

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291747** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.31

(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

(54) **СТАБИЛЬНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ АНТИТЕЛА**

(31) **62/965,786**

(32) **2020.01.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/014524**

(87) **WO 2021/150829 2021.07.29**

(71) Заявитель:
**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Цао Юань, Лю Динцзян (US), Сюй
Лун (CN)**

(74) Представитель:

**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(57) В изобретении представлены стабильные фармацевтические составы, содержащие человеческое антитело, которое специфически связывается с вирусом Эбола (EBOV). В определенных вариантах осуществления составы помимо антитела к EBOV содержат буфер, аминокислоту, неионогенное поверхностно-активное вещество и стабилизатор. Фармацевтические составы по настоящему изобретению демонстрируют значительную степень стабильности антитела под воздействием стресса, например перемешивания при транспортировке, и при хранении, например хранении при температурах, превышающих 40°C.

202291747
A1

202291747
A1

СТАБИЛЬНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ АНТИТЕЛА
ЛИЦЕНЗИОННЫЕ ПРАВА ПРАВИТЕЛЬСТВА

[0001] Настоящее изобретение было создано при поддержке государства в рамках соглашения NNS0100201500013C и NNS0100201700016C, заключенного с Министерством здравоохранения и социальных служб США. Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Официальная копия перечня последовательностей подается одновременно с описанием в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII под названием «10668WO01_Sequence_Listing_ST25.txt», созданного 22 января 2021 года и имеющего размер приблизительно 36 Кб. Перечень последовательностей, содержащийся в данном документе формата ASCII, является частью описания и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ
ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Настоящее изобретение относится к области составов, содержащих терапевтические антитела. В частности, настоящее изобретение относится к области фармацевтических составов, содержащих одно или более человеческих антител, которые специфически связываются с вирусом Эбола (EBOV).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Терапевтические макромолекулы (например, антитела) должны составляться таким образом, чтобы не только сделать молекулы подходящими для введения пациентам, но и сохранить их стабильность при хранении и дальнейшем применении. Например, если раствор составлен ненадлежащим образом, терапевтические антитела в жидком растворе склонны к деградации, агрегации или нежелательным химическим модификациям. Стабильность антитела в жидком составе зависит не только от видов вспомогательных веществ, используемых в составе, но и также от количеств и пропорций вспомогательных веществ по отношению друг к другу. Кроме того, при получении жидкого состава, содержащего

антитела, помимо стабильности необходимо принимать во внимание и другие факторы. Примеры таких дополнительных факторов включают вязкость раствора и концентрацию антитела, которые могут быть обеспечены указанным составом, а также визуальное качество или внешний вид состава. Поэтому при составлении терапевтического антитела необходимо проявлять большую осторожность для того, чтобы получить состав, который остается стабильным, содержит антитело в соответствующей концентрации и обладает подходящей вязкостью, а также другими свойствами, которые обеспечивают возможность удобного введения состава пациентам. Антитела к вирусу Эбола (EBOV) являются одним из примеров терапевтически востребованной макромолекулы, для которой требуется надлежащий состав. Антитела к EBOV применимы в клинических условиях для предупреждения и/или лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Иллюстративные антитела к EBOV описаны, в частности, в патентах/публикациях патентов США № 10501526, 10081670, 9771414, 6630144, 6875433, 7335356 и 8513391, а также в WO 2016/123019, EP1539238, EP2350270 и EP8513391.

[0005] Несмотря на то, что антитела к EBOV уже известны, в данной области техники сохраняется потребность в новых фармацевтических составах, содержащих антитела к EBOV, которые достаточно стабильны и являются подходящими для введения пациентам, в том числе пациентам, находящимся в отдаленных районах или в местах, где отсутствует доступ к охлаждению терапевтических средств.

СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящим изобретением удовлетворяется вышеупомянутая потребность за счет обеспечения стабильных фармацевтических составов, содержащих человеческое антитело, которое специфически связывается с вирусом Эбола (EBOV).

[0007] В одном аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) стабилизатор, содержащий сахар; (b) буфер, содержащий гистидин; (c) органический соразтворитель, содержащий полисорбат; и (d) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с вирусом Эбола (EBOV).

[0008] В различных вариантах осуществления по меньшей мере одно антитело,

которое специфически связывается с EBOV, присутствует в концентрации от приблизительно $5 \pm 0,75$ мг/мл до приблизительно $250 \pm 37,5$ мг/мл. В некоторых вариантах осуществления максимальная концентрация белка в составе равняется 250 мг/мл. В некоторых аспектах белок в концентрации 250 мг/мл включает в себя до трех антител. В некоторых аспектах максимальная концентрация белка в составе, содержащем три антитела, будет варьироваться в диапазоне от приблизительно $5 \pm 0,75$ мг/мл до приблизительно $250 \text{ мг/мл} \pm 37,5$ мг/мл.

[0009] Соотношение двух или трех антител, присутствующих в составе, можно изменять в зависимости от итоговых показателей. В некоторых аспектах два антитела присутствуют в соотношении 1:1. В некоторых аспектах антитела присутствуют в соотношении 1:2. В некоторых аспектах два антитела присутствуют в соотношении от приблизительно 1 до 10:1. В некоторых аспектах три антитела присутствуют в соотношении 1:1:1. В некоторых аспектах три антитела присутствуют в соотношении 1:2:1. В некоторых аспектах три антитела присутствуют в соотношении 2:1:1. В некоторых аспектах три антитела присутствуют в соотношении 1:1:2. В некоторых аспектах антитела присутствуют в соотношении от приблизительно 1 до 10:1, до 10:1, до 10.

[00010] В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет приблизительно 3000 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 1500 мг, 1000 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 25 мг. В некоторых аспектах дозировка предусматривает одно антитело к EBOV. В некоторых аспектах дозировка предусматривает два антитела к EBOV. В некоторых аспектах дозировка предусматривает три антитела к EBOV. В одном варианте осуществления совместно составленные антитела вводят внутривенно в течение периода времени, составляющего приблизительно 2 часа.

[00011] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации $12,5 \text{ мг/мл} \pm 1,85 \text{ мг/мл}$ или приблизительно 12,5 мг/мл. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации $25 \text{ мг/мл} \pm 3,75 \text{ мг/мл}$ или приблизительно 25 мг/мл. В другом варианте

осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл или приблизительно 50 мг/мл. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 100 мг/мл \pm 15 мг/мл или приблизительно 100 мг/мл. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 125 мг/мл \pm 18,75 мг/мл или приблизительно 125 мг/мл. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 150 мг/мл \pm 22,5 мг/мл или приблизительно 150 мг/мл. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 175 мг/мл \pm 26,25 мг/мл или приблизительно 175 мг/мл. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 200 мг/мл \pm 30 мг/мл или приблизительно 200 мг/мл. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно антитело присутствует в концентрации 250 мг/мл \pm 37,5 мг/мл или приблизительно 250 мг/мл.

[00012] В некоторых вариантах осуществления каждое антитело вводят в количестве 50 мг/кг веса тела. В одном варианте осуществления совместно составляют три антитела так, чтобы конечный состав обеспечивал введение каждого антитела в количестве 50 мг/кг веса тела. Соответственно, конечная доза, подлежащая введению пациенту, составляет 150 мг/кг веса тела с тремя антителами в составе в соотношении 1:1:1. В одном варианте осуществления совместно составленные антитела вводят внутривенно в течение периода времени, составляющего приблизительно 2 часа.

[00013] В некоторых вариантах осуществления состав содержит любое одно или более антител к EBOV, раскрытых в публикации заявки на патент США № 2016/0215040, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую определяющие комплементарность области 1, 2 и 3 тяжелой цепи (HCDR1-HCDR2-HCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, и SEQ ID NO: 8 соответственно; и (b) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую определяющие комплементарность области 1, 2 и 3 легкой цепи (LCDR1-LCDR2-LCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 12, SEQ

ID NO: 14 и SEQ ID NO: 16 соответственно. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В одном варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления антитело содержит LCVR, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 10. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 2, и LCVR, характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 10.

[00014] В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит (а) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую определяющие комплементарность области 1, 2 и 3 тяжелой цепи (HCDR1-HCDR2-HCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, и SEQ ID NO: 26 соответственно; и (b) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую определяющие комплементарность области 1, 2 и 3 легкой цепи (LCDR1-LCDR2-LCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 34 соответственно. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 20. В одном варианте осуществления антитело содержит LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью

под SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 20, и LCVR, характеризующуюся 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 28.

[00015] В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую определяющие комплементарности области 1, 2 и 3 тяжелой цепи (HCDR1-HCDR2-HCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, и SEQ ID NO: 44 соответственно; и (b) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую определяющие комплементарности области 1, 2 и 3 легкой цепи (LCDR1-LCDR2-LCDR3), каждая из которых содержит последовательность под SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 52 соответственно. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46. В одном варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 38. В одном варианте осуществления антитело содержит LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 46. В одном варианте осуществления антитело содержит HCVR, характеризующуюся 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 38, и LCVR, характеризующуюся 95% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 46.

[00016] В одном варианте осуществления показатель pH жидкого состава составляет pH $6,0 \pm 0,5$, pH $6,0 \pm 0,4$, pH $6,0 \pm 0,3$, pH $6,0 \pm 0,2$, pH $6,0 \pm 0,1$, pH $6,0 \pm 0,05$, pH $6,0 \pm 0,01$ или pH 6,0. В одном варианте осуществления показатель pH жидкого состава составляет приблизительно $6,0 \pm 0,3$.

[00017] В одном варианте осуществления буфер содержит гистидин. В определенных вариантах осуществления концентрация гистидинового буфер

составляет от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $50 \text{ мМ} \pm 10 \text{ мМ}$ или от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $25 \text{ мМ} \pm 5 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления концентрация гистидинового буфера составляет $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ или приблизительно 10 мМ . В одном варианте осуществления концентрация гистидинового буфера составляет $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ или приблизительно 20 мМ . В одном варианте осуществления концентрация гистидинового буфера составляет $40 \text{ мМ} \pm 8 \text{ мМ}$ или приблизительно 40 мМ . В определенных вариантах осуществления гистидиновый буфер содержит L-гистидин и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина. В одном варианте осуществления концентрация L-гистидина составляет от $2 \text{ мМ} \pm 0,4 \text{ мМ}$ до $25 \text{ мМ} \pm 5 \text{ мМ}$, предпочтительно от $4 \text{ мМ} \pm 0,8 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления концентрация моногидрата моногидрохлорида L-гистидина составляет от $2 \text{ мМ} \pm 0,4 \text{ мМ}$ до $25 \text{ мМ} \pm 5 \text{ мМ}$, предпочтительно от $4 \text{ мМ} \pm 0,8 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления буфер содержит L-гистидин в концентрации $4,8 \text{ мМ} \pm 0,96 \text{ мМ}$ и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина в концентрации $5,2 \text{ мМ} \pm 1,04 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления буфер содержит гистидин в концентрации $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$, где гистидин представлен в виде L-гистидина в концентрации $4,8 \text{ мМ} \pm 0,96 \text{ мМ}$ и моногидрата моногидрохлорида L-гистидина в концентрации $5,2 \text{ мМ} \pm 1,04 \text{ мМ}$.

[00018] В определенных вариантах осуществления органический соразтворитель представляет собой неионогенный полимер, содержащий полиоксиэтиленовый фрагмент. В одном варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления органический соразтворитель представляет собой любое одно или более из полисорбата, полуксамера 188 и полиэтиленгликоля 3350. В одном варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 80. В одном варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 20.

[00019] В одном варианте осуществления концентрация органического соразтворителя составляет от приблизительно $0,01\% \pm 0,005\%$ до приблизительно $1\% \pm 0,5\%$ «вес к объему» или «вес/объем», где, например, $0,1 \text{ г/мл} = 10\%$ и $0,01 \text{ г/мл} = 1\%$. В определенных вариантах осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат, концентрация которого составляет от $0,05\% \pm 0,025\%$

до $0,5\% \pm 0,25\%$ (вес/объем). В одном варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 80, концентрация которого составляет $0,2\% \pm 0,1\%$ вес/объем или приблизительно $0,2\%$. В другом варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 80, концентрация которого составляет $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем или приблизительно $0,1\%$ вес/объем. В одном варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 20, концентрация которого составляет $0,2\% \pm 0,1\%$ вес/объем или приблизительно $0,2\%$. В другом варианте осуществления органический соразтворитель представляет собой полисорбат 20, концентрация которого составляет $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем или приблизительно $0,1\%$ вес/объем.

[00020] В определенных вариантах осуществления стабилизатор представляет собой сахар. В одном варианте осуществления сахар представляет собой сахарозу. В различных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет от $1\% \pm 0,2\%$ вес/объем до $20\% \pm 4\%$ вес/объем, от $5\% \pm 1\%$ вес/объем до $15\% \pm 3\%$ вес/объем или от $1\% \pm 0,2\%$ до $10\% \pm 2\%$ вес/объем. В одном варианте осуществления стабилизатор представляет собой сахарозу, концентрация которой составляет $5\% \pm 1\%$ вес/объем или приблизительно 5% вес/объем. В другом варианте осуществления стабилизатор представляет собой сахарозу, концентрация которой составляет $9\% \pm 1,8\%$ вес/объем или приблизительно 9% вес/объем. В другом варианте осуществления стабилизатор представляет собой сахарозу, концентрация которой составляет $10\% \pm 2\%$ вес/объем или приблизительно 10% вес/объем.

[00021] В определенных вариантах осуществления не требуется добавления модификатора вязкости в состав, т. е. в составе отсутствует модификатор вязкости. В определенных вариантах осуществления состав содержит модификатор вязкости. В одном варианте осуществления состав содержит модификатор вязкости, при этом модификатор вязкости представляет собой аминокислоту или соль. В одном варианте осуществления модификатор вязкости представляет собой L-пролин. В определенных вариантах осуществления концентрация модификатора вязкости составляет от $1\% \pm 0,2\%$ до $5\% \pm 1\%$ вес/объем. В одном варианте осуществления модификатор вязкости представляет собой пролин, концентрация которого составляет $1,5\% \pm 0,3\%$ или приблизительно $1,5\%$. В одном варианте осуществления модификатор вязкости

представляет собой пролин, концентрация которого составляет $3\% \pm 0,6\%$ или приблизительно 3%.

[00022] В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава при 25°C составляет не более приблизительно 15 сантипуазов $\pm 10\%$ или меньше. В определенных вариантах осуществления вязкость при 25°C составляет от 1,0 сантипуаза $\pm 10\%$ до 20 сантипуазов $\pm 10\%$. В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава составляет ≤ 20 сантипуазов. В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава составляет ≤ 15 сантипуазов. В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава составляет ≤ 10 сантипуазов. В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава составляет ≤ 5 сантипуазов. В определенных вариантах осуществления вязкость жидкого фармацевтического состава составляет $\leq 2,5$ сантипуаза. В определенных вариантах осуществления вязкость при 25°C составляет приблизительно 2 сантипуаза $\pm 10\%$, 5 сантипуазов $\pm 10\%$, 6,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 7,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 7,1 сантипуаза $\pm 10\%$, 7,2 сантипуаза $\pm 10\%$, 7,9 сантипуаза $\pm 10\%$, 8,3 сантипуаза $\pm 10\%$, 9,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 9,6 сантипуаза $\pm 10\%$, 10,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 10,6 сантипуаза $\pm 10\%$, 11,4 сантипуаза $\pm 10\%$, 11,6 сантипуаза $\pm 10\%$, 11,8 сантипуаза $\pm 10\%$, 12,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 13,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 14,0 сантипуаза $\pm 10\%$, 15,0 сантипуаза $\pm 10\%$ или 16 сантипуазов $\pm 10\%$. В определенных вариантах осуществления вязкость при 25°C составляет приблизительно 2,2 сантипуаза.

[00023] В одном аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы, (b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата, например от приблизительно $0,05\% \pm 0,025\%$ до приблизительно $0,2\% \pm 0,1\%$ вес/объем полисорбата, и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c)

0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл суммарного антитела, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл ± 5 г/мл суммарного антитела, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$.

[00024] В одном аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) от 5% ± 1% до 15% ± 3% вес/объем сахарозы, (b) от 5 мМ ± 1 мМ до 20 мМ ± 4 мМ гистидинового буфера, (c) от 0,01% ± 0,005% до 0,5% ± 0,25% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 10 мг/мл суммарного антитела, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$.

[00025] Антитело к EBOV содержит по меньшей мере одно антитело, содержащее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранной из группы, состоящей из (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46. В некоторых аспектах состав содержит следующие последовательности: (i), (ii), (iii), (i) + (ii), (i) + (iii), (ii) + (iii) или (i) + (ii) + (iii), и при этом суммарное антитело к EBOV присутствует в концентрации 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл. В некоторых аспектах состав содержит следующие последовательности: (i), (ii), (iii), (i) + (ii), (i) + (iii), (ii) + (iii) или (i) + (ii) + (iii), и при этом суммарное антитело к EBOV присутствует в концентрации 100 мг/мл ± 15 мг/мл.

[00026] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антитело к EBOV содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR) и переменную область легкой цепи (LCVR), в результате чего комбинация HCVR/LCVR содержит определяющие комплементарность области тяжелой и легкой цепи (HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3), которые содержат аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 4-6-8/12-14-16 соответственно; последовательностей под SEQ ID NO: 22-24-26/30-32-34 соответственно; и последовательностей под SEQ ID NO: 40-42-44/48-50-52 соответственно. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит пару аминокислотных последовательностей переменной области тяжелой цепи (HCVR)/переменной области легкой цепи (LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 2/10, 20/28 и 38/46. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит Fc-область, выбранную из группы, состоящей из человеческих изоформ IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В одном варианте осуществления антитело содержит человеческий изоформ IgG1. В одном варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 17, 35 и 53; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей под SEQ ID NO: 18, 36 и 54. В одном варианте осуществления антитело характеризуется молекулярной массой, составляющей $145 \text{ кДа} \pm 15 \text{ кДа}$, например, 144804 Да, 145905 Да или 143689 Да.

[00027] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18.

[00028] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

[00029] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54.

[00030] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный

жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28.

[00031] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00032] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00033] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; второе

антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28; и третье антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00034] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18.

[00035] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

[00036] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54.

[00037] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28.

[00038] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b)

10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (с) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00039] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (с) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, а второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28; и второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00040] В определенных вариантах осуществления представлен стабильный

жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; второе антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28; и третье антитело к EBOV содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

[00041] В определенных вариантах осуществления состав по любому из предыдущих аспектов характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующих: (i) состав является стабильным при долговременном хранении при температуре 60°C , 55°C , 50°C , 45°C , 40°C , 35°C , 30°C , 25°C , 5°C , -20°C , -30°C и -80°C согласно описанному в данном документе; (ii) состав является стабильным к стрессу, вызываемому перемешиванием, согласно описанному в данном документе; (iii) состав является стабильным к тепловому стрессу согласно описанному в данном документе; (iv) состав характеризуется низкой вязкостью (вязкостью менее 20 сантипуазов, предпочтительно менее 15 сантипуазов); (v) состав является стабильным даже при изменении концентраций вспомогательного вещества в составе не более $\pm 50\%$ согласно описанному в данном документе; (vi) состав является изоосмолярным по отношению к физиологическим условиям; (vii) состав является стабильным и

совместимым с устройствами и процедурами для внутривенной доставки и (viii) состав является стабильным при длительном хранении в стеклянном флаконе или в предварительно заполненном шприце.

