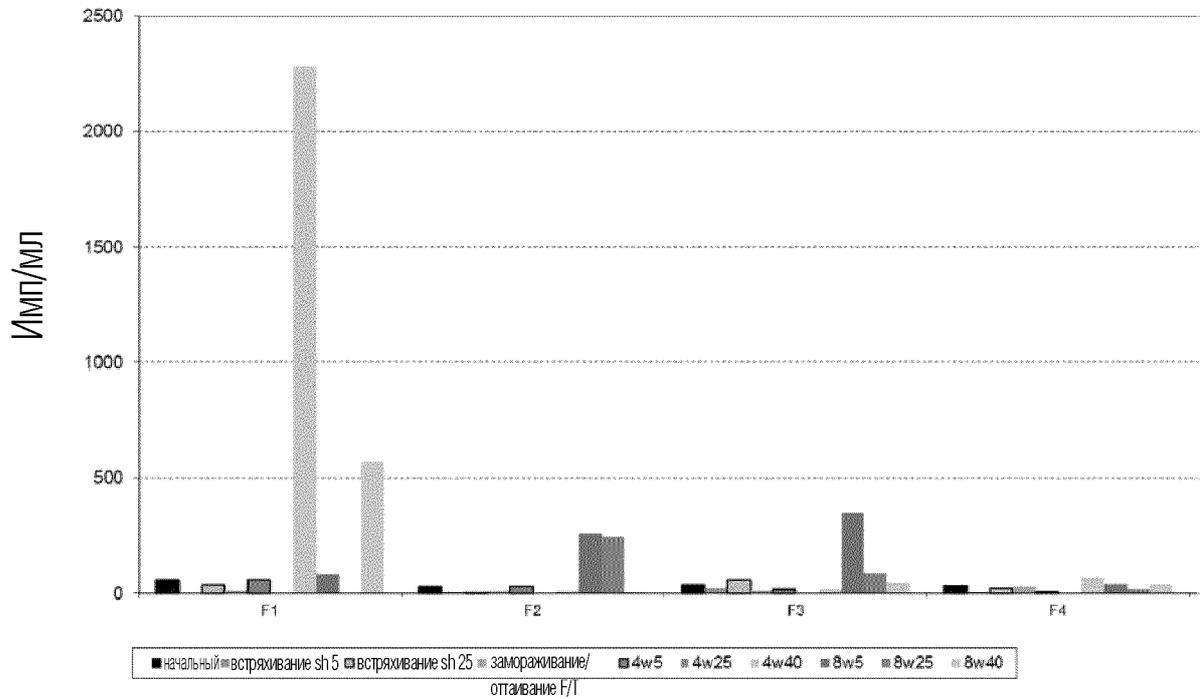
В



F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

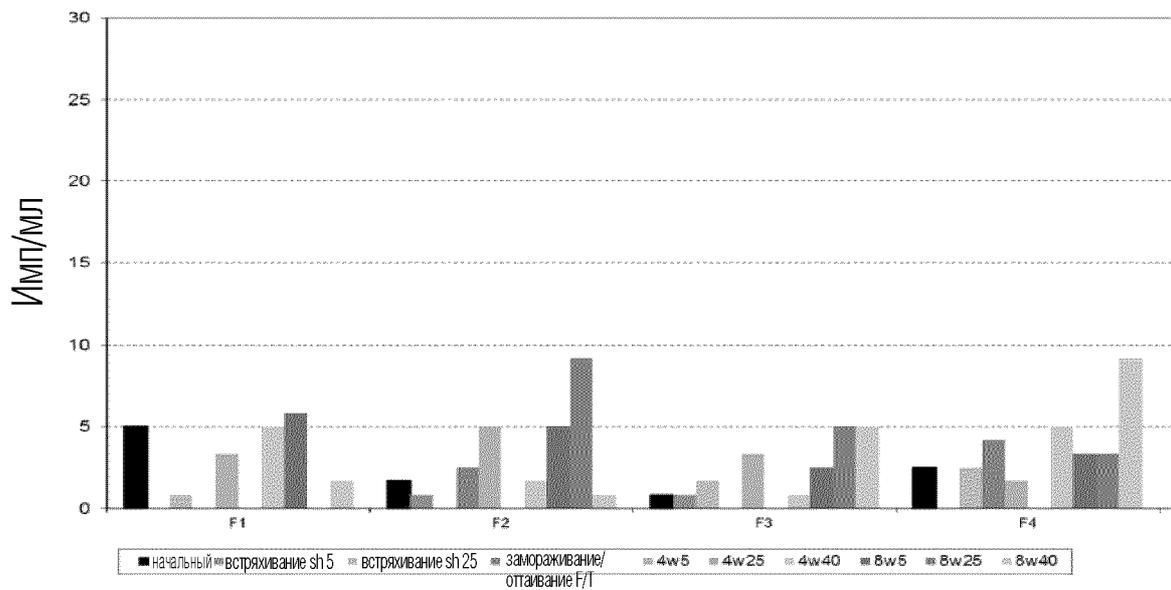
ФИГ. 6 продолжение

С



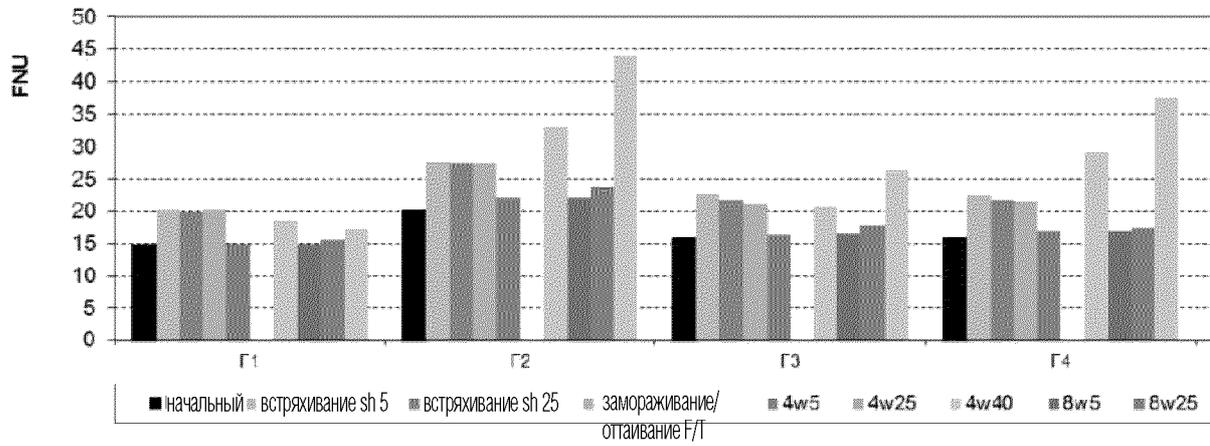
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

D



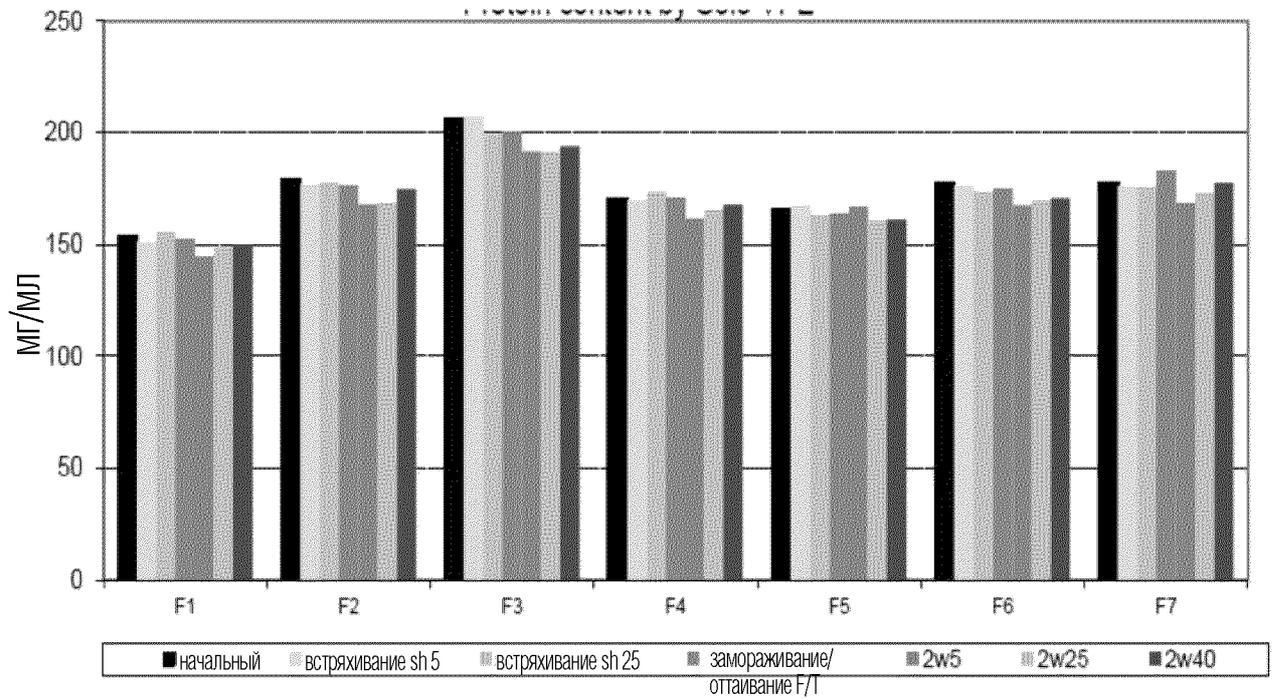
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

ФИГ. 7



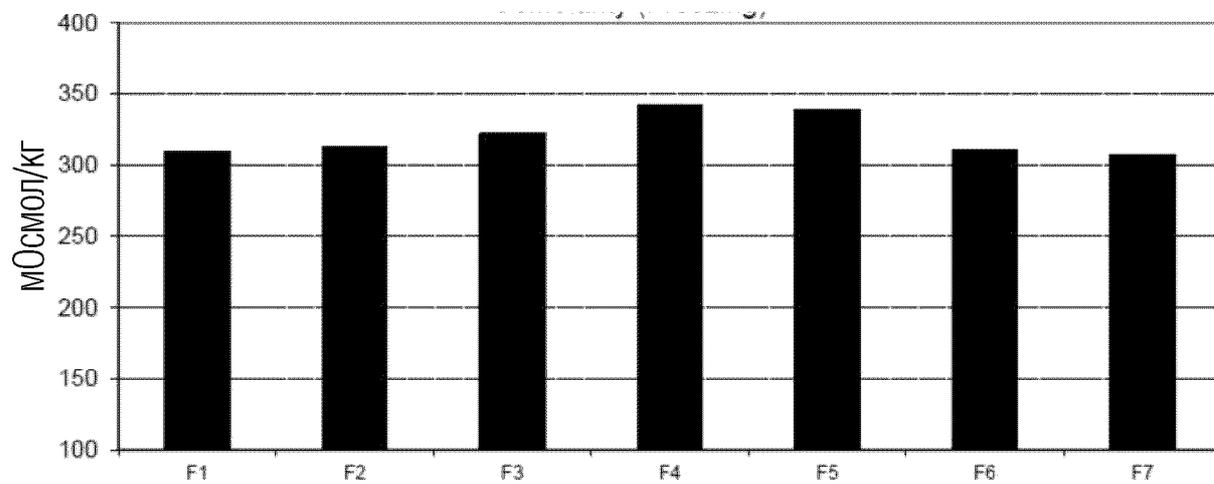
F1 = F12; F2 = F13; F3 = F14; F4 = F15

ФИГ.8



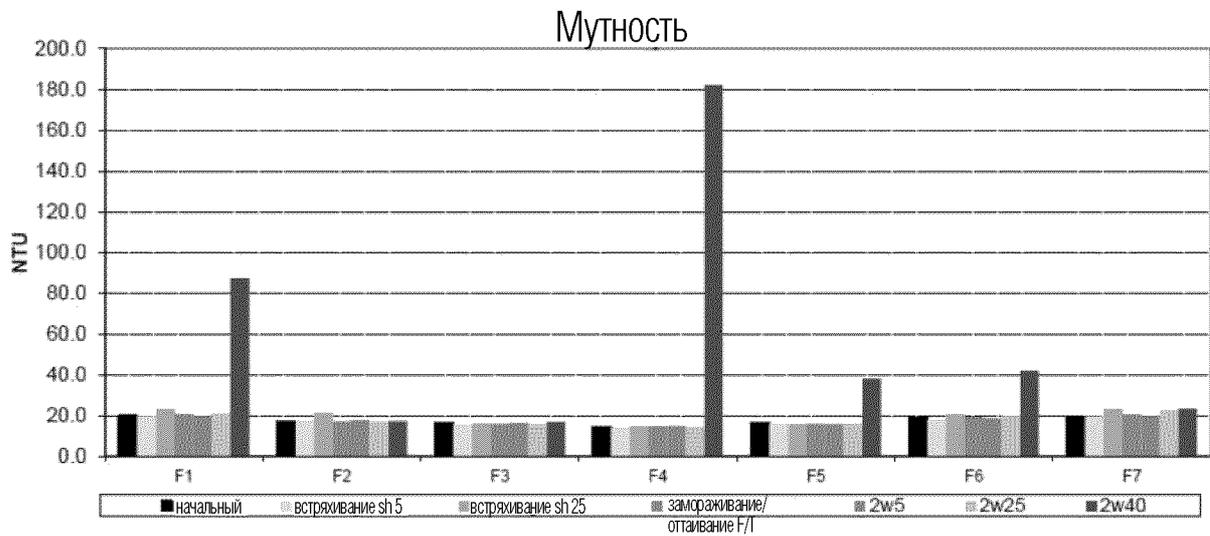
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