[00042] В определенных вариантах осуществления состав по любому из предыдущих аспектов характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующих: (i) состав характеризуется вязкостью менее 10 сП; (ii) состав характеризуется вязкостью менее 5 сП; (iii) состав характеризуется вязкостью менее приблизительно 2,5; (iv) по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C; (v) по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C; (vi) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C; (vii) по меньшей мере 30% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C; (viii) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 36 месяцев при 5°C; (ix) по меньшей мере 34% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 36 месяцев при 5°C; (x) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания; (xi) по меньшей мере 35% антител представляют собой основной заряженный вариант антитела после 120 минут перемешивания; (xii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания и/или (xiii) по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания.

[00043] В определенных вариантах осуществления антитело в составе по любому из предыдущих аспектов характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующих: (i) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% после хранения при -80°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (ii) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 80% или на по меньшей мере приблизительно 90% после хранения при -30°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (iii) антитело сохраняет ADCC-

активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -20°C в течение 3 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (iv) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 56 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (v) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\%$ относительной влажности (RH) в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (vi) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (vii) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут или после 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с активностью такого же антитела до перемешивания или замораживания/оттаивания соответственно.

[00044] В определенных вариантах осуществления антитело в составе по любому из предыдущих аспектов характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующих: (i) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -80°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (ii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -30°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (iii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -20°C в течение 3 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (iv) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 56 дней по сравнению с активностью такого же

антитела до хранения; (v) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 25°C/60% относительной влажности (RH) в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (vi) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 40°C/75%RH в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; (vii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или на по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут или 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с активностью такого же антитела до перемешивания или замораживания/оттаивания соответственно.

[00045] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с EBOV, где по меньшей мере одно антитело содержит пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 36 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05%

вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

[00046] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) по меньшей мере два антитела, которые специфически связываются с EBOV, где по меньшей мере два антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C . В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

[00047] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно

данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

[00048] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с EBOV, где по меньшей мере одно антитело содержит пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 100 мг/мл \pm 15 мг/мл, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

[00049] В определенных вариантах осуществления данного аспекта

представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) по меньшей мере два антитела, которые специфически связываются с EBOV, где по меньшей мере два антитела содержат пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C . В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

[00050] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C . В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител

представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления согласно данному аспекту по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах фармацевтический состав состоит из следующего: (a) 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

[00051] В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела, которое специфически связывается с EBOV, и характеризуется вязкостью менее 3 сП при 25°C. В одном варианте осуществления \geq 90% антител характеризуются молекулярной массой, составляющей 146 кДа \pm 5 кДа, например, 144804 Да, 145905 Да или 143689 Да. В одном варианте осуществления фармацевтический состав характеризуется вязкостью менее 5 сП, менее 4 сП или менее 3 сП при 25°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 30% антител основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 34% антител основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант,

отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания.

[00052] В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела и характеризуется вязкостью менее 5 сП при 20°C. В одном варианте осуществления \geq 90% антител характеризуются молекулярной массой, составляющей 145 кДа \pm 2 кДа, например, 144804 Да, 145905 Да или 143689 Да. В одном варианте осуществления фармацевтический состав характеризуется вязкостью менее 6 сП или менее 5 сП при 20°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 30% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 34% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 12 месяцев при 5°C. В одном варианте осуществления по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 120 минут перемешивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания. В одном варианте осуществления по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания.

[00053] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (а) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей переменной области тяжелой

цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления конкретного состава вязкость составляет менее 3 сантипуазов.

[00054] В определенных вариантах осуществления данного аспекта представлен стабильный жидкий состав, содержащий: (a) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы. В одном варианте осуществления конкретного состава вязкость составляет менее 5 сантипуазов.

[00055] В одном аспекте настоящего изобретения представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы, (b) от $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ до $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и (d) не более $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. Антитело к EBOV согласно данному аспекту содержит комбинацию из трех антител, которые специфически связывают EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46.

[00056] В одном аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический

состав, содержащий: (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы, (b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. В другом аспекте представлен стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. Антитело к EBOV согласно данному аспекту содержит комбинацию из трех антител, которые специфически связывают EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46.

[00057] В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 150 мг/мл суммарного антитела к EBOV. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 100 мг/мл суммарного антитела к EBOV. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 50 мг/мл суммарного антитела к EBOV. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 10% сахарозы. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 9% сахарозы. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 8% сахарозы. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит 5% сахарозы. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит $0,1\%$ полисорбата. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит $0,2\%$ полисорбата. В одном варианте осуществления полисорбат представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20.

[00058] В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав содержит $33,3 \text{ мг/мл}$ антитела, содержащего пару аминокислотных последовательностей варибельной области тяжелой цепи/варибельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под SEQ ID NO: 2/10, $33,3 \text{ мг/мл}$ антитела, содержащего пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под SEQ ID NO: 20/28, и

33,3 мг/мл антитела, содержащего пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под SEQ ID NO: 38/46, в водном забуференном растворе, при этом показатель pH составляет 6,0, содержащем 10 mM L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% согласно результатам биологического анализа ADCC после хранения при 5°C в течение 6 месяцев по сравнению с таким же жидким составом до хранения при 5°C в течение 6 месяцев. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 6 месяцев по сравнению с таким же жидким составом до хранения при 5°C в течение 6 месяцев. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 85% согласно результатам биологического анализа ADCC после хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же жидким составом до хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же жидким составом до хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 40°C/75% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же жидким составом до хранения при 40°C/75% RH в течение 6 месяцев. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 95% согласно результатам биологического анализа ADCC после перемешивания в течение 120 минут по сравнению с таким же жидким составом до перемешивания в течение 120 минут. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 85% согласно результатам биологического анализа ADCC после 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с таким же жидким составом до 8 циклов замораживания/оттаивания. В одном варианте осуществления стабильный

жидкий состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут по сравнению с таким же жидким составом до перемешивания в течение 120 минут. В одном варианте осуществления стабильный жидкий состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с таким же жидким составом до 8 циклов замораживания/оттаивания.

[00059] В одном аспекте стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из предыдущих аспектов предоставляется в емкости. В одном варианте осуществления емкость представляет собой флакон. В одном варианте осуществления емкость представляет собой поликарбонатный флакон. В одном варианте осуществления емкость представляет собой стеклянный флакон. В одном варианте осуществления стеклянный флакон представляет собой прозрачный стеклянный флакон типа 1. В одном варианте осуществления стеклянный флакон представляет собой флакон из боросиликатного стекла типа 1 с бутилкаучуковой пробкой с фторуглеродным покрытием. В одном варианте осуществления емкость представляет собой микроинфузор. В одном варианте осуществления емкость представляет собой шприц. В одном варианте осуществления емкость представляет собой предварительно заполненный шприц. В одном варианте осуществления шприц изготовлен из стекла с низким содержанием вольфрама. В одном варианте осуществления шприц содержит автоинъектор. В одном варианте осуществления шприц содержит поршень с фторуглеродным покрытием. В определенных вариантах осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл или 2,25 мл, содержащий менее приблизительно 500 частей на миллиард вольфрама, оснащенный иглой 27G, бутилкаучуковой пробкой с фторуглеродным покрытием и безлатексным нецитотоксичным резиновым защитным колпачком. В одном варианте осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл, оснащенный тонкостенной иглой 27G, резиновой пробкой 4023/50 с покрытием FLUROTEC и резиновым защитным колпачком FM 27. В одном варианте осуществления шприц представляет собой пластиковый шприц объемом 1 мл, 2 мл, 3 мл, 5 мл или 10 мл, снабженный иглой.

[00060] В одном аспекте представлен набор, содержащий стабильную

фармацевтическую композицию по любому из предыдущих аспектов, емкость и инструкции. В одном варианте осуществления емкость представляет собой стеклянный флакон. В одном варианте осуществления емкость представляет собой предварительно заполненный шприц. В одном варианте осуществления емкость представляет собой автоинъектор. В одном варианте осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл или 2,25 мл, оснащенный тонкостенной иглой 27G, резиновой пробкой 4023/50 с покрытием FLUROTEC и резиновым защитным колпачком FM 27. В одном варианте осуществления шприц представляет собой пластиковый шприц объемом 1 мл, 2 мл, 3 мл, 5 мл или 10 мл, снабженный иглой.

[00061] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлен предварительно заполненный шприц, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав, который содержит: (i) от $5 \pm 0,75$ мг/мл до $250 \pm 37,5$ мг/мл по меньшей мере одного человеческого антитела, которое специфически связывается с EBOV; (ii) от $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ до $20 \pm 4 \text{ mM}$ гистидинового буфера; (iii) от $0,05\% \pm 0,025\%$ до $0,3\% \pm 0,15\%$ (вес/объем) полисорбата 80 и (iv) от $1\% \pm 0,2\%$ до $10\% \pm 2\%$ (вес/объем) сахарозы, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$, где по меньшей мере одно человеческое антитело к EBOV выбрано из группы, состоящей из первого антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второго антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третьего антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В некоторых аспектах состав характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующих: по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C ; по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C ; по меньшей мере 96% антител представляют собой

нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C; по меньшей мере 30% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C; по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C; по меньшей мере 34% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 12 месяцев при 5°C; по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания; по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 120 минут перемешивания; по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания; по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания; более 90% антител характеризуются молекулярной массой, составляющей $145 \text{ кДа} \pm 2 \text{ кДа}$, например, 144804 Да, 145905 Да или 143689 Да; и фармацевтический состав характеризуется вязкостью менее 20 сП, менее 15 сП, менее 10 сП, менее 5 сП или менее 3 сП.

[00062] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлен стеклянный флакон, содержащий стабильный жидкий фармацевтический состав, который содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) от $5 \text{ мг/мл} \pm 0,75 \text{ мг/мл}$ до $250 \text{ мг/мл} \pm 37,5$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где по меньшей мере одно антитело к EBOV выбрано из группы, состоящей из первого антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второго антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третьего антитела, содержащего три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В некоторых аспектах состав характеризуется свойством, выбранным из группы,

состоящей из следующих: состав является стабильным при хранении и при воздействии стресса в стеклянном флаконе; состав является стабильным и совместимым для применения в устройстве для в/в доставки; состав является химически и физически стабильным при разведении стандартными разбавителями, известными в данной области техники (например, 0,9% хлоридом натрия, или 5% декстрозой, или раствором Рингера с лактатом); состав является стабильным в пакетах для в/в инфузий, изготовленных из стекла или полимерных пластмасс (например, поливинилхлорида, фталатов, полиолефинов или полипропилена); состав является совместимым со стандартными инфузионными помпами (например, перистальтической помпой, помпой, работающей по принципу вытеснения жидкости); по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C; по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C; по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C; по меньшей мере 30% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C; по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C; по меньшей мере 34% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 12 месяцев при 5°C; по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания; по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 120 минут перемешивания; по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания; по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания; более 90% антител характеризуются молекулярной массой, составляющей $145 \text{ кДа} \pm 2 \text{ кДа}$, например, 144804 Да, 145905 Да или 143689 Да; и при этом фармацевтический состав характеризуется вязкостью менее 20 сП, менее 15 сП, менее 10 сП, менее 5 сП или менее 3 сП. В некоторых аспектах состав является стабильным при транспортировке при температурах от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. В некоторых аспектах

состав является стабильным при хранении при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. Были проведены исследования стабильности для обоснования потенциальных отклонений от номинального значения в зависимости от условий хранения. В некоторых аспектах состав является стабильным при комнатной температуре в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. В некоторых аспектах состав является физически и химически стабильным к перемешиванию и воздействию циклов замораживания/оттаивания. В некоторых аспектах антитела в составе сохраняют биологическую активность, например ADCC-активность или псевдовируснейтрализующую активность, после воздействия температур не более 25°C или не более 30°C, или после перемешивания, или воздействия циклов замораживания/оттаивания.

[00063] Другие варианты осуществления будут изложены в следующем подробном описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00064] На **фигуре 1** показано наложение хроматограмм N1H17203P, N1H17139P и N1H17161P, полученных посредством RP-UPLC.

[00065] На **фигуре 2** показано наложение хроматограмм N1H17203P, N1H17139P и N1H17161P, полученных посредством SE-UPLC.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00066] Терапевтические лекарственные средства, такие как биологические препараты, обычно составляют в виде отдельных лекарственных средств в составах, обеспечивающих стабильность терапевтического средства при долговременном хранении при низких температурах. С упакованными биологическими препаратами обращаются с осторожностью, зачастую их хранят в лиофилизированной форме непосредственно до применения для сведения к минимуму агрегации и повреждения крупных молекул. Лиофилизированные составы обычно более стабильны, чем жидкие составы. Кроме того, упакованные биологические препараты в ходе транспортировки и при хранении хранят в охлажденном или даже замороженном виде.

[00067] В данном документе представлены стабильные фармацевтические

составы, содержащие антитела, предназначенные для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола (EBOV), или для профилактического лечения при контакте с EBOV. Данные составы представляют собой стабильные жидкие составы, содержащие антитела, полученные таким способом, чтобы они выдерживали жесткие условия транспортировки и хранения, сохраняя при этом стабильность. Терапевтические средства получают таким способом, чтобы их можно было использовать в отдаленных областях, где возникают вспышки лихорадки Эбола, таких как Конго и Судан. Поэтому составы предоставляют в жидкой форме для того, чтобы обойтись без стадий восстановления, необходимых перед применением лекарственного средства в лиофилизированной форме, что позволяет избежать возможной контаминации лекарственного препарата. Жидкие фармацевтические составы стабильны даже при транспортировке на большие расстояния и при воздействии стресса, например, циклов изменения температуры, экстремальных температур, перемешивания при транспортировке и т. д., условий, которым может подвергаться терапевтическое средство при транспортировке от производственного предприятия в отдаленные местные клиники, где произошла вспышка лихорадки Эбола и/или имеются пациенты с лихорадкой Эбола.

[00068] В некоторых аспектах стабильный жидкий состав содержит более одного антитела, например, представляет собой смесь, содержащую, например, два или три антитела к EBOV. Получение составов, содержащих смесь стабильных антител, является сложной процедурой. Воздействие температуры окружающей среды и видимого света на белковые терапевтические препараты в пакетах для в/в инфузий является кратковременным, поэтому такие мягкие условия обычно не приводят к деградации продукта. Однако при длительном хранении отдельные белки обычно подвергаются некоторым процессам деградации, в том числе усиливаются притягивающие межмолекулярные белок-белковые взаимодействия, повышается вязкость и нарушается структурная целостность. Свое влияние могут оказывать стресс-условия, возникающие в ходе производства комбинированных составов, их транспортировки, хранения, обращения с ними и введения пациентам, что в итоге становится ключевым недостатком продукта: агрегация, дезамидирование, окисление и т. д. Кроме того, условия производства комбинированных составов могут привести к образованию гетерогенных агрегатов. См. Svitel et al., BioProcess International, 2019;

Patel et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 107: 3032-3046, 2018 и Mueller et al., Journal of Pharmacy and Pharmacology, 70: 666-674, 2018.

[00069] Перед описанием способов по настоящему изобретению необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[00070] Если не определено иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Используемое в данном документе выражение «приблизительно», в случае его использования со ссылкой на конкретное приведенное числовое значение или диапазон значений, означает, что значение может отличаться от приведенного значения не более чем на 1%. Например, используемое в данном документе выражение «приблизительно 100» включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т. д.). Хотя в практической реализации или анализе эффективности настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, в данном документе описаны только предпочтительные способы и материалы. Все упомянутые в данном документе публикации включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00071] Используемый в данном документе термин «фармацевтический состав» означает комбинацию из по меньшей мере одного активного ингредиента (например, малой молекулы, макромолекулы, соединения и т. д., которые способны оказывать биологическое действие на человека или животное, отличное от человека) и по меньшей мере одного неактивного ингредиента, который в комбинации с активным ингредиентом или одним или более дополнительными неактивными ингредиентами является подходящим для терапевтического введения человеку или животному, отличному от человека. Термин «состав», используемый в данном документе, означает «фармацевтический состав», если специально не указано иное. В

настоящем изобретении представлены фармацевтические составы, содержащие по меньшей мере один терапевтический полипептид. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения терапевтический полипептид представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с вирусом Эбола (EBOV). Более конкретно, в настоящее изобретение включены стабильные фармацевтические составы, которые содержат: (i) одно или более человеческих антител, которые специфически связываются с EBOV, (ii) гистидиновый буфер; (iii) органический соразтворитель, который представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество; и (iv) стабилизатор, который представляет собой углевод. В одном конкретном варианте осуществления стабильный фармацевтический состав содержит: (i) три человеческих антитела, которые специфически связываются с EBOV; (ii) гистидиновый буфер; (iii) органический соразтворитель, который представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество; и (iv) стабилизатор, который представляет собой углевод. Конкретные иллюстративные компоненты и составы, включенные в объем настоящего изобретения, подробно описаны ниже.

АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮТСЯ С EBOV

[00072] Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с EBOV. Используемый в данном документе термин «EBOV» означает вирус Эбола. Антитела к EBOV описаны, например, в патентах/публикациях патентов США № 10501526, 10081670, 9771414, 6630144, 6875433, 7335356 и 8513391 и в WO 2016/123019, EP1539238, EP2350270 и EP8513391.

[00073] Термин «антитело», используемый в данном документе, обычно подразумевают как обозначающий молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM); однако молекулы иммуноглобулина, состоящие только из тяжелых цепей (т. е. с удаленными легкими цепями), также подпадают под определение термина «антитело». Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (в данном документе обозначена аббревиатурой HCVR или V_H) и константную область

тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (в данном документе обозначена аббревиатурой LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (CL1). Области V_H и V_L можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[00074] Если специально не указано иное, термин «антитело», используемый в данном документе, следует понимать как охватывающий полные молекулы антител, а также их антигенсвязывающие фрагменты. Термин «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела (или просто «часть антитела», или «фрагмент антитела»), используемые в данном документе, относятся к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с EBOV или его эпитопом.

[00075] Термин «выделенное антитело», используемый в данном документе, подразумевают как обозначающий антитело, которое по сути не связано с другими антителами, имеющими другие антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с EBOV, по сути не связано с антителами, которые специфически связывают антигены, отличные от EBOV).

[00076] Термин «специфически связывает» и т. п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Специфическое связывание можно охарактеризовать при помощи константы диссоциации, составляющей по меньшей мере приблизительно $1 \times 10^{-8}M$ или больше. Способы определения того, связываются ли специфически две молекулы, хорошо известны в данной области техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т. п. В контексте настоящего изобретения считается, что мультиспецифические (например, биспецифические) антитела, которые связываются с EBOV, а также с одним или более дополнительными антигенами «специфически

связывают» EBOV. Более того, выделенное антитело может по сути не содержать другой клеточный материал или другие химические соединения.

[00077] Иллюстративные антитела к EBOV, которые могут быть включены в фармацевтические составы по настоящему изобретению, приведены в публикациях патентных заявок US 2016/0215040 и WO 2016/123019, раскрытия которых полностью включены посредством ссылки. Особый интерес представляют три антитела: H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P, раскрытые в данном документе и составленные по отдельности или в любой комбинации в стабильном фармацевтическом составе.

[00078] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6 и HCDR3 под SEQ ID NO: 8. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR под SEQ ID NO: 2.

[00079] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR под SEQ ID NO: 10.

[00080] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 2.

[00081] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 10.