ФИГ.9



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

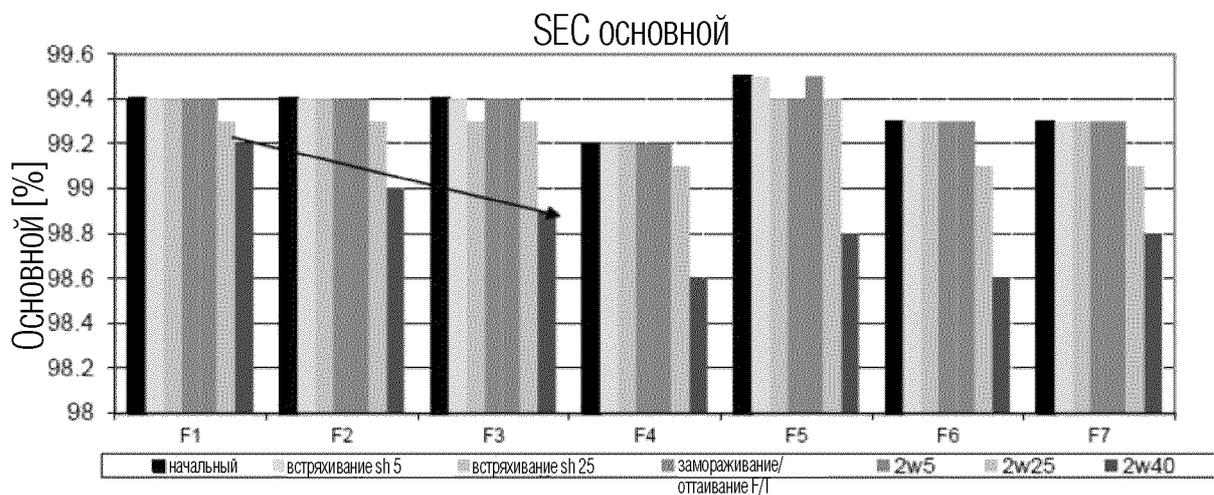
ФИГ. 10



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

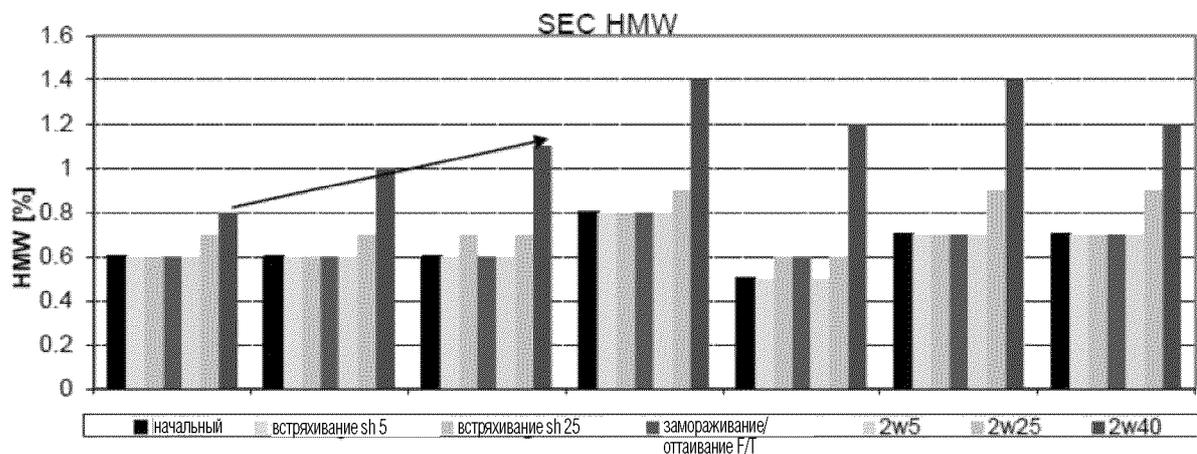
ФИГ. 11

А



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

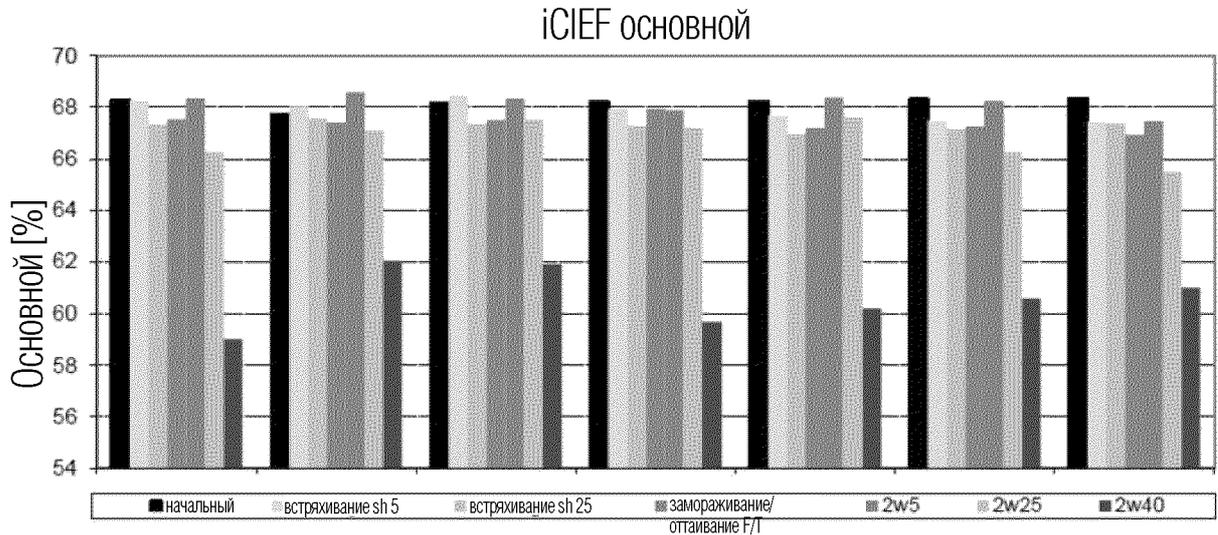
В



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

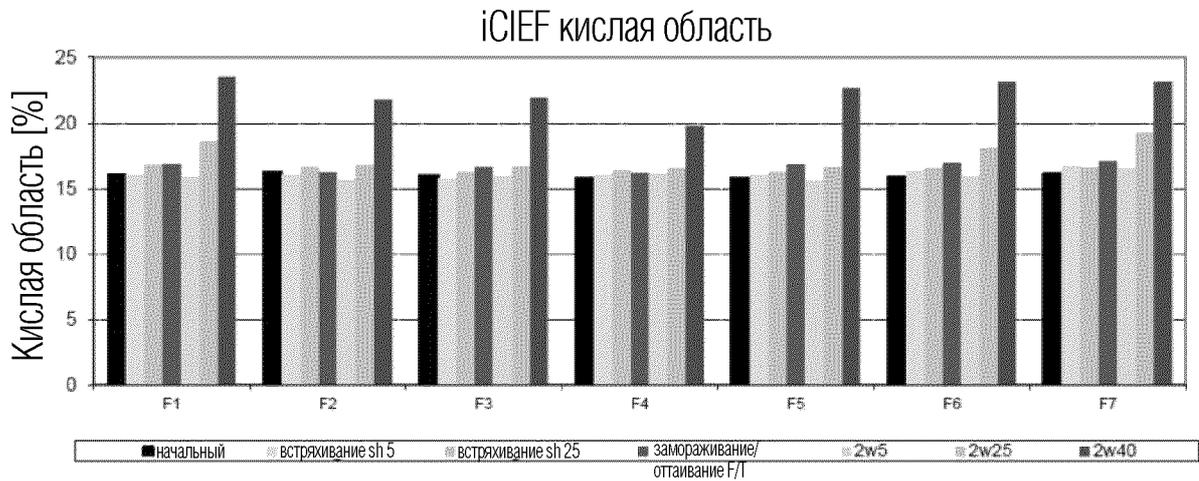
ФИГ. 12

А



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

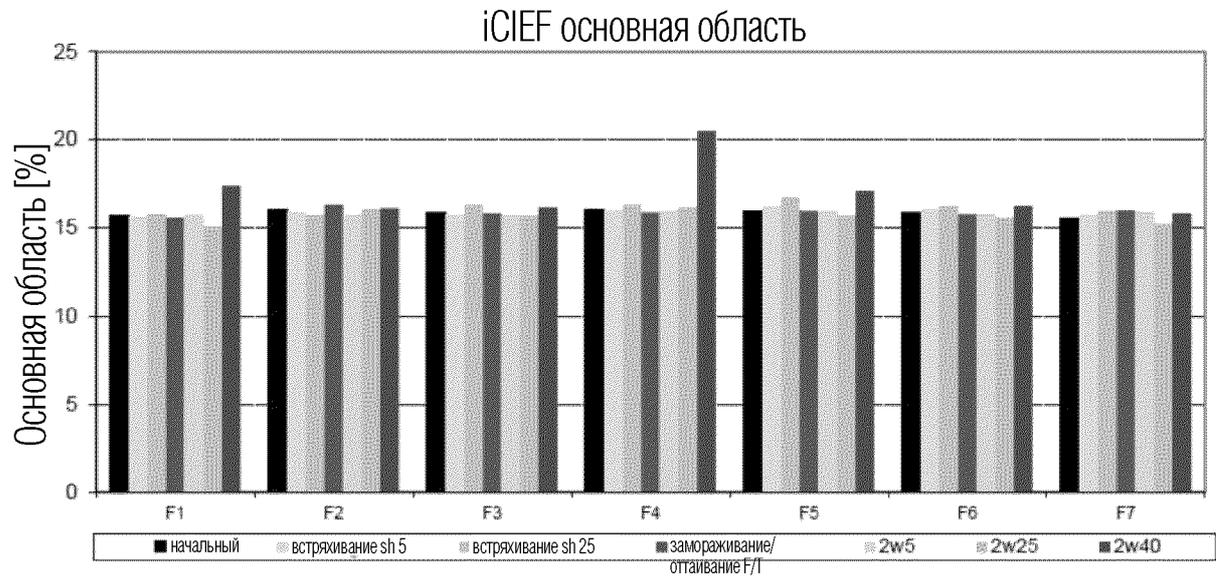
В



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

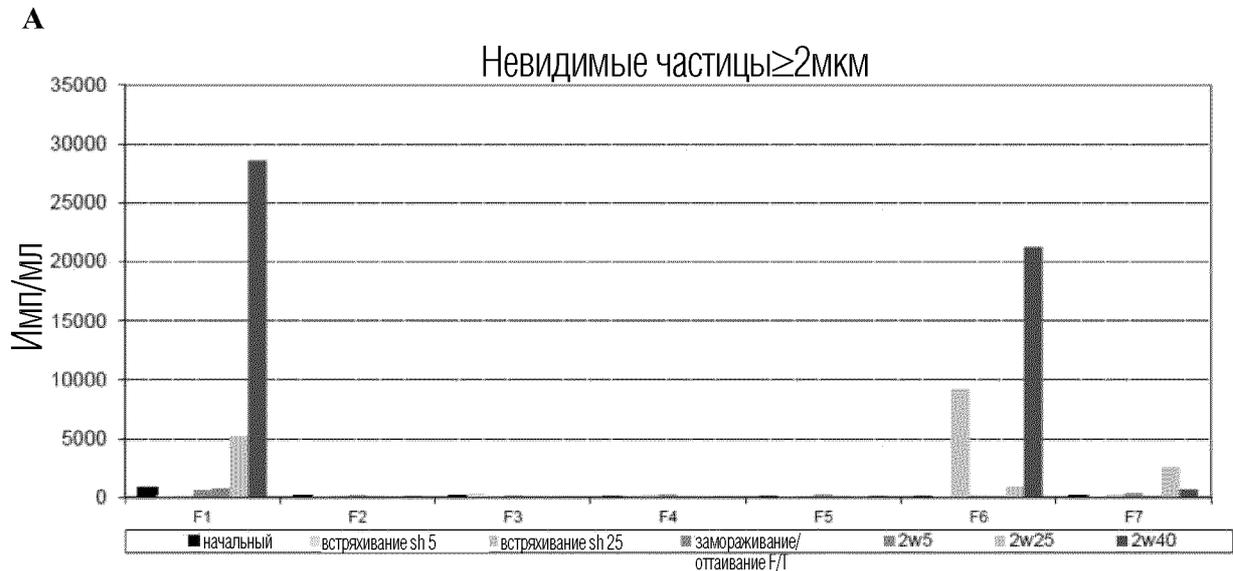
ФИГ. 12 продолжение

с



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