[00082] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат

HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, которая содержит не более 5 аминокислотных замен.

[00083] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, которая содержит не более 2 аминокислотных замен.

[00084] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24 и HCDR3 под SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR под SEQ ID NO: 20.

[00085] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR)1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR под SEQ ID NO: 28.

[00086] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 20.

[00087] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 28.

[00088] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, которая содержит не более 5 аминокислотных замен.

[00089] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28, которая содержит не более 2 аминокислотных замен.

[00090] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42 и HCDR3 под SEQ ID NO: 44. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR под SEQ ID NO: 38.

[00091] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR)1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52. В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR под SEQ ID NO: 46.

[00092] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 38.

[00093] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, характеризующуюся 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 46.

[00094] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, которая содержит не более 5 аминокислотных замен.

[00095] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46,

которая содержит не более 2 аминокислотных замен.

[00096] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения стабильный жидкий фармацевтический состав содержит одно или более антител к EBOV или их антигенсвязывающих фрагментов, которые описаны выше.

[00097] Идентичность последовательности можно измерить посредством любого способа, известного в данной области техники (например, GAP, BESTFIT и BLAST).

[00098] Настоящее изобретение также включает стабильные жидкие составы, содержащие антитела к EBOV, где антитела к EBOV содержат варианты любой из раскрываемых в данном документе аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, содержащих одну или более аминокислотных замен, например, консервативных аминокислотных замен. Для иллюстрации настоящее изобретение включает составы, содержащие антитела к EBOV, которые содержат аминокислотные последовательности HCVR, LCVR и/или CDR с, например, 10 или меньше, 8 или меньше, 6 или меньше, 4 или меньше и т. д. аминокислотными заменами, например консервативными аминокислотными заменами, по сравнению с раскрываемыми в данном документе аминокислотными последовательностями HCVR, LCVR и/или CDR.

[00099] В определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит Fc-область, выбранную из группы, состоящей из человеческих изотипов IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[000100] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь под SEQ ID NO: 17 и легкую цепь под SEQ ID NO: 18.

[000101] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь под SEQ ID NO: 35 и легкую цепь под SEQ ID NO: 36.

[000102] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к EBOV или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь под SEQ ID NO: 53 и легкую цепь под SEQ ID NO: 54.

[000103] В данной области техники хорошо известно, что во время продуцирования антител может происходить концевое отщепление аминокислот (см., например, Wang *et al* 2007, J. Pharma. Sci. 96: 1-26). Соответственно, в определенных вариантах осуществления антитело к EBOV содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, где легкая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35 или где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53. В некоторых аспектах в тяжелой цепи отсутствует С-концевой лизин из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах в тяжелой цепи отсутствует С-концевой лизин из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 35. В некоторых аспектах в тяжелой цепи отсутствует С-концевой лизин из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 53. В определенных вариантах осуществления составы по настоящему изобретению содержат приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 98% или больше антител к EBOV, в которых отсутствует С-концевой лизин.

[000104] Количество антитела, комбинации антител или их антигенсвязывающего фрагмента(-ов), содержащихся в стабильных жидких фармацевтических составах по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от требуемых конкретных свойств составов, а также конкретных обстоятельств и целей применения составов. Например, может возникнуть необходимость в транспортировке составов, содержащих одно или более антител к EBOV, от производителя в отдаленные области мира, например Конго или другие части Африки, где составы могут подвергаться перемешиванию во время транспортировки и/или высоким температурам во время транспортировки или в местах оказания медицинской помощи.

[000105] В определенных вариантах осуществления фармацевтические составы представляют собой стабильные жидкие составы, которые могут содержать от $5 \pm 0,75$ мг/мл до $250 \pm 37,5$ мг/мл суммарного антитела; от $10 \pm 1,5$ мг/мл до 240 ± 36 мг/мл суммарного антитела; от $20 \pm 3,0$ мг/мл до $230 \pm 34,5$ мг/мл суммарного антитела; от $25 \pm 3,75$ мг/мл до 240 ± 36 мг/мл суммарного антитела; от $50 \pm 7,5$ мг/мл до $230 \pm 34,5$ мг/мл суммарного антитела; от 60 ± 9 мг/мл до

240 ± 36 мг/мл суммарного антитела; от 70 ± 10,5 мг/мл до 230 ± 34,5 мг/мл суммарного антитела; от 80 ± 12 мг/мл до 220 ± 33 мг/мл суммарного антитела; от 90 ± 13,5 мг/мл до 210 ± 31,5 мг/мл суммарного антитела; от 100 ± 15 мг/мл до 200 ± 30 мг/мл суммарного антитела; от 110 ± 16,5 мг/мл до 190 ± 28,5 мг/мл суммарного антитела; от 120 ± 18 мг/мл до 180 ± 27 мг/мл суммарного антитела; от 130 ± 19,5 мг/мл до 170 ± 25,5 мг/мл суммарного антитела; от 140 ± 21 мг/мл до 160 ± 24 мг/мл суммарного антитела; 150 ± 22,5 мг/мл суммарного антитела или 175 ± 26,25 мг/мл. Например, составы по настоящему изобретению могут содержать приблизительно 5 мг/мл; приблизительно 10 мг/мл; приблизительно 15 мг/мл; приблизительно 20 мг/мл; приблизительно 25 мг/мл; приблизительно 30 мг/мл; приблизительно 35 мг/мл; приблизительно 40 мг/мл; приблизительно 45 мг/мл; приблизительно 50 мг/мл; приблизительно 55 мг/мл; приблизительно 60 мг/мл; приблизительно 65 мг/мл; приблизительно 70 мг/мл; приблизительно 75 мг/мл; приблизительно 80 мг/мл; приблизительно 85 мг/мл; приблизительно 90 мг/мл; приблизительно 95 мг/мл; приблизительно 100 мг/мл; приблизительно 105 мг/мл; приблизительно 110 мг/мл; приблизительно 115 мг/мл; приблизительно 120 мг/мл; приблизительно 125 мг/мл; приблизительно 130 мг/мл; приблизительно 135 мг/мл; приблизительно 140 мг/мл; приблизительно 145 мг/мл; приблизительно 150 мг/мл; приблизительно 155 мг/мл; приблизительно 160 мг/мл; приблизительно 165 мг/мл; приблизительно 170 мг/мл; приблизительно 175 мг/мл; приблизительно 180 мг/мл; приблизительно 185 мг/мл; приблизительно 190 мг/мл; приблизительно 195 мг/мл; приблизительно 200 мг/мл; приблизительно 205 мг/мл; приблизительно 210 мг/мл; приблизительно 215 мг/мл; приблизительно 220 мг/мл; приблизительно 225 мг/мл; приблизительно 230 мг/мл; приблизительно 235 мг/мл; приблизительно 240 мг/мл; приблизительно 245 мг/мл или приблизительно 250 мг/мл суммарного антитела или его фрагмента(-ов), которые специфически связываются с EBOV.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ПОКАЗАТЕЛЬ pH

[000106] Фармацевтические составы по настоящему изобретению содержат одно или более вспомогательных веществ. Термин «вспомогательное вещество», используемый в данном документе, означает любое средство, не имеющее терапевтической активности, добавляемое в состав для получения требуемых

консистенции, вязкости или стабилизирующего эффекта.

[000107] В определенных вариантах осуществления раскрытый в данном документе фармацевтический состав содержит по меньшей мере один органический соразтворитель такого типа и в таком количестве, которые стабилизируют антитело к EBOV в условиях неосторожного обращения или перемешивания, такого как интенсивное встряхивание, орбитальное встряхивание и резкое сотрясение. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает предотвращение образования агрегированного антитела, например, предотвращение образования более чем 0% агрегированного антитела, или более чем 1% агрегированного антитела, или более чем 3% агрегированного антитела от общего количества антитела (в молярном исчислении) в ходе неосторожного обращения. В некоторых вариантах осуществления соразтворитель стабилизирует состав с предупреждением образования от 0% до 3% агрегированного антитела. В некоторых вариантах осуществления соразтворитель стабилизирует состав с предупреждением образования не более 0% агрегированного антитела. В некоторых вариантах осуществления неосторожное обращение представляет собой встряхивание раствора, содержащего антитело и органический соразтворитель, в течение приблизительно 60 минут или приблизительно 120 минут.

[000108] В определенных вариантах осуществления органический соразтворитель представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество, такое как алкилполи(этиленоксид). Конкретные неионогенные поверхностно-активные вещества, которые могут быть включены в составы по настоящему изобретению включают, например, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 28, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81 и полисорбат 85; полуксамеры, такие как полуксамер 181, полуксамер 188, полуксамер 407 или полиэтиленгликоль (PEG). Полисорбат 20 также известен под названиями TWEEN 20, монолаурат сорбитана и монолаурат полиоксиэтиленсорбитана. Полуксамер 188 также известен под названием PLURONIC F68.

[000109] Количество неионогенного поверхностно-активного вещества, содержащееся в фармацевтических составах по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от требуемых конкретных свойств составов, а также

конкретных обстоятельств и целей применения составов. В определенных вариантах осуществления составы могут содержать от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ поверхностно-активного вещества. Например, составы по настоящему изобретению могут содержать приблизительно 0,005%, приблизительно 0,01%, приблизительно 0,02%, приблизительно 0,03%, приблизительно 0,04%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,06%, приблизительно 0,07%, приблизительно 0,08%, приблизительно 0,09%, приблизительно 0,1%, приблизительно 0,11%, приблизительно 0,12%, приблизительно 0,13%, приблизительно 0,14%, приблизительно 0,15%, приблизительно 0,16%, приблизительно 0,17%, приблизительно 0,18%, приблизительно 0,19%, приблизительно 0,20%, приблизительно 0,21%, приблизительно 0,22%, приблизительно 0,23%, приблизительно 0,24%, приблизительно 0,25%, приблизительно 0,26%, приблизительно 0,27%, приблизительно 0,28%, приблизительно 0,29%, приблизительно 0,30%, приблизительно 0,35%, приблизительно 0,40%, приблизительно 0,45%, приблизительно 0,46%, приблизительно 0,47%, приблизительно 0,48%, приблизительно 0,49%, приблизительно 0,50%, приблизительно 0,55% или приблизительно 0,575% полисорбата 20 или полисорбата 80.

[000110] Фармацевтические составы по настоящему изобретению также могут содержать один или более стабилизаторов такого типа и в таком количестве, которые стабилизируют антитело к EBOV в условиях теплового стресса. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает сохранение более приблизительно 91% антител в нативной конформации при хранении раствора, содержащего антитело и тепловой стабилизатор, при температуре приблизительно 45°C в течение по меньшей мере приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что менее приблизительно 6% антител агрегирует при хранении раствора, содержащего антитело и тепловой стабилизатор, при температуре приблизительно 45°C в течение по меньшей мере приблизительно 28 дней. Используемый в данном документе термин «нативное» означает основную форму антитела согласно результатам эксклюзионной хроматографии, которая обычно представляет собой интактный мономер антитела. Термин «нативное» также относится к неагрегировавшей и недеградировавшей форме

антитела.

[000111] В некоторых вариантах осуществления тепловой стабилизатор представляет собой полиол. В некоторых вариантах осуществления тепловой стабилизатор представляет собой аминокислоту. В некоторых аспектах тепловой стабилизатор представляет собой сахар, такой как сахароза. Количество стабилизатора, содержащегося в составе, может варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств и целей применения состава. В определенных вариантах осуществления составы могут содержать от приблизительно 1% до приблизительно 15% сахара; от приблизительно 2% до приблизительно 14% сахара; от приблизительно 3% до приблизительно 13% сахара; от приблизительно 4% до приблизительно 12% сахара; от приблизительно 5% до приблизительно 12% сахара; от приблизительно 6% до приблизительно 11% сахара; от приблизительно 7% до приблизительно 10% сахара; от приблизительно 8% до приблизительно 11% сахара или от приблизительно 9% до приблизительно 11% сахара. Например, фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать $4\% \pm 0,8\%$; $5\% \pm 1\%$; $6\% \pm 1,2\%$; $7\% \pm 1,4\%$; $8\% \pm 1,6\%$; $9\% \pm 1,8\%$; $10\% \pm 2\%$; $11\% \pm 2,2\%$; $12\% \pm 2,4\%$; $13\% \pm 2,6\%$ или приблизительно $14\% \pm 2,8\%$ сахара (например, сахарозы).

[000112] Фармацевтические составы по настоящему изобретению также могут содержать буфер или буферную систему, которые служат для поддержания стабильного показателя pH и содействия стабилизации антитела к EBOV. Термин «буфер», используемый в данном документе, означает фармацевтически приемлемый буфер, который поддерживает стабильный показатель pH или препятствует изменениям pH раствора. В предпочтительных вариантах осуществления буфер содержит гистидин. В контексте настоящего изобретения «гистидиновый буфер» или «буфер, содержащий гистидин» представляет собой буфер, содержащий аминокислоту гистидин. Примеры гистидиновых буферов включают хлорид гистидина, ацетат гистидина, фосфат гистидина и сульфат гистидина. В одном варианте осуществления гистидиновый буфер получают путем растворения L-гистидина и гидрохлорида L-гистидина (например, в виде моногидрата) в определенных количестве и соотношении. В одном варианте осуществления гистидиновый буфер получают посредством титрования L-гистидина (свободное

основание, твердое вещество) разбавленной соляной кислотой. В настоящем изобретении термин «гистидин» используют взаимозаменяемо с термином «гистидиновый буфер». В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что менее приблизительно $10\% \pm 0,5\%$ антител агрегируют при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 45°C в течение по меньшей мере приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что менее приблизительно $5\% \pm 0,5\%$ или менее $4\% \pm 0,5\%$ антител агрегируют при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 25°C в течение не более приблизительно трех месяцев. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что менее приблизительно $5\% \pm 0,5\%$ или менее $4\% \pm 0,5\%$ антител агрегируют при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 5°C в течение не более приблизительно 36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $90\% \pm 0,5\%$ или по меньшей мере $94\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в своей нативной конформации, что определено посредством эксклюзионной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 45°C в течение по меньшей мере приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $95\% \pm 0,5\%$ или по меньшей мере $96\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в своей нативной конформации, что определено посредством эксклюзионной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 25°C в течение не более приблизительно 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $95\% \pm 0,5\%$ или по меньшей мере $96\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в своей нативной конформации, что определено посредством эксклюзионной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 5°C в течение не более приблизительно 12 месяцев. Под «нативное» или «нативной конформацией» подразумевают фракцию антител, которая не агрегировала или не деградировала. Обычно ее определяют посредством анализа, который позволяет измерять относительный размер молекулы антитела, такого как анализ по методу

эксклюзионной хроматографии. Неагрегировавшее и недеградировавшее антитело элюируется в виде фракции, которая соответствует нативному антителу и обычно представляет собой основную элюируемую фракцию. Агрегировавшее антитело элюируется во фракции, в которой регистрируется продукт большего размера, чем у нативного антитела. Деградировавшее антитело элюируется во фракции, в которой регистрируется продукт меньшего размера, чем у нативного антитела.

[000113] В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $18\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в форме их основного заряда, что определено посредством катионообменной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитело и буфер, при температуре приблизительно 45°C в течение по меньшей мере приблизительно 28 дней или по меньшей мере приблизительно месяца. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $30\% \pm 0,5\%$ или по меньшей мере $35\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в форме их основного заряда, что определено посредством катионообменной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитела и буфер, при приблизительно 25°C в течение не более приблизительно 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления термин «стабилизирует» означает, что по меньшей мере $30\% \pm 0,5\%$ или по меньшей мере $34\% \pm 0,5\%$ антител присутствуют в форме их основного заряда, что определено посредством катионообменной хроматографии, при хранении раствора, содержащего антитела и буфер, при приблизительно 5°C в течение не более приблизительно 12 месяцев. Под «основным зарядом» или «формой с основным зарядом» подразумевают фракцию антитела, которая элюируется из ионообменной смолы в главном пике, который обычно ограничен более «основными» пиками с одной стороны и более «кислыми» пиками с другой стороны.

[000114] Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут характеризоваться показателем pH, составляющим от приблизительно 5,2 до приблизительно 6,4. Например, составы по настоящему изобретению могут характеризоваться показателем pH, составляющим приблизительно 5,5, приблизительно 5,6, приблизительно 5,7, приблизительно 5,8, приблизительно 5,9, приблизительно 6,0, приблизительно 6,1, приблизительно 6,2, приблизительно 6,3, приблизительно 6,4 или приблизительно 6,5. В некоторых вариантах осуществления

показатель рН составляет $6,0 \pm 0,4$; $6,0 \pm 0,3$; $6,0 \pm 0,2$; $6,0 \pm 0,1$; приблизительно 6,0 или 6,0.

[000115] В некоторых вариантах осуществления буфер или буферная система содержит по меньшей мере один буфер, буферизующий диапазон которого полностью или частично перекрывает диапазон рН 5,5–7,4. В определенных вариантах осуществления буфер предусматривает гистидиновый буфер. В определенных вариантах осуществления гистидиновый буфер присутствует в концентрации от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $15 \text{ мМ} \pm 3 \text{ мМ}$; от $6 \text{ мМ} \pm 1,2 \text{ мМ}$ до $14 \text{ мМ} \pm 2,8 \text{ мМ}$; от $7 \text{ мМ} \pm 1,4 \text{ мМ}$ до $13 \text{ мМ} \pm 2,6 \text{ мМ}$; от $8 \text{ мМ} \pm 1,6 \text{ мМ}$ до $12 \text{ мМ} \pm 2,4 \text{ мМ}$; от $9 \text{ мМ} \pm 1,8 \text{ мМ}$ до $11 \text{ мМ} \pm 2,2 \text{ мМ}$; $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ или приблизительно 10 мМ. В определенных вариантах осуществления буферная система содержит гистидин в количестве $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$. В определенных вариантах осуществления гистидиновый буфер содержит L-гистидин и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина. В одном варианте осуществления гистидиновый буфер содержит L-гистидин в концентрации $4,8 \text{ мМ} \pm 0,96 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления гистидиновый буфер содержит моногидрат моногидрохлорида L-гистидина в концентрации $5,2 \text{ мМ} \pm 1,04 \text{ мМ}$. В одном варианте осуществления гистидиновый буфер содержит L-гистидин в концентрации $4,8 \text{ мМ} \pm 0,96 \text{ мМ}$ и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина в концентрации $5,2 \text{ мМ} \pm 1,04 \text{ мМ}$.

[000116] Фармацевтические составы по настоящему изобретению также могут содержать одно или более вспомогательных веществ, которые служат для поддержания сниженной вязкости или для уменьшения вязкости составов, содержащих высокую концентрацию лекарственной субстанции, представляющей собой антитело к EBOV (например, как правило, $\geq 150 \text{ мг/мл}$ антитела). В определенных вариантах осуществления модификатор вязкости представляет собой аминокислоту, такую как пролин или гистидин.

[000117] В процессе очистки антител может потребоваться или быть необходимой замена одного буфера на другой для достижения соответствующих концентраций вспомогательных веществ, концентрации антител, показателя рН и т. д. Замену буфера можно осуществлять, например, путем

ультрафильтрации/диафильтрации (UF/DF) с применением, например, полупроницаемой мембраны для фильтрации тангенциальным потоком. Однако применение таких методик может вызвать эффект Гиббса-Доннана [Bolton et al., 2011, Biotechnol. Prog. 27(1):140-152]. Нарастание положительного заряда на стороне продукта у мембраны во время концентрирования белка электрически уравнивается преимущественным перемещением положительно заряженных ионов к противоположной стороне мембраны. Потенциальным последствием данного явления является то, что конечные концентрации определенных компонентов (например, гистидина и т.д.) могут быть ниже целевых концентраций данных компонентов из-за электростатического отталкивания положительно заряженных вспомогательных веществ диафильтрационного буфера к положительно заряженному белку антитела во время стадии UF/DF. Таким образом, в настоящее изобретение включены составы, в которых концентрация, например гистидина, варьируется от приводимых в данном документе количеств или диапазонов по причине эффекта Гиббса-Доннана.