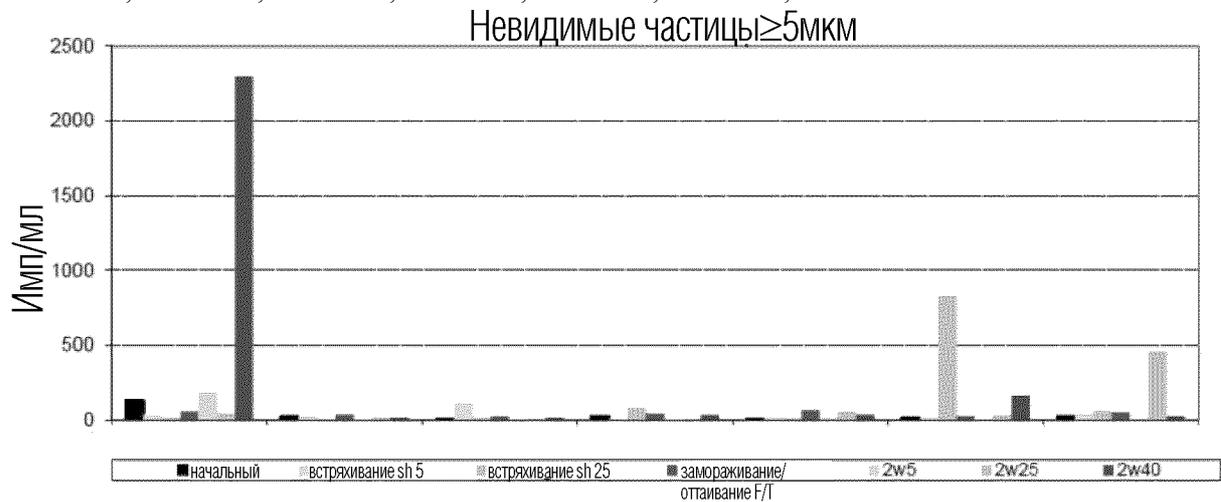
ФИГ. 13



F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

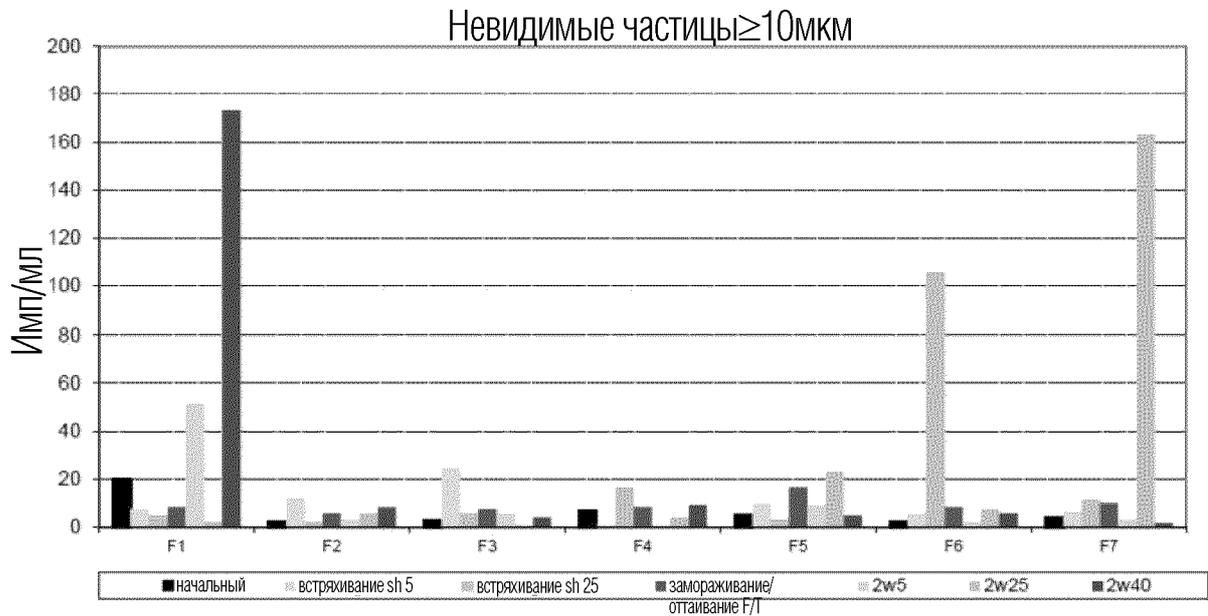
В

F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21



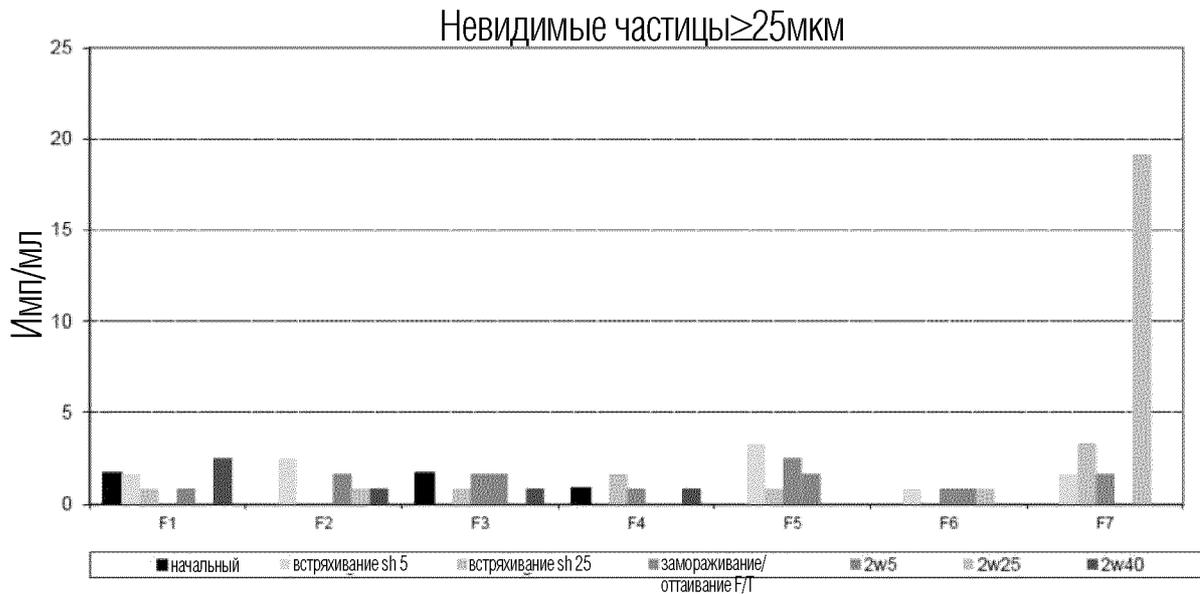
ФИГ. 13 продолжение

С



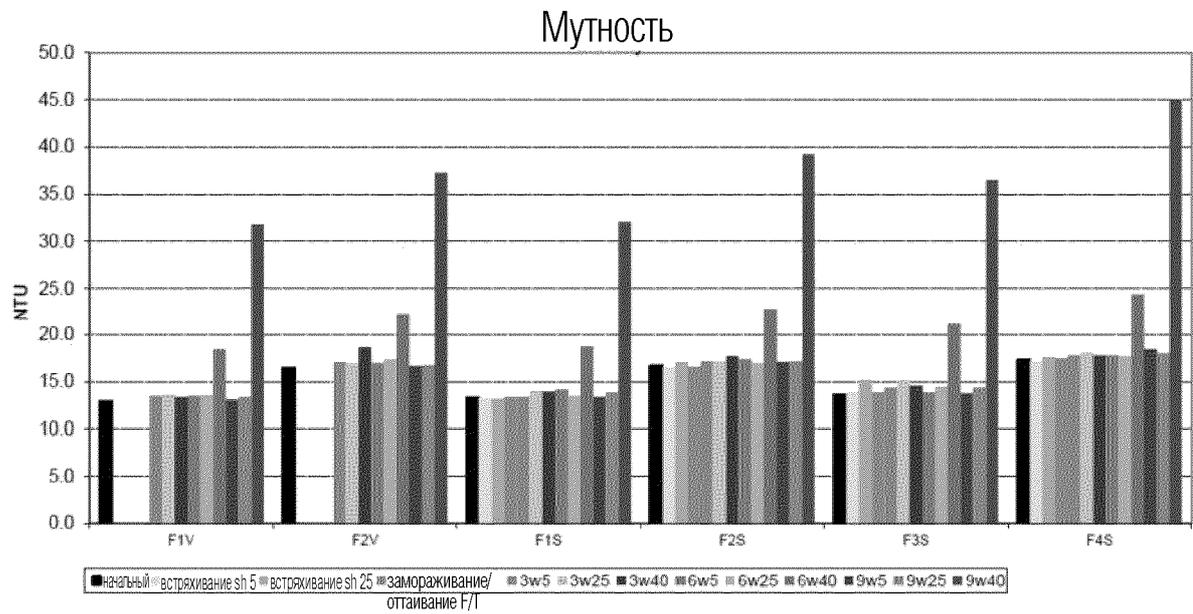
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

D



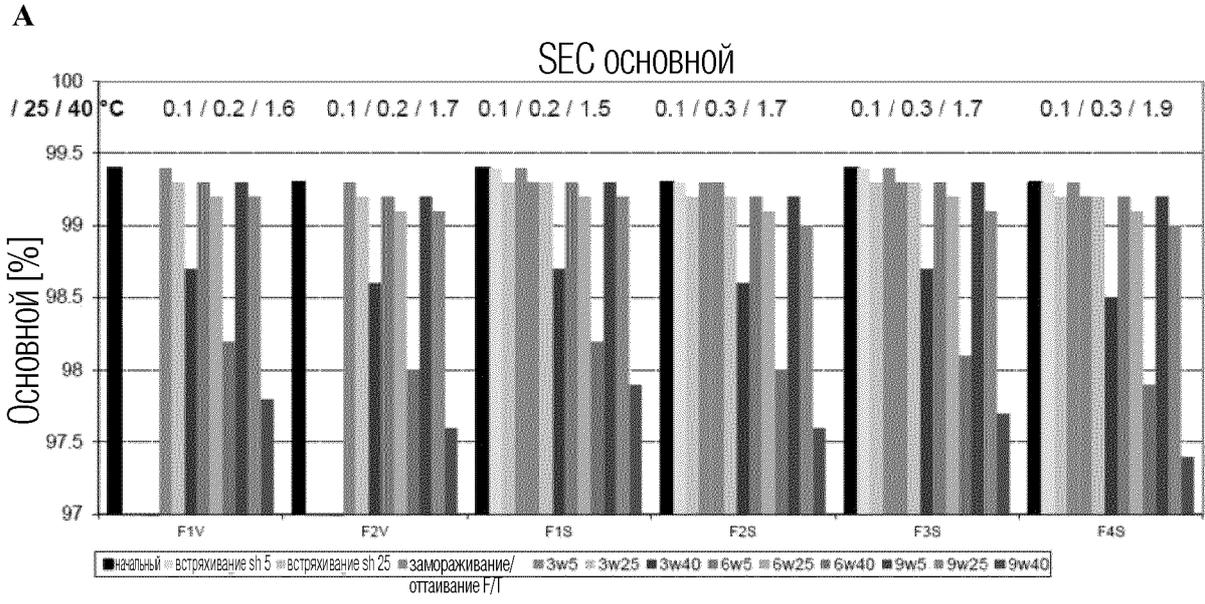
F1 = F13; F2 = F16; F3 = F17; F4 = F18; F5 = F19; F6 = F20; F7 = F21