[000118] Посредством вытеснения объема описано поведение высококонцентрированных образцов, в которых значительная часть общего объема раствора поглощена растворенным веществом, особенно крупными молекулами, такими как белки, с вытеснением соразтворителя из данного пространства. Далее это обеспечивает снижение общего объема соразтворителя, доступного для растворения других растворимых компонентов, что может привести к неравномерному распределению при прохождении через ультрафильтрационную мембрану. Таким образом, в настоящее изобретение включены составы, в которых концентрация, например гистидина, может отличаться от указанных в данном документе количеств или диапазонов из-за эффекта вытеснения объема.

[000119] В ходе изготовления составов по настоящему изобретению могут возникать изменения в композиции состава. Такие изменения могут включать концентрацию активного ингредиента, концентрацию вспомогательных веществ и/или показатель pH состава. Поскольку изменения любого из данных параметров могут потенциально повлиять на стабильность или активность лекарственного препарата, были проведены исследования устойчивости состава с целью оценки, повлияют ли изменения в композиции в определенных диапазонах на стабильность

или активность антитела. Соответственно, в настоящее изобретение включены составы, содержащие антитела к EBOV, которые являются стабильными и сохраняют активность при изменении концентрации вспомогательного вещества до не более 50%. Например, в данном документе включены составы с антителами к EBOV, где стабильность и активность указанных составов остается неизменной при изменении на $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 40\%$ или $\pm 50\%$ концентрации антитела, сахарозы, гистидинового буфера и/или полисорбата.

СТАБИЛЬНОСТЬ И ВЯЗКОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

[000120] В приведенных ниже примерах продемонстрировано, что авторы настоящего изобретения сделали неожиданное обнаружение того, что стабильные жидкие составы, содержащие высокие концентрации одного или более антител к EBOV (например, приблизительно 50 мг/мл или приблизительно 100 мг/мл), можно получить путем составления антитела с приблизительно 0,1% полисорбата 80, приблизительно 10% сахарозы и приблизительно 10 мМ гистидинового буфера. В некоторых аспектах стабильные жидкие составы содержат три антитела к EBOV при концентрации суммарного антитела 50 мг/мл или 100 мг/мл, 0,1% полисорбата 80, 10% сахарозы и приблизительно 10 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет приблизительно 6. Такие составы, даже такие, которые содержат три разных антитела, остаются стабильными при воздействии стресса в ходе неосторожного обращения и при хранении при температурах от -80°C до 45°C , как, например, при -30°C , -20°C , 5°C , 25°C (показано в данном документе), и характеризуются низкой вязкостью (характеризуются вязкостью ниже 5 сП).

[000121] Фармацевтические составы по настоящему изобретению обычно характеризуются высокими уровнями стабильности. Термин «стабильный», используемый в данном документе в отношении фармацевтических составов, означает, что антитела в фармацевтических составах характеризуются сохранением приемлемой степени химической структуры или биологической функции после хранения в определенных условиях. Состав может быть стабильным, даже если содержащееся в нем антитело не сохраняет на 100% свою химическую структуру или биологическую функцию после хранения в течение определенного периода времени. При определенных обстоятельствах «стабильным» может считаться сохранение приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно

97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% структуры или функции антитела после хранения в течение определенного периода времени.

[000122] Стабильность можно измерить, в частности, путем определения процентной доли нативного антитела, которое остается в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре. Процентную долю нативного антитела можно определить, в частности, посредством эксклюзионной хроматографии (например, эксклюзионной сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии [SE-UPLC]), поэтому нативное означает неагрегировавшее и недеградировавшее. Используемая в данном документе фраза «приемлемая степень стабильности» означает, что в составе после хранения в течение определенного периода времени при заданной температуре можно обнаружить по меньшей мере 90% нативной формы антитела. В определенных вариантах осуществления в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре можно обнаружить по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нативной формы антитела. Определенный период времени, по истечении которого измеряют стабильность, может составлять по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца или больше. Определенная температура, при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру в диапазоне от приблизительно -80°C до приблизительно 60°C , например, хранение при приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , от приблизительно 4° до 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C , приблизительно 35°C , приблизительно 37°C , приблизительно 40°C или приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав можно считать стабильным, если после 28 дней хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\%$ влажности (RH) посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 95%, 96%, 97% или 98% нативного антитела. Фармацевтический состав можно считать стабильным, если после 12

месяцев хранения при 5°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 95%, 96%, 97% или 98% нативного антитела. Фармацевтический состав также можно считать стабильным, если после 3 месяцев хранения при 25°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 95%, 96%, 97% или 98% нативного антитела. Фармацевтический состав также можно считать стабильным, если после 28 дней хранения при 45°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или 96% нативного антитела. Фармацевтический состав также можно считать стабильным, если после 12 месяцев хранения при 20°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 96%, 97% или 98% нативного антитела. Фармацевтический состав также можно считать стабильным, если после 12 месяцев хранения при 30°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 96%, 97% или 98% нативного антитела. Фармацевтический состав также можно считать стабильным, если после 12 месяцев хранения при 80°C посредством SE-UPLC обнаруживают более приблизительно 96%, 97% или 98% нативного антитела.

[000123] Стабильность можно измерить, в частности, путем определения процентной доли антитела, агрегировавшего в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре, где стабильность обратно пропорциональна процентной доле образовавшегося агрегата. Процентную долю агрегировавшего антитела можно определить, в частности, посредством эксклюзионной хроматографии (например, эксклюзионной сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии [SE-UPLC]). Используемая в данном документе фраза «приемлемая степень стабильности» означает, что не более 5% антител присутствуют в агрегированной форме (также называемой как высокомолекулярная форма – форма с высокой молекулярной массой (HMW)), обнаруживаемой в составе после хранения в течение определенного периода времени при заданной температуре. В определенных вариантах осуществления приемлемая степень стабильности означает, что не более приблизительно 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела можно обнаружить в агрегированном состоянии в составе после хранения в течение определенного периода времени при заданной температуре. Определенный период времени, по истечении которого измеряют стабильность, может составлять по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 1 месяц, по

меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца или больше. Температура, при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру в диапазоне от приблизительно -80°C до приблизительно 45°C , например, хранение при приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , от приблизительно 4° до 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C , приблизительно 35°C , приблизительно 37°C , приблизительно 40°C или приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав может считаться стабильным, если после 12 месяцев хранения при 5°C менее приблизительно 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител обнаруживают в агрегированной форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после трех месяцев хранения при 25°C менее приблизительно 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител обнаруживают в агрегированной форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ менее приблизительно 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител обнаруживают в агрегированной форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после 28 дней хранения при 45°C менее приблизительно 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% антител обнаруживают в агрегированной форме. Фармацевтический состав также может считаться стабильным, если после трех месяцев хранения при -20°C , -30°C или -80°C менее приблизительно 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител обнаруживают в агрегированной форме.

[000124] Стабильность можно измерить, в частности, путем определения процентного содержания антитела, которое мигрирует в более кислую фракцию в ходе ионного обмена («кислая форма»), чем в основную фракцию антитела («форма с основным зарядом»), где стабильность обратно пропорциональна фракции антител в кислой форме. Не вдаваясь в теорию, дезамидирование антитела может привести к тому, что антитело станет более отрицательно заряженным и, следовательно, более кислым по сравнению с недезамидированным антителом (см., например, Robinson, N., Protein Deamidation, *PNAS*, April 16, 2002, 99(8):5283-5288). Процентную долю

«подкисленных» антител можно определить, в частности, посредством ионообменной хроматографии (например, катионообменной сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии [CEX-UPLC]). Используемая в данном документе фраза «приемлемая степень стабильности» означает, что не более 45% антител присутствует в более кислой форме, обнаруживаемой в составе после хранения в течение определенного периода времени при определенной температуре. В определенных вариантах осуществления приемлемая степень стабильности означает, что не более приблизительно 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела можно обнаружить в кислой форме в составе после хранения в течение определенного периода времени при заданной температуре. В одном варианте осуществления приемлемая степень стабильности означает, что менее приблизительно 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антитела можно обнаружить в кислой форме в составе после хранения в течение определенного периода времени при заданной температуре. Определенный период времени, по истечении которого измеряют стабильность, может составлять по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца или больше. Температура, при которой можно хранить фармацевтический состав при оценке стабильности, может представлять собой любую температуру в диапазоне от приблизительно -80°C до приблизительно 45°C , например, хранение при приблизительно -80°C , приблизительно -30°C , приблизительно -20°C , приблизительно 0°C , от приблизительно 4° до 8°C , приблизительно 5°C , приблизительно 25°C , приблизительно 45°C . Например, фармацевтический состав может быть признан стабильным, если после трех месяцев хранения при -80°C , -30°C или -20°C менее приблизительно 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител присутствуют в более кислой форме. Фармацевтический состав также может быть признан стабильным, если после 12 месяцев хранения при 5°C менее приблизительно 32%,

31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител присутствуют в более кислой форме. Фармацевтический состав также может быть признан стабильным, если после 3 месяцев хранения при 25°C менее приблизительно 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител присутствуют в более кислой форме. Фармацевтический состав также может быть признан стабильным, если после 28 дней хранения при 45°C менее приблизительно 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% антител могут быть обнаружены в более кислой форме.

[000125] Для оценки стабильности составов по настоящему изобретению можно использовать и другие способы, такие как, например, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) для определения термостабильности, контролируемое перемешивание для определения механической стабильности и поглощение при длине волны приблизительно 350 нм или приблизительно 405 нм для определения мутности растворов. Например, состав по настоящему изобретению может считаться стабильным, если после 6 или больше месяцев хранения при температуре от приблизительно 5°C до приблизительно 25°C изменение OD₄₀₅ состава составляет менее приблизительно 0,05 (например, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01 или меньше) относительно OD₄₀₅ состава в нулевой момент времени.

[000126] Для оценки стабильности также можно использовать измерение биологической активности или аффинности связывания антитела с его мишенью. Например, состав по настоящему изобретению может считаться стабильным, если после хранения при, например, 5°C, 25°C, 45°C и т. д. в течение определенной периода времени (например, от 1 до 36 месяцев) антитело к EBOV, содержащееся в составе, связывается с EBOV с аффинностью, которая составляет по меньшей мере 90%, 95% или больше от аффинности связывания антитела до указанного хранения. Аффинность связывания можно определить, например, посредством ELISA или

поверхностного плазмонного резонанса. Биологическую активность можно определить посредством анализа активности EBOV, такого как, например, приведение клетки, инфицированной EBOV, в контакт с составом, содержащим антитело к EBOV. Связывание антитела с такой клеткой можно измерить прямо, как, например, посредством FACS-анализа. Альтернативно активность антитела можно определить по снижению вирусной нагрузки *in vitro* или *in vivo* или по увеличению выживаемости млекопитающего, инфицированного EBOV.

[000127] Кроме того, для оценки стабильности можно использовать измерение относительной активности антитела в анализе антителозависимой клеточной цитотоксичности (анализе ADCC). Например, состав по настоящему изобретению может считаться стабильным, если после хранения при, например, -80°C , -30°C , -20°C , 5°C , 25°C , 40°C , 45°C и т. д. в течение определенного периода времени (например, от 1 до 36 месяцев) антитело к EBOV, содержащееся в составе, сохраняет 90%, 95% или больше относительной ADCC-активности по сравнению с антителом до хранения.

[000128] Аналогичным образом для оценки стабильности можно использовать измерение относительной активности антитела в анализе псевдовируснейтрализующей активности. Например, состав по настоящему изобретению может считаться стабильным, если после хранения при, например, -80°C , -30°C , -20°C , 5°C , 25°C , 40°C , 45°C и т. д. в течение определенного периода времени (например, от 1 до 36 месяцев) антитело к EBOV, содержащееся в составе, сохраняет 90%, 95% или больше относительной псевдовируснейтрализующей активности по сравнению с антителом до хранения.

[000129] Дополнительные способы оценки стабильности антитела в составе продемонстрированы в представленных ниже примерах.

[000130] Жидкие фармацевтические составы по настоящему изобретению в определенных вариантах осуществления могут характеризоваться уровнями вязкости от низких до умеренных. Термин «вязкость», используемый в данном документе, может обозначать «кинематическую вязкость» или «абсолютную вязкость». «Кинематическая вязкость» является мерой сопротивления потоку жидкости под воздействием силы тяжести. Если поместить две жидкости одинакового объема в одинаковые капиллярные вискозиметры и позволить им перетекать под действием

силы тяжести, вязкой жидкости потребуется больше времени, чем менее вязкой жидкости, чтобы переместиться по капилляру. Например, если одной жидкости требуется 200 секунд для того, чтобы завершить свое перетекание, а другой жидкости требуется 400 секунд, по шкале кинематической вязкости вторая жидкость в два раза более вязкая, чем первая. «Абсолютная вязкость», иногда называемая динамической или простой вязкостью, представляет собой произведение кинематической вязкости и плотности жидкости (абсолютная вязкость = кинематическая вязкость x плотность). Размерность кинематической вязкости равна L^2/T , где L – длина, а T – время. Как правило, кинематическую вязкость выражают в сантистоксах (сСт). Единицей кинематической вязкости в системе СИ является $\text{мм}^2/\text{с}$, что соответствует 1 сСт. Абсолютную вязкость выражают в сантипуазах (сП). Единицей абсолютной вязкости в системе СИ является миллипаскаль-секунда (мПа-с), где $1 \text{ сП} = 1 \text{ мПа-с}$.

[000131] В контексте данного документа низкая степень вязкости в отношении жидкого состава по настоящему изобретению будет характеризоваться абсолютной вязкостью, составляющей менее приблизительно 20 сантипуазов (сП). Например, раскрытый в данном документе жидкий состав будет считаться, как имеющий «низкую вязкость», если при измерении посредством стандартных методик измерения вязкости состав демонстрирует абсолютную вязкость, составляющую приблизительно 20 сП, приблизительно 19 сП, приблизительно 18 сП, приблизительно 15 сП, приблизительно 12 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 9 сП, приблизительно 8 сП или меньше. В контексте данного документа средняя степень вязкости в отношении жидкого состава по настоящему изобретению будет характеризоваться абсолютной вязкостью, составляющей от приблизительно 35 сП до приблизительно 20 сП. Например, раскрытый в данном документе жидкий состав будет считаться характеризующимся «средней вязкостью», если при измерении посредством стандартных методик измерения вязкости состав демонстрирует абсолютную вязкость, составляющую приблизительно 34 сП, приблизительно 33 сП, приблизительно 32 сП, приблизительно 31 сП, приблизительно 30 сП, приблизительно 29 сП, приблизительно 28 сП, приблизительно 27 сП, приблизительно 26 сП, приблизительно 25 сП, приблизительно 24 сП, приблизительно 23 сП, приблизительно 22 сП, приблизительно 21 сП, приблизительно 20 сП, приблизительно 19 сП, 18 сП, приблизительно 17 сП,

приблизительно 16 сП или приблизительно 15 сП. Представленные в данном документе составы могут характеризоваться низкой вязкостью, например вязкостью приблизительно 2 сП.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ СОСТАВЫ

[000132] Согласно одному аспекту настоящего изобретения фармацевтический состав является стабильным, в целом физиологически изотоническим жидким составом с низкой вязкостью, который содержит (i) человеческое антитело, которое специфически связывается с EBOV (например, H1H17203P, H1H17139P и/или H1H17161P), в концентрации не более $250 \text{ мг/мл} \pm 45 \text{ мг/мл}$; (ii) гистидиновую буферную систему, которая обеспечивает достаточную буферность при pH приблизительно $6,0 \pm 0,3$; (iii) органический соразтворитель, который защищает структурную целостность антитела; и (iv) стабилизатор, который представляет собой сахар.

[000133] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16.

[000134] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных

последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34.

[000135] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000136] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под

SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34.

[000137] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000138] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ

ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000139] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34; и третье антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000140] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH

составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16.

[000141] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34.

[000142] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000143] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b)

10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (с) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34.

[000144] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (с) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и (d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000145] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34; и второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000146] Согласно одному варианту осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав содержит: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$; где первое антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело представляет собой человеческое антитело IgG1, которое содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46. В одном варианте

осуществления первое антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16; второе антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34; и третье антитело к EBOV содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

[000147] Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтических составов, охватываемых настоящим изобретением, изложены в других разделах данного документа, включая представленные ниже демонстрационные примеры.

ЕМКОСТИ И СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

[000148] Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержаться в любой емкости, подходящей для хранения лекарственных препаратов и других терапевтических композиций. Например, фармацевтические составы могут содержаться в запаянной и простерилизованной пластиковой или стеклянной емкости определенного объема, такой как флакон, ампула, шприц, картридж или бутылка. Для хранения составов по настоящему изобретению можно использовать различные типы флаконов, включая, например, прозрачные и непрозрачные (например, из темного стекла) стеклянные или пластиковые флаконы. Аналогично для хранения или введения фармацевтических составов по настоящему изобретению можно использовать любой тип шприца.

[000149] Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержаться в шприцах «со стандартным содержанием вольфрама» или шприцах «с низким содержанием вольфрама». Специалистам в данной области техники будет понятно, что способ изготовления стеклянных шприцев обычно включает применение горячего вольфрамового стержня, который прокалывает стекло, за счет чего создается отверстие, через которое можно втягивать жидкости в шприц и выталкивать их из него. Данный способ приводит к отложению следовых количеств вольфрама на внутренней поверхности шприца. Для уменьшения количества вольфрама в шприце можно использовать последующую промывку и другие стадии обработки.

Используемое в данном документе выражение «со стандартным содержанием вольфрама» означает, что шприц содержит 500 частей на миллиард (ppb) или больше вольфрама. Выражение «с низким содержанием вольфрама» означает что шприц содержит менее 500 ppb вольфрама. Например, шприц с низким содержанием вольфрама, согласно настоящему изобретению может содержать менее приблизительно 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ppb вольфрама или меньше.

[000150] На резиновые поршни, используемые в шприцах, и резиновые пробки, используемые для закрытия отверстий флаконов, может быть нанесено покрытие для предотвращения контаминации лекарственного содержимого шприца или флакона или для сохранения их стабильности. Таким образом, фармацевтические составы по настоящему изобретению согласно определенным вариантами осуществления могут содержаться в шприце, который содержит поршень с покрытием, или во флаконе, закрытом резиновой пробкой с нанесенным покрытием. Например, поршень или пробка могут быть покрыты фторуглеродной пленкой. Примеры пробок или поршней с покрытием, подходящих для использования с флаконами и шприцами, содержащими фармацевтические составы по настоящему изобретению, упомянуты, например, в патентах США № 4997423, 5908686, 6286699, 6645635 и 7226554, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Конкретные иллюстративные резиновые пробки и поршни с покрытием, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, поставляются на рынок под торговой маркой «FluroTec®» от West Pharmaceutical Services, Inc. (Лайонвилл, Пенсильвания). FluroTec® является примером фторуглеродного покрытия, используемого для минимизации или предупреждения прилипания лекарственного препарата к резиновым поверхностям.