ФИГ. 14

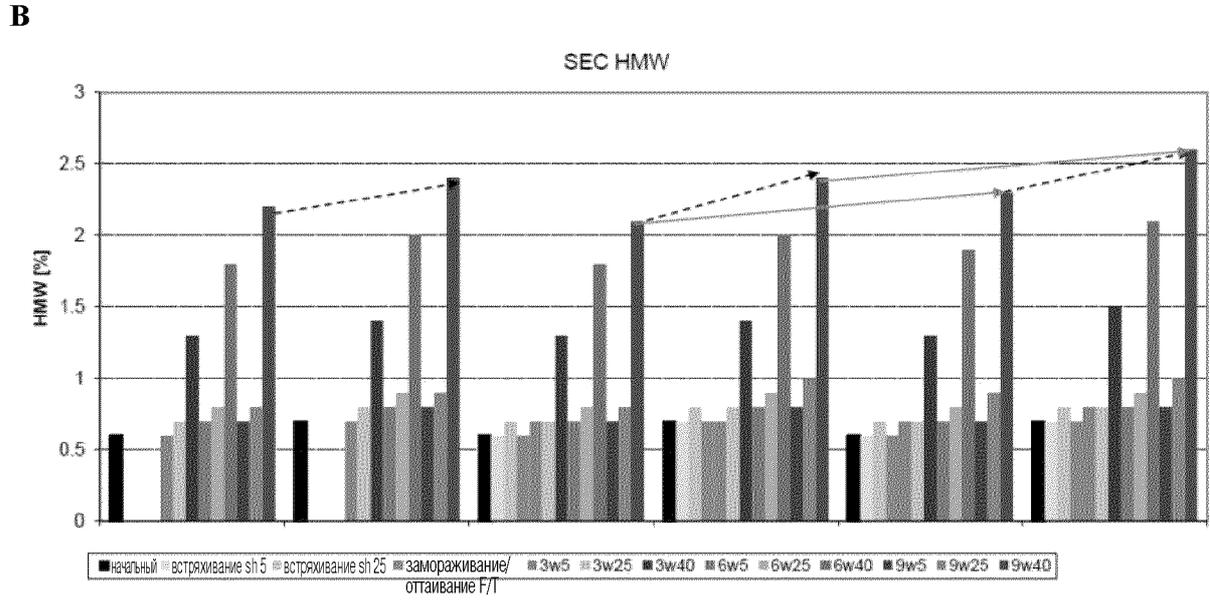


F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27

ФИГ. 15

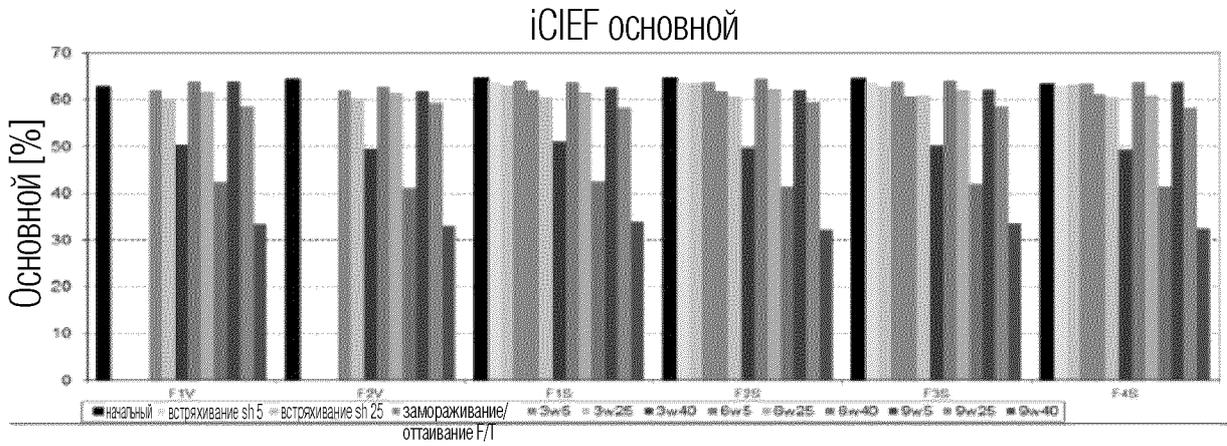


F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27

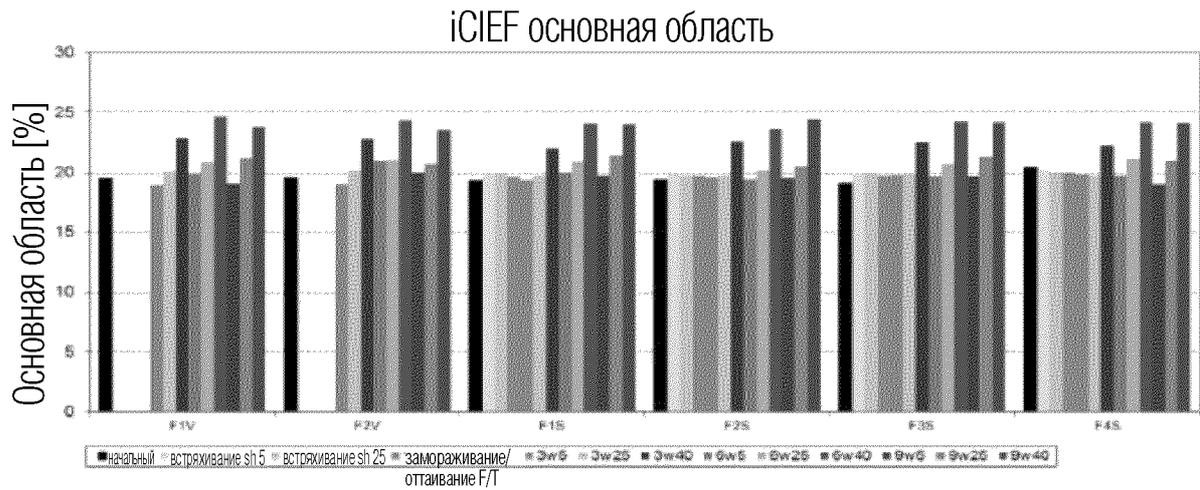


ФИГ. 16

А

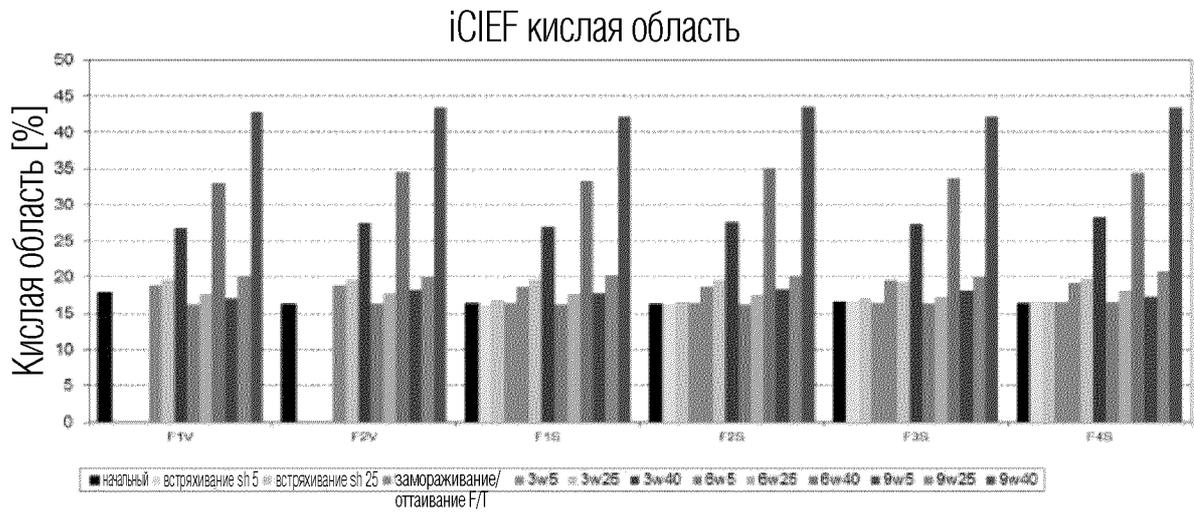


В



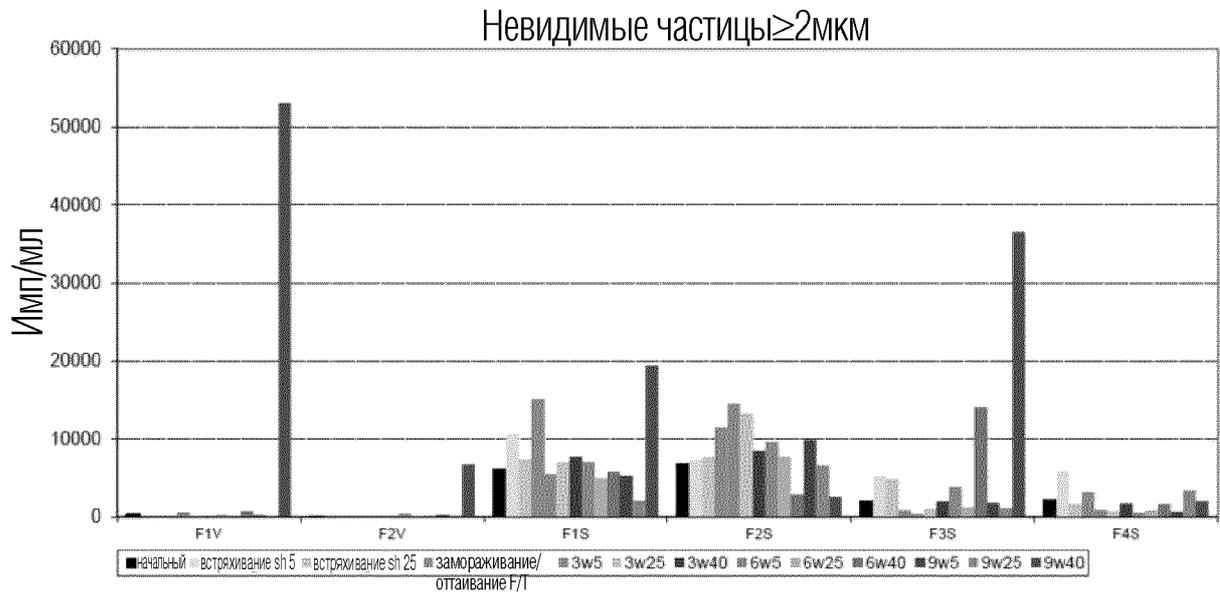
ФИГ. 16 продолжение

С