[000151] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтические составы могут содержаться в шприце с низким содержанием вольфрама, который содержит поршень с фторуглеродным покрытием.

[000152] Фармацевтические составы можно вводить пациенту парентеральными путями, такими как инъекция (например, подкожная, внутривенная, внутримышечная, внутривенная и т. д.) или чрескожное введение, трансмукозальное введение, интраназальное, легочное или пероральное введение. Для

подкожной доставки фармацевтических составов по настоящему изобретению можно использовать многие шприцы-ручки или автоинъекторы многоразового использования. Примеры включают без ограничения AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин-Лэйкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия). Примеры устройств для доставки в виде шприца-ручки или автоинъектора одноразового использования, используемых в подкожной доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают без ограничения шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинъектор SURECLICK™ (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния), PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Эббот-Парк, Иллинойс).

[000153] В данном документе также предусмотрено применение микроинфузора для доставки фармацевтических составов по настоящему изобретению. Используемый в данном документе термин «микроинфузор» означает устройство для подкожной доставки, разработанного для медленного введения больших объемов (например, до приблизительно 2,5 мл или больше) терапевтического состава в течение длительного периода времени (например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30 минут и больше). См., например, U.S. 6629949, US 6659982 и Meehan *et al.*, *J. Controlled Release* 46:107-116 (1996). Микроинфузоры особенно применимы для доставки больших доз терапевтических белков, содержащихся в высокой концентрации (например, приблизительно 100, 125, 150, 175, 200 мг/мл или больше), или вязких растворов.

[000154] В определенных вариантах осуществления стабильный жидкий фармацевтический состав по любому из предыдущих аспектов содержится в стерильном стеклянном флаконе и вводятся в виде в/в инфузии. Иллюстративные дозировки включают 30000 мг, 25000 мг, 20000 мг, 15000 мг, 13500 мг, 12500 мг,

10000 мг, 7500 мг, 5000 мг, 2500 мг, 1450 мг, 1000 мг, 725 мг, 600 мг, 500 мг, 250 мг, 200 мг, 150 мг, 100 мг, 75 мг, 50 мг или 25 мг.

[000155] В одном варианте осуществления емкость представляет собой флакон на 20 мл из прозрачного боросиликатного стекла типа 1. В определенных вариантах осуществления емкость представляет собой флакон объемом 2 мл, 5 мл или 10 мл из боросиликатного стекла типа 1 с пробкой из хлорбутила и покрытием FluroTec®.

[000156] В одном варианте осуществления жидкий фармацевтический состав по настоящему изобретению, содержащий приблизительно 25 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл или 150 мг/мл антитела к EBOV, вводят внутривенно, и он может содержаться в стеклянном флаконе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлен стеклянный флакон, содержащий стабильный жидкий состав, содержащий 50 мг/мл, 100 мг/мл или 150 мг/мл суммарного антитела к EBOV, 10 мМ гистидина, при этом показатель pH составляет приблизительно 6,0, 10% сахарозы и 0,1% полисорбата 80.

[000157] В некоторых вариантах осуществления каждое антитело вводят в количестве 50 мг/кг веса тела. В одном варианте осуществления совместно составляют два антитела так, чтобы конечный состав обеспечивал введение каждого антитела в количестве 50 мг/кг веса тела. Соответственно, конечная доза, подлежащая введению пациенту, составляет 100 мг/кг веса тела с двумя антителами в составе в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления совместно составленные антитела вводят внутривенно в течение периода времени, составляющего приблизительно 2 часа.

[000158] В некоторых вариантах осуществления совместно составляют три антитела так, чтобы конечный состав обеспечивал введение каждого антитела в количестве 50 мг/кг веса тела. Соответственно, конечная доза, подлежащая введению пациенту, составляет 150 мг/кг веса тела с тремя антителами в составе в соотношении 1:1:1. В одном варианте осуществления совместно составленные антитела вводят внутривенно в течение периода времени, составляющего приблизительно 2 часа.

[000159] В некоторых аспектах пациент с весом тела приблизительно 90 кг, получающий дозу 150 мг/кг, получит дозу приблизительно 13500 мг. В некоторых аспектах пациент с весом тела приблизительно 45 кг, получающий 150 мг/кг, получит

дозу приблизительно 6750 мг. В некоторых аспектах пациент может получать не более 30000 мг.

[000160] В определенных вариантах осуществления три антитела составляют в стеклянном флаконе. В определенных вариантах осуществления каждый флакон может содержать 725 мг суммарного антитела, т. е. три антитела в соотношении 1:1:1 в объеме 14,5 мл, что дает конечную концентрацию антител 50 мг/мл. Его содержимое можно вводить внутривенно пациенту в течение двух часов.

[000161] В определенных вариантах осуществления три антитела составляют в стеклянном флаконе. В определенных вариантах осуществления каждый флакон может содержать 1450 мг суммарного антитела, т. е. три антитела в соотношении 1:1:1 в объеме 14,5 мл, что дает конечную концентрацию антител 100 мг/мл. Его содержимое можно вводить внутривенно пациенту в течение двух часов.

[000162] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлен автоинъектор, содержащий любой из описанных в данном документе жидких составов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлен автоинъектор, содержащий стабильный жидкий состав, который содержит приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 175 мг/мл суммарного антитела к EBOV, приблизительно 10 мМ гистидина, при этом показатель pH составляет приблизительно 6,0, приблизительно 10% сахарозы и приблизительно 0,1% полисорбата 80.

[000163] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлен автоинъектор, содержащий любой из описанных в данном документе жидких составов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлен автоинъектор, содержащий стабильный жидкий состав, который содержит 50 мг/мл или 100 мг/мл суммарного антитела к EBOV, 10 мМ гистидина, при этом показатель pH составляет приблизительно 6,0, 10% сахарозы и 0,1% полисорбата 80.

[000164] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения представлен предварительно заполненный шприц, содержащий любой из описанных в данном документе жидких составов. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения представлен предварительно заполненный шприц, содержащий стабильный жидкий состав, который содержит приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 175 мг/мл антитела к EBOV, приблизительно 10 мМ гистидина, при этом показатель pH составляет приблизительно 6,0, приблизительно 10% сахарозы и приблизительно 0,1% полисорбата 80. В определенных вариантах осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл или 2,25 мл, оснащенный тонкостенной иглой 27-го калибра, резиновым поршнем с фторуглеродным покрытием и резиновым защитным колпачком иглы.

[000165] В одном варианте осуществления жидкий фармацевтический состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела к EBOV, вводят в объеме примерно не более 2 мл, содержащемся в предварительно заполненном шприце. В определенных вариантах осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл или 2,25 мл, оснащенный тонкостенной иглой 27-го калибра, резиновым поршнем с фторуглеродным покрытием и резиновым защитным колпачком иглы. В одном варианте осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц OMPi объемом 1 мл, оснащенный иглой 27-го калибра, резиновым защитным колпачком иглы FM27 и резиновым поршнем 4023/50 с покрытием FLUROTEC®.

[000166] В одном варианте осуществления жидкий фармацевтический состав, содержащий приблизительно 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела к EBOV, вводят в объеме примерно не более 2 мл, содержащемся в предварительно заполненном шприце. В одном варианте осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц объемом 1 мл или 2,25 мл, оснащенный тонкостенной иглой 27-го калибра, резиновым поршнем с фторуглеродным покрытием и резиновым защитным колпачком иглы. В одном варианте осуществления шприц представляет собой длинный стеклянный шприц OMPi объемом 1 мл, оснащенный иглой 27-го калибра, резиновым защитным колпачком иглы FM27 и резиновым поршнем 4023/50 с покрытием FLUROTEC®.

Совместимость

[000167] В одном варианте осуществления стабильный состав представляет

собой жидкий раствор, содержащий 50 мг/мл суммарного антитела к EBOV (например, 16,7 мг/мл каждого из H1N17203P, H1N17139P и/или H1N17161P или приблизительно 25 мг/мл каждого из любых двух из H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P) для в/в введения. В некоторых аспектах раствор с добавками для в/в введения характеризуется совместимостью (в том числе стабильностью при использовании) при контакте с разбавителями и материалами, используемыми в системе для введения доз (пакеты для в/в инфузий, наборы и фильтры), в том числе с 0,9% хлоридом натрия, 5% раствором декстрозы или раствором Рингера с лактатом, PVC (поливинилхлоридом) и полиэтиленом.

[000168] Иллюстративные дозировки включают 10 мг/кг, 30 мг/кг, 50 мг/кг и 150 мг/кг. Стабильность при применении состава с антителами к EBOV в ходе в/в доставки способствует введению клинических доз. Пакеты для в/в инфузий из PVC с 0,9% хлорида натрия, содержащие разведенные антитела, в некоторых вариантах осуществления можно сначала выдерживать в течение 24 часов при 5°C, а затем инкубировать в течение по меньшей мере 8 часов при 25°C. После такой инкубации каждую из инфузионных систем можно соединять с пакетами для в/в инфузий, заполнять разведенным DP и выдерживать в течение 1 часа при окружающей комнатной температуре. Затем разведенные растворы DP можно прокачивать через соответствующие инфузионные системы со скоростью 25 мл/ч и 500 мл/ч. Данные инфузионные системы содержат основные материалы (PVC с DEHP, PVC с TOTM и полиэтиленом), которые входят в состав инфузионных систем, используемых для в/в доставки комбинации антител в вариантах клинического применения. Инфузионные системы могут содержать встроенный полиэфирсульфоновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

[000169] В некоторых аспектах состав с 50 мг/мл антитела к EBOV, содержащий по меньшей мере одно антитело к EBOV, разведенное в 0,9% хлорида натрия для инъекций до концентраций 2,2 мг/мл или 23,7 мг/мл, является физически и химически стабильным при испытании в данных условиях в пределах предложенных диапазонов доз и условий введения. Состав, содержащий антитело к EBOV, в некоторых аспектах может не проявлять значимых изменений характеристик качества после разведения в пакетах для в/в инфузий, хранения в пакетах для в/в инфузий в течение 24 часов при 2–8°C и по меньшей мере 8 часов при 25°C, при выдерживании в

инфузионной системе в течение одного часа или при доставке со скоростью подачи от 25 мл/час до 500 мл/час.

[000170] В некоторых аспектах обеспечивается дополнительная гибкость применения различных разбавителей для приготовления дозы состава, содержащего совместно составленные антитела, и для компенсации резкого роста температуры (выше 25°C), который может возникать при в/в введении. При разведении антител к EBOV с использованием 0,9% раствора хлорида натрия, 5% раствора декстрозы или раствора Рингера с лактатом при 40°C состав продолжал проявлять стабильность. Пакеты для в/в инфузий, содержащие разведенные антитела, можно сначала выдержать в течение 24 часов при 5°C; затем инкубировать в течение по меньшей мере 6 часов при 40°C. После инкубации каждый из инфузионных наборов можно соединять с пакетами для в/в инфузий, заполнять разведенными антителами и выдерживать в течение 1 часа при окружающей комнатной температуре. Затем разведенные растворы антител затем можно прокачивать через соответствующие инфузионные системы.

[000171] В некоторых аспектах состав с 50 мг/мл антитела к EBOV, содержащий по меньшей мере одно антитело к EBOV, разведенное в 0,9% растворе хлорида натрия для инъекций, 5% растворе декстрозы или растворе Рингера с лактатом до концентрации 1,6 мг/мл или 27,9 мг/мл, может быть физически и химически стабильным при испытании в условиях в пределах предложенных диапазонов доз и условиях введения. Состав, содержащий антитело к EBOV, в некоторых аспектах может не проявлять значимых изменений характеристик качества после разведения в пакетах для в/в инфузий, хранения в пакетах для в/в инфузий в течение 24 часов при 2–8°C и по меньшей мере 6 часов при 40°C, при выдерживании в инфузионной системе в течение одного часа.

[000172] Характеристики совместимости в отношении в/в введения (в том числе стабильность в процессе применения) стабильных жидких фармацевтических составов подтверждают следующие выводы, касающиеся приготовления дозы и в/в введения (50 мг/мл):

- 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, 5% раствор декстрозы для инъекций и пакеты для в/в введения с раствором Рингера с

лактатом, изготовленные из PVC, совместимы с составом для в/в инфузий, содержащим по меньшей мере одно антитело к EBOV;

- состав, содержащий антитела к EBOV, можно разводить до концентраций антител от 2,2 мг/мл до 23,7 мг/мл в пакетах из PVC для в/в инфузий, содержащих разбавитель для в/в введения, состоящий из 0,9% хлорида натрия, 5% декстрозы или раствора Рингера с лактатом для в/в введения;
- разведенные совместно составленные антитела, приготовленные с 0,9% хлорида натрия для инъекций, можно хранить при комнатной температуре не выше 25°C в течение по меньшей мере приблизительно 8 часов от времени приготовления до завершения инфузии или при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере приблизительно 24 часов от времени приготовления до завершения инфузии;
- разведенные совместно составленные антитела, приготовленные с 5% декстрозы или раствора Рингера с лактатом, можно хранить при комнатной температуре не выше 25°C в течение по меньшей мере приблизительно 4 часов от времени приготовления до завершения инфузии или при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере приблизительно 24 часов от времени приготовления до завершения инфузии;
- разведенные совместно составленные антитела (от 2,2 мг/мл до 23,7 мг/мл), приготовленные с 0,9% хлоридом натрия, 5% декстрозой или раствором Рингера с лактатом, являются стабильными в течение 6 часов при 40°C;
- разведенные совместно составленные антитела можно вводить посредством инфузионной системы, изготовленной либо из PVC, содержащего DEHP, PVC, содержащего TOTM, либо PVC, покрытого слоем полиэтилена;
- разведенные совместно составленные антитела совместимы со встроенным полиэфирсульфоновым фильтром с диаметром пор

0,2 мкм.

ВАРИАНТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

[000173] Фармацевтические составы по настоящему изобретению применимы, в частности, для лечения, предупреждения или облегчения тяжести EBOV или любого связанного с ней симптома.

ПРИМЕРЫ

[000174] Следующие примеры представлены с тем, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как осуществлять и применять способы и композиции, раскрываемые в данном документе, и они не предполагают ограничение объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности по отношению к используемым числам (например, количеству, температуре и т. п.), однако необходимо учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, то части представляют собой части в молях, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Пример 1. Разработка состава, содержащего антитела к EBOV

[000175] Цели по разработке состава заключались в том, чтобы разработать состав со следующими характеристиками:

- жидкий состав, который стабилен при воздействии стресса, например, циклов изменения температуры, экстремальных температур, перемешивания при транспортировке и т. д., условий, которым может подвергаться терапевтическое средство при транспортировке от производственного предприятия в отдаленные местные клиники, где произошла вспышка лихорадки Эбола и/или имеются пациенты с лихорадкой Эбола;
- жидкий состав с концентрацией антитела к EBOV, достаточной обеспечения доставки дозы от 25 мг до 30000 мг, например,

приблизительно 7500 мг, приблизительно 5000 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 1500 мг, 1000 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 25 мг посредством внутривенной инфузии;

- практически изоосмолярный состав, который стабилен при разведении стандартными разбавителями, например, 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, или 5% раствором декстрозы для инъекций, или раствором Рингера с лактатом для внутривенной инфузии;
- состав, который совместим с флаконом из прозрачного стекла типа 1 и стандартной инъекционной пробкой в качестве упаковки и остается стабильным в ней; и
- стерильный раствор лекарственного препарата (DP), который обеспечивает долговременную стабильность;
 - состав, который обеспечивает сведение к минимуму содержания высокомолекулярных (HMW) форм антител, образующихся при обращении и под воздействием тепловых стрессов;
 - состав, в котором сведены к минимуму изменения в относительном распределении заряженных молекул антител при воздействии теплового стресса; и
 - состав, сохраняющий биологическую активность при транспортировке в неблагоприятных условиях и при воздействии теплового стресса в экстремальных условиях.

[000176] В ходе разработки состава использовали три основных стресс-условия для белка (представленных экстремальными условиями обращения, которым лекарственный продукт, содержащий антитело, может подвергаться в ходе

обращения, производства, транспортировки, хранения и маркировки) для разработки и оптимизации составов, содержащих антитела, и для оценки воздействия потенциальных, возникающих в реальности стрессов на стабильность лекарственного препарата, используемого в отдаленных областях мира. Такие стресс-условия включали следующие:

- перемешивание (встряхивание) белкового раствора при комнатной температуре. Встряхивание в стеклянных флаконах превышает перемешивание, которое происходит в ходе обработки белка и его производства.
- Инкубация раствора белка при повышенной температуре (37°C, 40°C или 45°C) по сравнению с предлагаемыми условиями хранения DP (от 2°C до 8°C).
- Воздействие на белок многократными циклами замораживания/оттаивания. Поскольку белок будет подвергаться воздействию по меньшей мере одного цикла замораживания/оттаивания при производстве DP, осуществляют имитацию нескольких циклов замораживания/оттаивания и превышают фактический стресс, которому, как предполагают, будет подвергаться белок.

[000177] В работе по разработке исходного состава преследовали несколько основных целей:

1. Выбор буфера и показателя pH для каждого из трех антител к EBOV: выбор буфера и показателя pH может оказывать существенное влияние на стабильность белков, поэтому выбор оптимальных видов буфера и показателя pH является важным процессом. В данных разделах представлены результаты исследования, демонстрирующие обоснование выбора оптимального буфера и показателя pH для каждого антитела.

2. Выбор поверхностно-активного вещества или органического соразтворителя для каждого из трех антител к EBOV: поверхностно-активное вещество или органический соразтворитель, такой как полисорбат, обычно необходим для предотвращения осаждения или агрегации белков при перемешивании. Растворимый белок может подвергаться перемешиванию при

обработке, фильтрации, смешивании, производстве, транспортировке и введении. Лекарственная субстанция, представляющая собой антитело в простом забуференном растворе, может визуалью помутнеть при избыточном перемешивании. Таким образом, было установлено, что стабилизация каждого из белков до обработки и перемешивания была важной.

3. Идентификация/выбор стабилизирующих/тонирующих вспомогательных веществ: добавление сахаров, солей и аминокислот исследовали на предмет их способности повышать стабильность каждого из трех антител к тепловому стрессу и увеличивать срок годности лекарственного препарата (DP). В данном документе представлены обоснование включения данных тепловых стабилизаторов, а также результаты исследования по определению оптимальных концентраций в конечном составе.

4. Выбор концентрации антител: исследовали влияние концентрации антител на стабильность лекарственного препарата с выбранными вспомогательными веществами.

5. Совместное составление трех антител к EBOV: три антитела к EBOV совместно составляли в жидкий состав в двух концентрациях и для данной комбинации выбирали буфер и показатель pH, выбирали поверхностно-активное вещество или органический соразтворитель, тестировали дополнительные вспомогательные вещества и выбирали стабилизаторы.

[000178] Действия по разработке исходного состава осуществляли с применением 100 мг/мл каждого антитела к EBOV, составленного по отдельности, и они включали скрининг органических соразтворителей, тепловых стабилизаторов и буферов в жидких составах каждого из антител к EBOV для выявления вспомогательных веществ, которые совместимы с белком и повышают его стабильность, сохраняя при этом практически физиологическую осмоляльность и низкую вязкость растворов для внутривенных и подкожных инъекций. Также оценивали буферные условия для определения оптимального показателя pH для максимальной стабильности белка (описано в примере 6 в данном документе).

[000179] Результаты такой работы по разработке исходного состава были использованы для разработки исходного состава, подходящего для клинических

исследований.

[000180] Благодаря данным, полученным в ходе разработки исходного состава, действия по разработке состава на поздней стадии включали совместное составление трех антител в двух концентрациях, подтверждение показателя рН, концентрации поверхностно-активного вещества и стабилизаторов для определения вспомогательных веществ, повышающих стабильность белка как при низких, так и при высоких концентрациях белка и при воздействии стресс-условий, таких как высокие температуры и перемешивание (описано в примерах 4–9).

[000181] На протяжении всей разработки составов их оценивали в отношении стабильности в стресс-условиях и стабильности при хранении. Способы, используемые для оценки стабильности в исследованиях по разработке составов, описаны в примере 3 данного документа. В примерах 4–9 описана стабильность составов при хранении и в стресс-условиях.

[000182] Результаты, полученные в ходе данных исследований, использовали для разработки стабильных жидких составов, подходящих для клинического применения для внутривенного (в/в) введения. Такие составы демонстрировали стабильность при воздействии теплового стресса или стресса, обусловленного перемешиванием.

[000183] Другие свойства составов будут очевидны из приведенного в данном документе описания.

Антитела к EBOV

[000184] Антитела к EBOV описаны в патентном документе US 2016/0215040, включенном в данный документ во всей своей полноте. Иллюстративные антитела, используемые в представленных ниже примерах, являются полностью человеческими антителами к EBOV: H1H17203P (REGN3470; содержащие аминокислотную последовательность HCVR под SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность LCVR под SEQ ID NO: 10), H1H17139P (REGN3471; содержащие аминокислотную последовательность HCVR под SEQ ID NO: 20 и аминокислотную последовательность LCVR под SEQ ID NO: 28) и H1H17161P (REGN3479; содержащие аминокислотную последовательность HCVR под SEQ ID NO: 38 и аминокислотную последовательность LCVR под SEQ ID NO: 46), которые содержат

последовательности, подробно описанные ниже.

Пример 2. Иллюстративные составы

[000185] В определенных вариантах осуществления антитела к EBOV составляли по отдельности или совместно составляли в форме водного буферного состава, содержащего: (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы, (b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. В определенных вариантах осуществления антитела к EBOV составляли по отдельности или совместно составляли в виде водного буферного состава, содержащего: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. При совместном составлении антитела к EBOV присутствовали в соотношении 1:1:1.

[000186] В определенных вариантах осуществления антитела к EBOV составляли по отдельности или совместно составляли в виде водного буферного состава, содержащего: (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы, (b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. В определенных вариантах осуществления антитела к EBOV составляли по отдельности или совместно составляли в виде водного буферного состава, содержащего: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$. При совместном составлении антитела к EBOV присутствовали в соотношении 1:1:1.

[000187] К числу иллюстративных составов относятся следующие:

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d)

50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл антитела к EBOV H1N17203P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл антитела к EBOV H1N17139P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл антитела к EBOV H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела к EBOV H1N17203P и H1N17139P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела к EBOV H1N17203P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела к EBOV H1N17139P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового

буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 10 \text{ мг/мл}$ антитела к EBOV H1N17203P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ антитела к EBOV H1N17139P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ антитела к EBOV H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV H1N17203P и H1N17139P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV H1N17203P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV H1N17139P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.
- Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий: (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела к EBOV H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

Пример 3. Способы, используемые для оценки стабильности состава

[000188] Для оценки стабильности состава использовали следующие анализы:

- Цвет и внешний вид при визуальном контроле.
- Показатель pH.
- Мутность, измеряемая по увеличению OD при 405 нм или посредством нефелометрии.
- Анализ твердых частиц, выполняемый посредством визуализации микроциркуляции (MFI) (результаты приводят как количество полученных частиц) и счетно-фотометрическим методом (НИАС).
- Концентрация белка посредством обращенно-фазовой сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-UPLC).
- Чистота посредством метода эксклюзионной сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (SE-UPLC) или PAGE с додецилсульфатом натрия в виде капиллярного электрофореза на микрочипе в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях (MCE-SDS).
- Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством катионообменной хроматографии-сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (CEX-UPLC) или капиллярного изоэлектрического

фокусирования под визуальным контролем (iCIEF).

- Оценка активности посредством биологического анализа: относительную активность каждого образца определяли с использованием биологического анализа и рассчитывали как: $(IC_{50} \text{ референтного образца} / IC_{50} \text{ образца}) * 100\%$. Измеренная активность образцов для исследования стабильности при хранении должна находиться в пределах от 50% до 150% от измеренной активности референтного стандарта.

[000189] Физическая стабильность состава относится к таким свойствам, как цвет, внешний вид, показатель pH, мутность и концентрация белка. Присутствие видимых частиц в растворе можно обнаружить при визуальном контроле. Раствор проходит визуальный контроль, если он прозрачный или слегка опалесцирующий, практически не содержит видимых частиц и имеет цвет от бесцветного до бледно-желтого. Кроме того, для обнаружения твердых частиц в растворе также можно использовать мутность, измеряемую по OD при 405 нм. Увеличение OD при 405 нм может указывать на присутствие твердых частиц, усиление опалесценции или изменение цвета испытуемых образцов. MFI использовали для измерения невидимых не вооруженным глазом частиц размером ≥ 2 мкм. Концентрацию белка, представляющего собой антитело к EBOV, измеряли посредством RP-UPLC-анализа и приводили в виде процента извлеченного белка по отношению к исходному материалу. В RP-UPLC-анализе антитело к EBOV элюируется из RP-колонки в виде одного пика. Концентрацию белка определяли по общей площади пика антитела путем сравнения ее с калибровочной кривой, полученной с использованием стандартов антител. Процент извлечения рассчитывали на основе измеренной концентрации белка по отношению к исходной концентрации белка.

[000190] Химическая стабильность относится к образованию ковалентно модифицированных форм (например, ковалентных агрегатов, продуктов расщепления или вариантных форм, отличающихся по заряду) и нековалентно модифицированных форм (например, нековалентных агрегатов) белка. Продукты деградации с более высокой и более низкой молекулярной массой можно отделить от нативного антитела посредством методов SE-UPLC и MCE-SDS. Процентную долю деградировавших антител к EBOV в методах SE-UPLC и MCE-SDS рассчитывали по соотношению

площади всех ненативных пиков и общей площади всех пиков антител к EBOV. Формы, отличающиеся по заряду, антител к EBOV разделяли посредством CEX-UPLC и iCIEF. В методе CEX-UPLC пики с более ранним временем удержания, чем у главного пика, обозначали как «кислотные» пики; пики с более поздним временем удержания, чем у главного пика, обозначали как «основные» пики. В методе iCIEF пики, сфокусированные до pI ниже, чем у главного пика, обозначали как «кислые» пики, тогда как пики, сфокусированные до pI выше, чем у главного пика, обозначали как «основные» пики.

Пример 4. Исследования стабильности водных составов, содержащих антитела к EBOV

[000191] Все исследования, описанные в данном разделе в данном примере, относятся к научным исследованиям стабильности, выполненным с лекарственным препаратом (DP) H1H17203P, DP H1H17139P и DP H1H17161P. Каждый DP составляли и расфасовывали по отдельности для получения данных долгосрочного исследования стабильности, в условиях ускоренного старения и стабильности в стресс-условиях. Партии лекарственной субстанции (DS), использованные для данных исследований, были репрезентативными для DS, изготовленной для клинического применения.

Разработка состава

[000192] Антитела H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P составляли для доставки путем внутривенной (в/в) инъекции для первого исследования применения препарата у людей. Стабильность составленных и расфасованных по отдельности лекарственных препаратов H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P оценивали в составе для клинического применения; результаты определения аналитических характеристик указывали на то, что данный состав обеспечивал надлежащую стабильность антителам H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P во всех условиях исследования. Состав с антителами H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P содержал 10 мМ гистидина, при этом показатель pH составляет 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы.

Исследование стабильности

[000193] Все исследования FDS (составленной лекарственной субстанции) и DP

(лекарственного препарата), описанные в данном разделе, относятся к научным исследованиям стабильности, выполненным с составленными и расфасованными по отдельности антителами H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P, изготовленными для применения в ходе разработки. Ниже рассмотрены официальные исследования стабильности антител H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P, изготовленных для клинического применения.

[000194] Были начаты исследования стабильности для определения стабильности при хранении, в условиях ускоренного старения и в стресс-условиях составленных и расфасованных по отдельности исследовательских партий DP H1N17203P в концентрации 50 мг/мл, DP H1N17139P в концентрации 50 мг/мл и DP H1N17161P в концентрации 50 мг/мл. Партии DS, использованные для данных исследований, были репрезентативными для DS, изготовленными для клинического применения. DP инкубировали при нескольких условиях повышенной температуры по сравнению с условиями температур хранения. Такие условия ускоренного старения были выбраны для имитации условий, которым DP нельзя подвергать в ходе производства и обращения, а также для выяснения путей деградации DP H1N17203P, DP H1N17139P и DP H1N17161P. Общие сведения об условиях исследования стабильности при хранении, ускоренного старения и стресс-условиях для DP H1N17203P, DP H1N17139P и DP H1N17161P представлены в таблице 1, а планы анализа представлены в таблице 2.

Таблица 1. Результаты научных исследований стабильности DP H1N17203P, DP H1N17139P и DP H1N17161P

Стабильность при хранении		Емкость/средство для укупоривания
Температура хранения	Длительность хранения (месяцы)	
5°C	0, 1, 3, 6, 9, 12	Боросиликатное стекло типа 1 с пробкой из бутилкаучука 4432/50, покрытой FluroTec®
Стабильность в условиях ускоренного старения		
Условие инкубации	Длительность инкубации	
25°C	0, 0,5, 1 и 3 месяца	
45°C	0, 7, 14 и 28 дней	
Стабильность в стресс-условиях		
Стресс-условие	Продолжительность воздействия стресс-условия	
Перемешивание (встряхивание)	0, 60 и 120 минут	

Стабильность при хранении		Емкость/средство для укупоривания
Замораживание/оттаивание ^a	0, 4 и 8 циклов	

^aЗамораживание при -80°C и оттаивание при комнатной температуре.

Таблица 2. Научные исследования стабильности, план анализа для DP Н1Н17203Р, DP Н1Н17139Р и DP Н1Н17161Р

Анализ	Образцы для анализа
Цвет и внешний вид	Все образцы
Показатель pH	Все образцы
Мутность (увеличение OD при 405 нм)	Все образцы
% белка, извлеченного посредством RP-UPLC	Все образцы
% чистоты согласно MCE-SDS в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях	t = 0, 6, 12, 24 и 36 месяцев при 5°C; 3 месяца при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание
% чистоты согласно SE-UPLC	Все образцы
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC	Все образцы
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством iCIEF	t = 0, 6, 12 при 5°C; 3 месяца при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание
Анализ твердых частиц посредством MFI	t = 0, 6, 12, 24 и 36 месяцев при 5°C; 3 месяца при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание

Исследование стабильности DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл

Исследование стабильности при хранении DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл

[000195] Данные исследования стабильности за три месяца показаны для DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл. DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл был физически и химически стабильным при хранении при 5°C в течение 3 месяцев (таблица 3). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств.

Исследование стабильности в условиях ускоренного старения DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл

[000196] Результаты анализа DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл после

инкубации в условиях ускоренного старения представлены в таблице 6. После инкубации DP Н1Н17203Р в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм (SE-UPLC) на 2,1% и 1,6% и увеличение процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 15,1% и 13,5%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. После инкубации DP Н1Н17203Р в течение 3 месяцев при 25°C наблюдали увеличение количества как HMW-, так и LMW-форм (SE-UPLC) на 0,3% и увеличение процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 2,9% и 3,0%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения свидетельствовали о том, что увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм и образование кислотных вариантов, отличающихся по заряду, были основными путями деградации для DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл.

Исследование стабильности в стресс-условиях DP Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл

[000197] Результаты исследований стабильности в стресс-условиях представлены в таблице 9. DP Н1Н17203Р был физически и химически стабильным при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут. Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. DP Н1Н17203Р был физически и химически стабильным после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -80°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств.

Исследование стабильности DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл

Исследование стабильности при хранении DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл

[000198] Данные исследования стабильности за три месяца показаны для DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл. DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл был физически и химически стабильным при хранении при 5°C в течение 3 месяцев (таблица 4). Существенных изменений в физической или химической стабильности не

обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл сохранял активность в течение трехмесячного оценочного интервала, что определяли посредством биологической оценки активности.

Исследование стабильности в условиях ускоренного старения DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл

[000199] Результаты анализа DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл после инкубации в условиях ускоренного старения представлены в таблице 7. После инкубации DP Н1Н17139Р в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм (SE-UPLC) на 0,8% и 1,8% и увеличение процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 13,8% и 12,9%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. После инкубации DP Н1Н17139Р в течение 3 месяцев при 25°C наблюдали увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм (SE-UPLC) на 0,4% и 0,5% и увеличения процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 2,6% и 3,1%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. Н1Н17139Р сохраняло активность, что определяли посредством биологической оценки активности, после инкубации в каждом из условий ускоренного старения. Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения свидетельствовали о том, что увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм и образование кислотных вариантов, отличающихся по заряду, были основными путями деградации для DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл.

Исследование стабильности в стресс-условиях DP Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл

[000200] Результаты исследований стабильности в стресс-условиях представлены в таблице 10. DP Н1Н17139Р был физически и химически стабильным при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут. Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. DP Н1Н17139Р был физически и химически стабильным после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -80°C и оттаивания при комнатной

температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств.

Исследование стабильности DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл

Исследование стабильности при хранении DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл

[000201] Данные исследований стабильности за три месяца показаны для DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл. DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл был физически и химически стабильным при хранении при 5°C в течение 3 месяцев (таблица 5). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл сохранял активность в течение трехмесячного оценочного интервала, что определяли посредством биологической оценки активности.

Исследование стабильности в условиях ускоренного старения DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл

[000202] Результаты анализа DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл после инкубации в условиях ускоренного старения представлены в таблице 8. После инкубации DP Н1Н17161Р в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм (SE-UPLC) на 1,0% и 1,8% и увеличение процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 15,6% и 13,2%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. После инкубации DP Н1Н17161Р в течение 3 месяцев при 25°C наблюдали увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм (SE-UPLC) на 0,7% и 0,5% и увеличения процентной доли молекул кислотного варианта, отличающегося по заряду, на 4,2% и 3,4%, что определено посредством CEX-UPLC и iCIEF соответственно. Н1Н17161Р сохраняло активность, что определяли посредством биологической оценки активности, после инкубации в каждом из условий ускоренного старения. Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения свидетельствовали о том, что увеличение относительного количества HMW- и LMW-форм и образование кислотных вариантов, отличающихся по заряду, были основными путями деградации для DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл.

Исследование стабильности в стресс-условиях DP Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл

[000203] Результаты исследований стабильности в стресс-условиях представлены в таблице 11. DP Н1Н17161Р был физически и химически стабильным при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут. Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. DP Н1Н17161Р был физически и химически стабильным после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -80°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств.

Выводы по результатам исследования стабильности DP Н1Н17203Р, DP Н1Н17139Р и DP Н1Н17161Р

[000204] По результатам, полученным в исследованиях стабильности DP при хранении, в условиях ускоренного старения и в стресс-условиях, сделали заключение о том, что составы, содержащие DP Н1Н17203Р, DP Н1Н17139Р и DP Н1Н17161Р, способны выдерживать ограниченные воздействия комнатной температуры без ущерба для физической или химической стабильности. Кроме того, результаты исследований составов, содержащих Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р, указывали на то, что DP Н1Н17203Р, DP Н1Н17139Р и DP Н1Н17161Р стабильны при хранении при 5°C в течение по меньшей мере 3 месяцев. DP Н1Н17203Р, DP Н1Н17139Р, и DP Н1Н17161Р следует хранить при температуре от 2°C до 8°C , а воздействие температур, превышающих 8°C , следует ограничивать.

Таблица 3. Исследование стабильности лекарственного препарата, содержащего Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл, при хранении при 5°C

Номер исследования стабильности	Н1Н17203-SS004
Номер партии исходного DS	9018800002
Номер партии состава	L15-0397
Состав	Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0
Объем наполнения	0,4 мл

Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель pH		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. Н1Н17203Р, извлеченного посредством RP-UPLC		100	101	102	109	100	99
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	NA	NR	NA
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	99,6	NR	NR	NA	NR	NA
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9
	% нативных	98,3	98,5	98,4	98,2	97,9	97,7
	% LMW	1,2	0,9	0,9	1,0	1,3	1,5
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC	% кислотных	42,2	42,2	41,2	41,5	41,8	41,9
	% главного пика	46,5	46,9	47,9	48,3	48,1	47,9
	% основных	11,3	10,9	10,9	10,2	10,1	10,2
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством iCIEF	% кислотных	57,1	NR	NR	NA	NR	NA
	% главного пика	40,5	NR	NR	NA	NR	NA
	% основных	2,4	NR	NR	NA	NR	NA
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	25573	NR	NR	9370	NR	1212
	≥ 10 мкм	1267	NR	NR	436	NR	24
	≥ 25 мкм	150	NR	NR	28	NR	3

Таблица 4. Исследование стабильности лекарственного препарата, содержащего Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл, при хранении при 5°C

Номер исследования стабильности		H1H17139 -SS004					
Номер партии исходного DS		9019300002					
Номер партии состава		L15-0396					
Состав		H1H17139P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель pH		6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. H1H17139P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	103	94	101	100
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	NA	NR	NA
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,7	NR	NR	NA	NR	NA
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9
	% нативных	98,4	98,4	98,3	98,2	97,8	97,5
	% LMW	1,1	1,0	1,0	1,1	1,4	1,6
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC	% кислотных	42,9	42,8	42,8	43,6	42,9	43,5
	% главного пика	53,2	53,2	52,9	52,1	52,8	51,6
	% основных	4,0	4,0	4,3	4,3	4,4	4,9
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством	% кислотных	49,4	NR	NR	NA	NR	NA

Номер исследования стабильности		Н1Н17139 -SS004					
Номер партии исходного DS		9019300002					
Номер партии состава		L15-0396					
Состав		Н1Н17139P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
iCIEF	% главного пика	46,8	NR	NR	NA	NR	NA
	% основных	3,2	NR	NR	NA	NR	NA
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	7332	NR	NR	654	NR	1153
	≥ 10 мкм	37	NR	NR	15	NR	24
	≥ 25 мкм	3	NR	NR	3	NR	3

Таблица 5. Исследование стабильности лекарственного препарата, содержащего Н1Н17161P в концентрации 50 мг/мл, при хранении при 5°C

Номер исследования стабильности		Н1Н17161-SS004					
Номер партии исходного DS		9019800002					
Номер партии состава		L15-0400					
Состав		Н1Н17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель рН		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1

Номер исследования стабильности		H1H17161-SS004					
Номер партии исходного DS		9019800002					
Номер партии состава		L15-0400					
Состав		H1H17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
% сумм. H1H17161P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	99	106	106	104	106
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	NA	NR	NA
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,4	NR	NR	NA	NR	NA
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	1,1	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
	% нативных	97,4	97,3	97,2	97,1	96,6	96,2
	% LMW	1,5	1,5	1,4	1,4	1,8	2,0
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC	% кислотных	60,5	60,3	59,8	59,2	61,0	59,8
	% главного пика	35,7	35,7	35,1	36,4	35,6	34,8
	% основных	3,9	4,0	5,1	4,4	3,5	5,4
Анализ вариантов, отличающихся по заряду,	% кислотных	54,1	NR	NR	NA	NR	NA