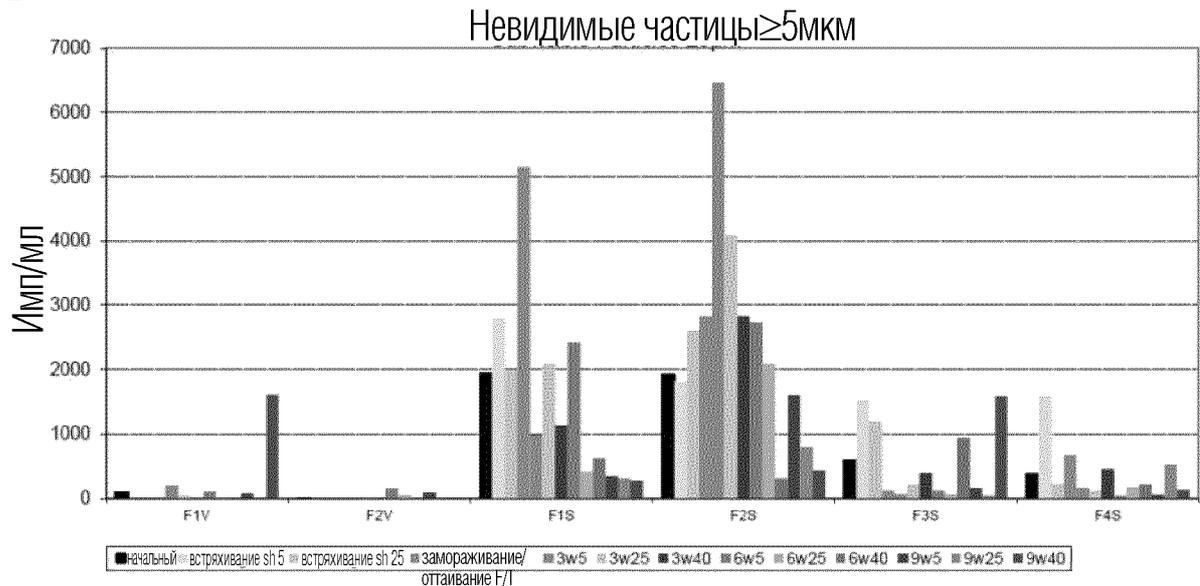
ФИГ. 17

А



F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27

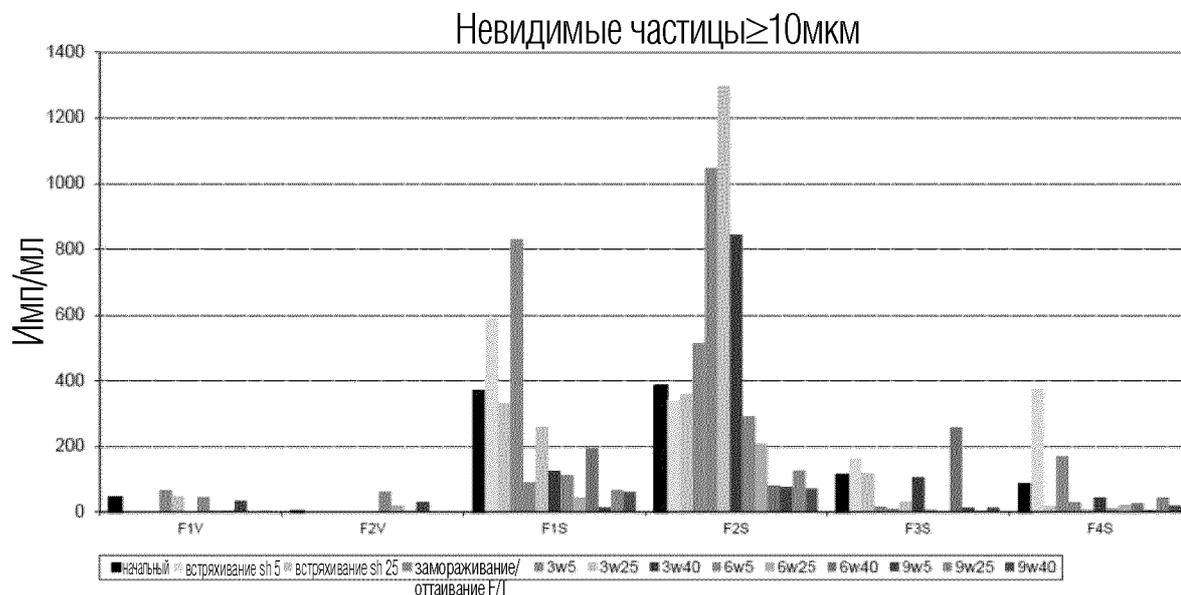
В



F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27

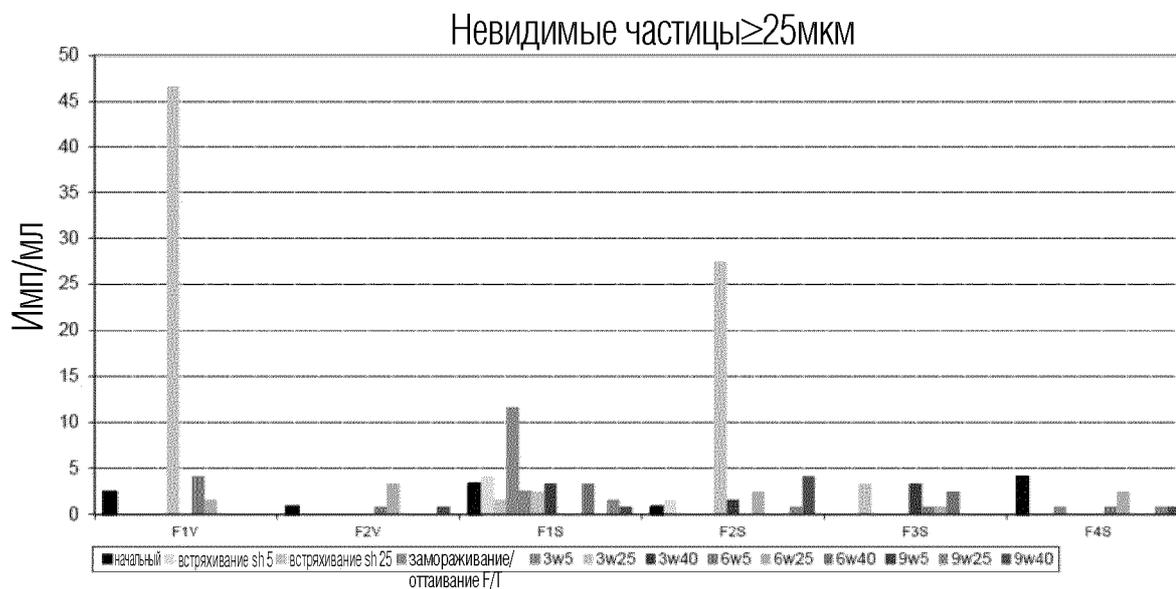
ФИГ. 17 продолжение

С



F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27

D



F1V = F22; F2V = F23; F1S = F24; F2S = F25; F3S = F26; F4S = F27