Номер исследования стабильности		H1H17161-SS004					
Номер партии исходного DS		9019800002					
Номер партии состава		L15-0400					
Состав		H1H17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Длительность хранения (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
посредством iCIEF	% главного пика	42,7	NR	NR	NA	NR	NA
	% основных	3,2	NR	NR	NA	NR	NA
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	7526	NR	NR	1274	NR	3066
	≥ 10 мкм	39	NR	NR	99	NR	148
	≥ 25 мкм	7	NR	NR	8	NR	22

Таблица 6. Исследование стабильности лекарственного препарата H1H17203P в концентрации 50 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Номер исследования стабильности		H1H17203-SS004						
Номер партии исходного DS		9018800002						
Номер партии состава		L15-0397						
Состав		H1H17203P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
		0	0,5	1	3	7	14	28
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	

Номер исследования стабильности		H1H17203-SS004						
Номер партии исходного DS		9018800002						
Номер партии состава		L15-0397						
Состав		H1H17203P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
		0	0,5	1	3	7	14	28
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
Показатель pH		6,1	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. H1H17203P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	101	102	99	99	101
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	100	NR	NR	98,2
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	99,6	NR	NR	99,1	NR	NR	98,4
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	0,6	0,7	0,8	0,9	1,4	1,8	2,7
	% нативных	98,3	98,3	98,1	97,6	97,1	96,2	94,4
	% LMW	1,2	1,0	1,1	1,5	1,5	2,0	2,8
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEH-UPLC	% кислотных	42,2	42,3	43,0	45,1	46,2	50,3	57,3
	% главного пика	46,5	47,2	47,0	45,9	43,7	40,3	33,4
	% основных	11,3	10,5	10,0	9,0	10,1	9,4	9,3
Анализ вариантов,	% кислотных	57,1	NR	NR	60,1	NR	NR	70,6

Номер исследования стабильности		H1H17203-SS004						
Номер партии исходного DS		9018800002						
Номер партии состава		L15-0397						
Состав		H1H17203P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
			0	0,5	1	3	7	14
отличающихся по заряду, посредством iCIEF	% главного пика	40,5	NR	NR	37,0	NR	NR	26,3
	% основных	2,4	NR	NR	3,0	NR	NR	3,1
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	25573	NR	NR	10568	NR	NR	2677
	≥ 10 мкм	1267	NR	NR	989	NR	NR	149
	≥ 25 мкм	150	NR	NR	187	NR	NR	25

Таблица 7. Исследование стабильности лекарственного препарата H1H17139P в концентрации 50 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Номер исследования стабильности		H1H17139-SS004						
Номер партии исходного DS		9019300002						
Номер партии состава		L15-0396						
Состав		H1H17139P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						

Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
			0	0,5	1	3	7	14
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соот	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Показатель pH		6,0	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,0
% сумм. H1H17139P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	100	104	100	100	99
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	99,5	NR	NR	98,8
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,7	NR	NR	99,1	NR	NR	98,4
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	0,6	0,7	0,8	1,0	0,9	1,1	1,4
	% нативных	98,4	98,1	98,0	97,4	97,6	96,8	95,7
	% LMW	1,1	1,2	1,2	1,6	1,5	2,1	2,9
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEХ-UPLC	% кислотных	42,9	43,0	43,2	45,5	45,4	49,5	56,7
	% главного пика	53,2	52,8	52,4	49,6	49,9	45,6	38,5
	% основных	4,0	4,3	4,4	4,9	4,8	5,0	4,8
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством iCIEF	% кислотных	49,4	NR	NR	52,5	NR	NR	62,3
	% главного пика	46,8	NR	NR	43,0	NR	NR	32,2
	% основных	3,2	NR	NR	3,9	NR	NR	4,8
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	7332	NR	NR	1279	NR	NR	4628
	≥ 10 мкм	37	NR	NR	65	NR	NR	170
	≥ 25 мкм	3	NR	NR	6	NR	NR	23

Таблица 8. Исследование стабильности лекарственного препарата H1H17161P в концентрации 50 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Номер стабильности	исследования	H1H17161-SS004
--------------------	--------------	----------------

Номер партии исходного DS		9019800002						
Номер партии состава		L15-0400						
Состав		Н1Н17161Р в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство укупоривания для		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
		0	0,5	1	3	7	14	28
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель рН		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. Н1Н17161Р, извлеченного посредством RP-UPLC		100	105	98	107	99	96	99
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	NR	98,4	NR	NR	96,1
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,4	NR	NR	97,6	NR	NR	97,8
Чистота согласно SE-UPLC	% HMW	1,1	1,4	1,6	1,8	1,5	1,7	2,1
	% нативных	97,4	97,0	96,8	96,2	96,5	95,6	94,6
	% LMW	1,5	1,7	1,7	2,0	2,0	2,6	3,3
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEХ-UPLC	% кислотных	60,5	61,0	61,7	64,7	64,7	69,1	76,1
	% главного пика	35,7	34,6	34,2	30,0	30,8	26,6	19,4
	% основных	3,9	4,4	4,2	5,4	4,4	4,2	4,5
Анализ вариантов, отличающихся по заряду,	% кислотных	54,1	NR	NR	57,5	NR	NR	67,3
	% главного пика	42,7	NR	NR	38,0	NR	NR	26,9

Номер исследования		Н1Н17161-SS004						
Номер партии исходного DS		9019800002						
Номер партии состава		L15-0400						
Состав		Н1Н17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
		0	0,5	1	3	7	14	28
посредством	% основных	3,2	NR	NR	4,4	NR	NR	5,8
iCIEF								
Анализ твердых частиц посредством MFI (частицы/мл)	2–10 мкм	7526	NR	NR	468	NR	NR	2204
	≥ 10 мкм	39	NR	NR	33	NR	NR	98
	≥ 25 мкм	7	NR	NR	5	NR	NR	7

Таблица 9. Исследование стабильности лекарственного продукта Н1Н17203P в концентрации 50 мг/мл – влияние стресс-условий

Номер исследования		RG3470-SS004						
Номер партии исходного DS		9018800002						
Номер партии состава		L15-0397						
Состав		Н1Н17203P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса						
		Без стресса	Перемешивание (минуты)			Замораживание/оттаивание (циклы)		
		0	60	120	4	8		

Номер исследования стабильности		RG3470-SS004				
Номер партии исходного DS		9018800002				
Номер партии состава		L15-0397				
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0				
Объем наполнения		0,4 мл				
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40				
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса				
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель рН		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. Н1Н17203Р, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	100	99	100
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	100	NR	100
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	99,6	NR	99,6	NR	99,2
Чистота согласно SE-UPLC	% сумм. HMW	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6
	% сумм. нативного	98,3	98,3	98,3	98,3	98,3
	% сумм. LMW	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством	% кислотных	42,2	42,3	42,3	42,3	42,4
	% главного пика	46,5	46,8	46,8	46,7	46,6

Номер исследования стабильности		RG3470-SS004					
Номер партии исходного DS		9018800002					
Номер партии состава		L15-0397					
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса					
		Без стресса		Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8	
СЕХ-UPLC	% основных	11,3	11,0	11,0	11,0	11,0	
	% кислотных	57,1	NR	57,5	NR	57,1	
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством	% главного пика	40,5	NR	39,8	NR	40,5	
	iCIEF	% основных	2,4	NR	2,6	NR	2,3

Таблица 10. Исследование стабильности лекарственного продукта Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл – влияние стресс-условий

Номер исследования стабильности		Н1Н17139-SS004					
Номер партии исходного DS		9019300002					
Номер партии состава		L15-0396					
Состав		Н1Н17139Р в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса					
		Без стресса		Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8	

Номер исследования		H1H17139-SS004				
Номер партии исходного DS		9019300002				
Номер партии состава		L15-0396				
Состав		H1H17139P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0				
Объем наполнения		0,4 мл				
Емкость/средство укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40				
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса				
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель pH		6,0	6,1	6,0	6,0	6,1
% сумм. H1H17139P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	100	100	100
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	100	NR	100
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,7	NR	99,1	NR	99,3
Чистота согласно SE-UPLC	% сумм. HMW	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6
	% сумм. нативного	98,4	98,4	98,4	98,4	98,4
	% сумм. LMW	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEХ-UPLC	% кислотных	42,9	42,9	42,9	43,1	42,9
	% главного пика	53,2	53,2	53,2	53,0	53,2
	% основных	4,0	3,9	3,9	4,0	3,9
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством iCIEF	% кислотных	49,4	NR	49,8	NR	49,5
	% главного пика	46,8	NR	46,0	NR	46,5
	% основных	3,2	NR	3,7	NR	3,5

Таблица 11. Исследование стабильности лекарственного продукта H1H17161P в концентрации 50 мг/мл – влияние стресс-условий

Номер исследования		H1H17161-SS004				
Номер партии исходного DS H1H17161P		9019800002				
Номер партии состава		L15-0400				
Состав		H1H17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0				
Объем наполнения		0,4 мл				
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRV B2-40				
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса				
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Показатель pH		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
% сумм. H1H17161P, извлеченного посредством RP-UPLC		100	100	101	99	98
Чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика	100	NR	100	NR	100
	Восст. усл; % тяжелой + легкой цепей	98,4	NR	98,7	NR	97,9
Чистота согласно SE-UPLC	% сумм. HMW	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1
	% сумм. нативного	97,4	97,4	97,5	97,4	97,3
	% сумм. LMW	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC	% кислотных	60,5	60,3	60,3	60,5	60,9
	% главного пика	35,7	35,9	35,8	35,6	35,2
	% основных	3,9	3,8	3,9	4,0	4,0
Анализ вариантов, отличающихся	% кислотных	54,1	NR	53,2	NR	54,4
	% главного пика	42,7	NR	42,6	NR	42,3

Номер исследования стабильности	H1H17161-SS004					
Номер партии исходного DS H1H17161P	9019800002					
Номер партии состава	L15-0400					
Состав	H1H17161P в концентрации 50 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Объем наполнения	0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания	Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ	Стресс-условие/длительность стресса					
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
		0	60	120	4	8
я по заряду, посредством iCIEF	% основных	3,2	NR	4,3	NR	3,3

Выводы

[000205] Антитела H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P изготовлены в виде жидкого DP для в/в введения. DP H1H17203P содержал 50 мг/мл антитела H1H17203P, составленного в растворе, содержащем 10 мМ гистидина, pH 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы. DP H1H17139P содержал 50 мг/мл антитела H1H17139P, составленного в растворе, содержащем 10 мМ гистидина, pH 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы. DP H1H17161P содержал 50 мг/мл антитела H1H17161P, составленного в растворе, содержащем 10 мМ гистидина, pH 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы.

[000206] Исходя из результатов исследований в данном примере, DP H1H17203P в концентрации 50 мг/мл, DP H1H17139P в концентрации 50 мг/мл и DP H1H17161P в концентрации 50 мг/мл стабильны при хранении при 2–8°C в течение по меньшей мере 12 месяцев. Кроме того, основными путями деградации, выявленными в условиях ускоренного старения, были образование HMW- и LMW-форм и кислотных вариантов, отличающихся по заряду.

Пример 5. Исследования стабильности водного состава, содержащего

комбинацию антител к EBOV в концентрации с 50 мг/мл

[000207] Три моноклональных антитела к EBOV, H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P, составляли с использованием 50 мг/мл суммарного белка (H1H17203P в концентрации 16,7 мг/мл, H1H17139P в концентрации 16,7 мг/мл и H1H17161P в концентрации 16,7 мг/мл), 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы. Составы получали из трех моноклональных антител к EBOV и объединяли их в одном стеклянном флаконе. Способы, используемые для оценки стабильности, были разработаны для получения, где это возможно, информации о каждом антителе, являющимся компонентом. Однако многие аналитические способы не способны обеспечить информацией о каждом отдельном антителе. Если получить результаты по каждому отдельному антителу не представляется возможным, посредством аналитического способа получают данные о стабильности общего лекарственного препарата.

[000208] Физическая стабильность состава относится к таким свойствам, как цвет, внешний вид, показатель рН, мутность и концентрация белка. Присутствие видимых частиц в растворе можно обнаружить при визуальном контроле. Раствор проходит визуальный контроль, если он прозрачный или слегка опалесцирующий, практически не содержит видимых частиц и имеет цвет от бесцветного до бледно-желтого. Для обнаружения твердых частиц в растворе также можно использовать параметр мутность, измеряемый по увеличению OD при 405 нм. Увеличение OD при 405 нм может указывать на присутствие твердых частиц, усиление опалесценции или изменение цвета испытуемых образцов. MFI использовали для измерения невидимых невооруженным глазом частиц размером ≥ 2 мкм. Концентрацию суммарного белка измеряли посредством RP-UPLC-анализа и приводили в виде процента извлеченного белка по отношению к исходному материалу.

[000209] В RP-UPLC-анализе пики H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P нельзя было отделить друг от друга после элюирования из обращеннофазовой колонки (фигура 1). Концентрацию общего белка (H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P) определяли посредством сравнения площади пика с калибровочной кривой, построенной с использованием стандарта H1H17203P. Поскольку коэффициент экстинкции у H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P составляет 1,50, 1,57 и 1,36 соответственно, коэффициент экстинкции у совместно составленных

H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P (1:1:1) будет составлять примерно 1,48 (среднее значение трех коэффициентов экстинкции). Поэтому для построения стандартной кривой для определения концентрации суммарного белка в совместно составленном составе был выбран стандарт H1H17203P (коэффициент экстинкции 1,50). Процент извлечения рассчитывали на основе измеренной концентрации белка по отношению к исходной концентрации.

[000210] Химическая стабильность относится к образованию ковалентно модифицированных форм (например, ковалентных агрегатов, продуктов расщепления или вариантных форм, отличающихся по заряду) и нековалентно модифицированных форм (например, нековалентных агрегатов) белка. Продукты деградации с более высокой и более низкой молекулярной массой можно отделить от продукта с нативной молекулярной массой посредством методов SE-UPLC и MCE-SDS. Характеристики общей чистоты трехкомпонентных составов, содержащих антитела, (нативные H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P) определяли посредством SE-UPLC (т. е. степень чистоты по молекулярной массе H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P не определяли по отдельности), поскольку нативные молекулы H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P нельзя было отделить друг от друга (фигура 2). Аналогично трехкомпонентные составы, содержащие антитела, будут охарактеризованы в отношении всех высокомолекулярных (HMW) форм (HMW H1H17203P, HMW H1H17139P и HMW H1H17161P) и всех низкомолекулярных (LMW) форм (LMW H1H17203P, LMW H1H17139P и LMW H1H17161P), поскольку HMW- или LMW-формы H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P невозможно отделить друг от друга (фигура 2). Процентную долю суммарных HMW-форм или суммарных LMW-форм в 3-компонентном составе, определяемых с использованием метода SE-UPLC, рассчитывали по соотношению площади суммарных HMW-форм или суммарных LMW-форм и общей площади всех пиков H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P соответственно. Общую чистоту, определяемую посредством MCE-SDS в невосстанавливающих условиях, рассчитывали по соотношению интенсивности основных бэндов H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P к общей интенсивности всех бэндов. Общую чистоту, определяемую посредством MCE-SDS в восстанавливающих условиях, рассчитывали по соотношению интенсивности бэндов тяжелой цепи и легкой цепи H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P и суммарной интенсивности всех

бэндов.

[000211] Посредством метода iCIEF не достигали достаточной степени разрешения для разделения всех вариантных форм, отличающихся по заряду, у всех трех антител. Поэтому данный аналитический метод не использовали для оценки изменений в профиле вариантов, отличающихся по заряду, у образцов трехкомпонентных составов. Вариантные формы, отличающиеся по заряду, совместно составленных антител Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р можно было разделить посредством метода СЕХ-UPLC. Для Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р пики с более ранним временем удержания, чем у главного пика, обозначали как «кислотные» пики; пики с более поздним временем удержания, чем у главного пика, обозначали как «основные» пики. Процентные доли кислотных, главных и основных пиков рассчитывали путем сравнения площади отдельного пика с общей площадью пиков каждого антитела.

[000212] Лекарственный препарат (DP), использованный для исследований стабильности при хранении, в условиях ускоренного старения и в стресс-условиях, получали путем розлива 0,4 мл FDS в стеклянные флаконы типа 1 объемом 2 мл. DP инкубировали при нескольких условиях повышенной температуры по сравнению с условиями температур хранения. Такие условия ускоренного старения были выбраны для имитации условий, которым может подвергаться DP в ходе производства и обращения, для выяснений путей деградации DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р. Общие сведения об условиях исследования стабильности при хранении, ускоренного старения и стресс-условиях для совместно составленных DP представлены в таблице 12, а планы анализа представлены в таблице 13.

Таблица 12. Научные исследования стабильности DP с комбинацией Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р

Стабильность при хранении		Емкость/средство для укупоривания
Температура хранения	Длительность хранения (месяцы)	
5°C	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36	Боросиликатное стекло типа 1 с пробкой из бутилкаучука 4432/50, покрытой FluroTec®
Стабильность в условиях ускоренного старения		
Условие инкубации	Длительность инкубации	
25°C	0, 0,5, 1 и 3 месяца	

Стабильность при хранении		Емкость/средство для укупоривания
45°C	0, 7, 14 и 28 дней	
Стабильность в стресс-условиях		
Стресс-условие	Продолжительность воздействия стресс-условия	
Перемешивание (встряхивание)	0, 60 и 120 минут	
Замораживание/оттаивание ^a	0, 4 и 8 циклов	

^aЗамораживание при -30°C и оттаивание при комнатной температуре.

Таблица 13. Научные исследования стабильности, план анализа для DP с комбинацией N1N17203P, N1N17139P и N1N17161P

Анализ	Образцы для анализа
Цвет и внешний вид	Все образцы
Показатель pH	Все образцы
Мутность (увеличение OD при 405 нм)	Все образцы
% сумм. N1N17203P, N1N17139P, N1N17161P, извлеченных посредством RP-UPLC	Все образцы
Общая чистота (N1N17203P, N1N17139P, N1N17161P), определенная посредством MCE-SDS в восст. и невосст. усл.	t = 0, 6, 12, 24 и 36 месяцев при 5°C; 6 месяцев при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание
Общая чистота (N1N17203P, N1N17139P, N1N17161P) согласно SE-UPLC	Все образцы
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CE-UPLC	Все образцы
Анализ твердых частиц посредством MFI	t = 0, 6, 12, 24 и 36 месяцев при 5°C; 6 месяцев при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание
% относительной активности N1N17203P, N1N17139P, и N1N17161P согласно результатам биологического анализа	t = 0, 6, 12, 24 и 36 месяцев при 5°C; 6 месяцев при 25°C; 28 дней при 45°C Перемешивание 120 мин, 8X замораживание/оттаивание

Исследование стабильности при хранении DP с составленными совместно N1N17203P, N1N17139P и N1N17161P (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка)

[000213] Показаны данные исследования стабильности за три месяца при хранении DP с составленными совместно N1N17203P, N1N17139P и N1N17161P. DP с совместно составленными N1N17203P, N1N17139P и N1N17161P был физически стабильным при хранении при 5°C в течение 3 месяцев. Увеличение на 0,2% суммарных HMW-форм выявляли посредством SE-UPLC, если DP с совместно

составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка) хранили при 5°C в течение 3 месяцев, и увеличение суммарных НМW-форм на 0,6 выявляли посредством SE-UPLC после хранения при 5°C в течение 18 месяцев. Существенных изменений в физической или химической стабильности DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл общего белка) не обнаружили ни по одному из других контролируемых свойств. Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р сохраняли активность в течение 3 месячного оценочного интервала, что определяли посредством биологической оценки активности. См. таблицу 14.

Исследование стабильности в условиях ускоренного старения совместно составленных Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка)

[000214] Результаты анализа DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р после инкубации в условиях ускоренного старения представлены в 4. После инкубации в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение на 1,3% относительного количества суммарных НМW-форм (SE-UPLC). После инкубации в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение на 14,7%, 14,4% и 22,9% количества кислотных молекул вариантов, отличающихся по заряду, у антител Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (СЕХ-UPLC) соответственно. После инкубации в течение 3 месяцев при 25°C наблюдали увеличение на 2,6%, 2,5% и 5,6% количества кислотных молекул вариантов, отличающихся по заряду, у антител Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (СЕХ-UPLC) соответственно. Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р сохраняли активность, что определяли посредством биологической оценки активности, после инкубации в условиях ускоренного старения. Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения свидетельствовали о том, что увеличение относительных количеств суммарных НМW-форм, суммарных LMW-форм и образование кислотных вариантов, отличающихся по заряду, Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р были основными путями деградации для DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка). См. таблицу 15.

Исследование стабильности в стресс-условиях совместно составленных Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка)

[000215] Результаты исследования стабильности в стресс-условиях DP с совместно составленными H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P представлены в таблице 16. DP с совместно составленными H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P был физически и химически стабильным при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут или после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -30°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P сохраняли активность при перемешивании DP в течение 120 минут или воздействии 8 циклов замораживания/оттаивания. См. таблицу 16.

Выводы по результатам исследования стабильности совместно составленного лекарственного продукта H1H17203-3471-3479

[000216] Результаты, полученные в ходе исследований стабильности при хранении, в условиях ускоренного старения и в стресс-условиях, свидетельствовали о том, что DP с совместно составленными H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P будут стабильными в процессе производства (при технологических операциях наполнения/упаковки и маркировки). Составы DP с комбинацией H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P способны выдерживать кратковременные воздействия комнатной температуры без ущерба для физической или химической стабильности. DP с комбинацией H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P будут хранить при температуре от 2°C до 8°C с ограничением воздействие температур, превышающих 8°C .

[000217] Долговременное хранение DP с совместно составленными H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P при $2-8^{\circ}\text{C}$ определяли в течение 36 месяцев (таблица 14). После хранения при 5°C в течение 36 месяцев наблюдали увеличение на 0,7% как суммарных HMW-форм, так и суммарных LMW-форм. Изменения количества кислотных молекул на 1,1%, 1,2% и 7,3% наблюдали в отношении H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P соответственно. Каких-либо значимых изменений активности не наблюдали в течение 36 месяцев исследования, что свидетельствовало о том, что состав, содержащий антитела к EBOV, характеризовался приемлемой стабильностью при длительном хранении в охлажденном состоянии.

Таблица 14. Исследование стабильности DP с комбинацией H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P (1:1:1, 50 мг/мл общего белка) при хранении при 5°C

Номер исследования стабильности		H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P-SS002							
Номер партии		9018800002, 9019300002, 9019800002							
Номер партии состава		L15-401							
Состав		H1H17203P в концентрации 16,7 мг/мл, H1H17139P в концентрации 16,7 мг/мл, H1H17161P в концентрации 16,7 мг/мл, 10 mM гистидина, pH 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, 10% (вес/объем) сахарозы							
Объем наполнения		0,4 мл							
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40							
Анализ		Длительность хранения (месяцы)							
		0	1	3	6	9	12	18	
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Показатель pH		6,1	6,1	6,1	6,1	6,0	6,1	6,0	
Общая чистота согласно MCE-SDS	% сумм. белка, извлеченного посредством RP-UPLC	H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P	100	101	104	104	103	103	101
	Невосст. усл.								
	% главного пика (H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P)		100	NR	NR	99,6	NR	99,7	NR
Общая чистота согласно SE-UPLC	Восст. усл.								
	% тяжелой цепи (H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P) + % легкой цепи (H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P)		99,3	NR	NR	99,2	NR	99,2	NR
Общая чистота согласно SE-UPLC	% сумм. HMW		0,7	0,8	0,9	1,1	1,1	1,2	1,3
	% сумм. нативного		98,2	98,0	98,0	97,8	97,6	97,2	97,3
	% сумм. LMW		1,1	1,1	1,1	1,1	1,3	1,7	1,5
Варианты, отличающиеся по заряду, согласно CEX-UPLC	H1H17203P	% кислотных	37,3	37,2	36,6	36,0	36,9	37,1	37,9
		% главного пика	41,3	41,3	41,8	42,8	42,1	42,1	41,3
		% основных	21,5	21,6	21,6	21,2	21,1	20,7	20,8
	H1H17139P	% кислотных	43,2	43,1	42,9	40,7	41,9	42,5	44,2

NR: не требуется.

[000218] Результаты исследований в условиях ускоренного старения представлены в таблице 15 ниже. После инкубации в течение 3 месяцев при 25°C наблюдали увеличение на 0,6% относительного количества суммарных HMW-форм и

суммарных LMW-форм. Увеличение количества кислотных вариантов, отличающихся по заряду, на 2,6%, 2,5% и 5,6% наблюдали в отношении Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р соответственно. DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р сохранял активность после инкубации в условиях ускоренного старения. После инкубации в течение 28 дней при 45°C наблюдали увеличение относительного количества суммарных HMW-форм на 1,3%, в то время как увеличение суммарных LMW-форм составляло 1,9%.

[000219] Результаты исследований стабильности в стресс-условиях и условиях ускоренного старения DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р продемонстрировали ограниченное увеличение относительных количеств суммарных HMW-форм, суммарных LMW-форм и кислотных вариантов, отличающихся по заряду, в отношении DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р, что соответствует результатам, полученным для отдельно составленных антител.

Таблица 15. Исследование стабильности DP, содержащего комбинацию Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка), – влияние условий ускоренного старения

Номер исследования стабильности	Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р-SS002						
Номер партии	9018800002, 9019300002, 9019800002						
Номер партии состава	L15-401						
Состав	Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, 10 mM гистидина, pH 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, 10% (вес/объем) сахарозы						
Объем наполнения	0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания	Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ	Условие хранения/длительность хранения						
	Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
	0	0,5	1	3	7	14	28
Цвет и внешний вид	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Мутность (увеличение OD при 405 нм)	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01
Показатель pH	6,1	6,0	6,1	6,1	6,0	6,1	6,1

Номер исследования стабильности		Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р-SS002							
Номер партии		9018800002, 9019300002, 9019800002							
Номер партии состава		L15-401							
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, 10% (вес/объем) сахарозы							
Объем наполнения		0,4 мл							
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40							
Анализ		Условие хранения/длительность хранения							
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)			
			0	0,5	1	3	7	14	28
% сумм. белка, извлеченного посредством RP-UPLC	Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р	100	100	101	104	99	98	101	
Общая чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % главного пика (Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р)	100	NR	NR	100	NR	NR	98,5	
	Восст. усл; % (тяжелой цепи Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р) + % (легкой цепи Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р)	99,3	NR	NR	98,8	NR	NR	98,0	
Общая чистота согласно	% сумм. HMW	0,7	1,0	1,1	1,3	1,1	1,4	2,0	
	% сумм. нативного	98,2	97,7	97,6	97,0	97,2	96,5	95,0	
	% сумм. LMW	1,1	1,3	1,3	1,7	1,7	2,2	3,0	
Варианты, отличающиеся по заряду, согласно CEХ-UPLC	Н1Н17203Р	% кислотных	37,3	37,5	38,0	39,9	40,2	43,7	52,0
		% главного пика	41,3	41,6	41,5	40,4	39,2	36,4	31,7
		% основных	21,5	20,9	20,5	19,6	20,6	19,9	16,2
	Н1Н17139Р	% кислотных	43,2	43,1	43,5	45,7	46,0	49,8	57,6
		% главного пика	53,5	53,4	53,0	50,3	49,9	45,6	38,1
		% основных	3,2	3,5	3,5	4,0	4,0	4,6	4,4
Н1Н17161Р	% кислотных	50,3	51,7	53,2	55,9	56,2	61,5	73,2	
	% главного пика	44,6	43,1	42,3	37,0	38,9	33,2	22,1	

Номер исследования стабильности		Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р-SS002						
Номер партии		9018800002, 9019300002, 9019800002						
Номер партии состава		L15-401						
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, 10% (вес/объем) сахарозы						
Объем наполнения		0,4 мл						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40						
Анализ		Условие хранения/длительность хранения						
		Без хранения	25°C (месяцы)			45°C (дни)		
			0	0,5	1	3	7	14
	% основных	5,2	5,3	4,5	7,1	4,9	5,3	4,6
Анализ твердых частиц посредством MFI	2–10 мкм	16393	NR	NR	1785	NR	NR	1882
	≥ 10 мкм	55	NR	NR	200	NR	NR	144
	≥ 25 мкм	3	NR	NR	41	NR	NR	33
% относительной активности согласно биологической оценке активности	Анализ вируснейтрализации	107	NR	NR	86	NR	NR	75
	Анализ ADCC	112	NR	NR	116	NR	NR	123

NR: не требуется.

[000220] Результаты исследования стабильности в стресс-условиях показали, что DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р сохранял физическую и химическую стабильность при перемешивании (встряхивании при окружающей комнатной температуре) в течение 120 минут или после воздействия восьми циклов замораживания/оттаивания (таблица 16). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. Активность сохранялась при перемешивании или при воздействии циклами замораживания/оттаивания на DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р.

Таблица 16. Исследование стабильности DP, содержащего комбинацию Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (1:1:1, 50 мг/мл суммарного белка), – влияние стресс-условий

Номер исследования стабильности		Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р-SS002					
Номер партии		9018800002, 9019300002, 9019800002					
Номер партии состава		L15-401					
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем)					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса					
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)		
		0	60	120	4	8	
Цвет и внешний вид		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	
Мутность (увеличение OD при 405 нм)		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Показатель рН		6,1	6,0	6,0	6,1	6,1	
% сумм. белка, извлеченного посредством RP-UPLC	Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р	100	100	100	101	101	
Общая чистота согласно MCE-SDS	Невосст. усл; % нативных (Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р)	100	NR	99,7	NR	100	
	Восст. усл; % (тяжелой цепи Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р) + % (легкой цепи Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р)	99,3	NR	99,1	NR	98,8	
Общая чистота согласно SE-UPLC	% сумм. HMW	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	
	% сумм. нативного	98,2	98,1	98,1	98,2	98,1	
	% сумм. LMW	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	
Варианты, отличающиеся по заряду, согласно CEX-UPLC	Н1Н17203Р	% КИСЛОТНЫХ	37,3	37,1	37,3	37,2	37,4
		% главного пика	41,3	41,3	41,2	41,2	41,0
		% ОСНОВНЫХ	21,5	21,6	21,5	21,6	21,6

Номер исследования стабильности		Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р-SS002					
Номер партии		9018800002, 9019300002, 9019800002					
Номер партии состава		L15-401					
Состав		Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем)					
Объем наполнения		0,4 мл					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 2 мл из боросиликатного стекла типа I с пробкой West S2-F451 4432/50 GRY B2-40					
Анализ		Стресс-условие/длительность стресса					
		Без стресса	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)		
		0	60	120	4	8	
	Н1Н17139Р	% КИСЛОТНЫХ	43,2	43,1	43,4	43,3	43,5
		% ГЛАВНОГО ПИКА	53,5	53,6	53,5	53,4	53,3
		% ОСНОВНЫХ	3,2	3,3	3,2	3,3	3,2
	Н1Н17161Р	% КИСЛОТНЫХ	50,3	50,4	50,5	50,3	50,6
		% ГЛАВНОГО ПИКА	44,6	44,6	44,3	44,5	44,2
		% ОСНОВНЫХ	5,2	5,0	5,2	5,2	5,2
% относительной активности (биологическая оценка активности)	Анализ вируснейтрализации		107	NR	116	NR	94
	Анализ ADCC		112	NR	87	NR	127

NR: не требуется

Выводы

[000221] DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р изготавливали в виде жидкого DP для в/в введения. DP с Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р может содержать Н1Н17203Р в концентрации 16,7 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 16,7 мг/мл и Н1Н17161Р в концентрации 16,7 мг/мл, составленные в растворе, содержащем 10 мМ гистидина, рН 6,0, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80 и 10% (вес/объем) сахарозы. По результатам исследований, проведенных в данном

документе:

[000222] DP с совместно составленными Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р был стабильным при хранении при 2–8°С в течение по меньшей мере 3 месяцев.

[000223] Основными путями деградации, выявленными в условиях ускоренного старения, были образование НМW- и LMW-форм и кислотных вариантов, отличающихся по заряду.

Пример 6. Влияние различных буферов и показателей рН

[000224] Влияние буфера и рН на термостабильность трех антител к EBOV оценивали в жидких составах путем инкубирования 100 мг/мл суммарного антитела при 45°С в течение 28 дней в ряде буферных систем при варьирующихся диапазонах рН. Исследовали следующие показатели рН и буферные системы: цитратная (рН 5,2, 6,0, 6,8) и гистидиновая (рН 5,2, 6,0, 6,8). Исходя из результатов SE-UPLC-анализа, максимальную стабильность белка наблюдали, когда антитела были составлены при рН 6,0 в гистидиновом буфере (таблицы 17–20 и 22–25). Присутствие частиц, не видимых невооруженным взглядом, определяли в трехкомпонентном составе с антителами с использованием метода визуализации микроциркуляции (MFI) (таблица 21).

Таблица 17. Влияние буфера и показателей рН на стабильность Н1Н17203Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°С в течение 28 дней, – результаты визуальной оценки, OD, рН, SE-UPLC и RP-UPLC

Буфер/ показатель рН	Дни	Визуальная оценка	OD при 405 нМ	Δ OD	Показатель рН	% НМW	% нативных	% LMW	Конц. белка (мг/мл)	% извлечен ных
10 мМ гистидина, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,085	0,00	5,4	1,0	97,8	1,2	31,8	100,0
	7	Соотв.	0,084	0,00	5,4	2,2	96,0	1,8	32,3	101,7
	14	Соотв.	0,089	0,00	5,4	3,2	94,2	2,6	31,9	100,4
	21	Соотв.	0,089	0,00	5,4	4,9	92,2	2,9	32,3	101,7
	28	Соотв.	0,091	0,01	5,5	6,0	90,6	3,4	32,5	102,1
10 мМ гистидина, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,088	0,00	6,1	1,3	97,6	1,1	33,3	100,0
	7	Соотв.	0,087	0,00	6,1	1,3	97,0	1,7	33,9	101,9
	14	Соотв.	0,090	0,00	6,1	1,6	96,0	2,3	33,3	100,2
	21	Соотв.	0,093	0,01	6,1	2,2	95,3	2,5	33,9	101,8
	28	Соотв.	0,094	0,01	6,1	2,7	94,4	3,0	34,0	102,1
10 мМ гистидина, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,087	0,00	7,0	1,7	97,1	1,2	33,0	100,0
	7	Соотв.	0,088	0,00	7,0	1,7	96,6	1,7	33,7	102,0
	14	Соотв.	0,089	0,00	7,0	2,2	95,5	2,4	33,0	100,0

	21	Соотв.	0,092	0,01	7,0	2,8	94,6	2,6	33,3	100,9
	28	Соотв.	0,095	0,01	7,1	3,4	93,4	3,1	33,6	101,8
10 мМ цитрата, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,101	0,00	5,3	1,6	97,2	1,2	32,8	100,0
	7	Соотв.	0,154	0,05	5,3	16,2	82,1	1,8	33,4	101,6
	14	Соотв.	0,347	0,25	5,3	30,1	67,7	2,3	32,5	99,1
	21	Соотв.	1,320	1,22	5,3	32,2	64,7	3,1	23,3	71,0
	28	Соотв.	2,332	2,23	5,3	NP	NP	NP	NP	NP
10 мМ цитрата, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,102	0,00	6,1	1,9	97,0	1,2	31,1	100,0
	7	Соотв.	0,103	0,00	6,1	3,0	95,3	1,7	31,2	100,4
	14	Соотв.	0,106	0,00	6,1	4,4	93,4	2,2	30,8	99,1
	21	Соотв.	0,118	0,02	6,1	6,3	91,3	2,4	31,6	101,6
	28	Соотв.	0,131	0,03	6,1	7,7	89,4	2,9	31,7	101,9
10 мМ цитрата, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,103	0,00	6,8	2,6	96,3	1,2	32,1	100,0
	7	Соотв.	0,105	0,00	6,9	3,3	95,0	1,7	32,1	100,0
	14	Соотв.	0,109	0,01	6,8	4,4	93,3	2,3	31,9	99,5
	21	Соотв.	0,117	0,01	6,9	5,8	91,7	2,5	32,5	101,4
	28	Соотв.	0,123	0,02	6,9	7,1	90,0	3,0	32,7	102,1

10 мМ цитрата, рН 5,2, образцы через 28 дней не анализировали на приборах для UPLC из-за несоответствий при визуальной оценке

Таблица 18. Влияние буфера и показателей рН на стабильность Н1Н17139Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°C в течение 28 дней, – результаты визуальной оценки, OD, рН, SE-UPLC и RP-UPLC

Буфер/ показатель рН	Дни	Визуальная оценка	OD при 405 нМ	Δ OD	Показатель рН	% HMW	% нативных	% LMW	Конц. белка (мг/мл)	% извлеченных
10 мМ гистидина, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,085	0,00	5,4	0,8	97,8	1,4	33,4	100,0
	7	Соотв.	0,083	0,00	5,4	0,6	97,3	2,1	33,7	100,9
	14	Соотв.	0,085	0,00	5,4	0,7	96,5	2,8	33,8	101,0
	21	Соотв.	0,085	0,00	5,4	0,8	96,1	3,1	33,8	101,1
	28	Соотв.	0,088	0,00	5,4	0,9	95,4	3,7	33,9	101,4
10 мМ гистидина, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,087	0,00	6,1	1,1	97,5	1,4	33,9	100,0
	7	Соотв.	0,085	0,00	6,1	0,8	97,3	1,9	34,1	100,6
	14	Соотв.	0,088	0,00	6,1	0,9	96,7	2,5	34,3	101,0
	21	Соотв.	0,091	0,00	6,1	1,0	96,3	2,7	34,5	101,6
	28	Соотв.	0,091	0,00	6,2	1,1	95,8	3,2	34,5	101,6
10 мМ гистидина, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,085	0,00	6,9	1,4	97,3	1,4	32,6	100,0
	7	Соотв.	0,085	0,00	6,9	1,1	96,9	2,0	32,9	100,8
	14	Соотв.	0,088	0,00	6,9	1,3	96,2	2,5	32,8	100,7
	21	Соотв.	0,090	0,01	7,0	1,4	95,8	2,8	32,9	101,0
	28	Соотв.	0,091	0,01	7,0	1,6	95,0	3,4	32,8	100,8
10 мМ цитрата, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,093	0,00	5,3	1,1	97,5	1,4	32,1	100,0
	7	Соотв.	0,093	0,00	5,3	1,2	96,7	2,2	32,5	101,2
	14	Соотв.	0,095	0,00	5,3	1,4	95,5	3,0	32,5	101,0
	21	Соотв.	0,097	0,00	5,2	1,8	94,8	3,4	32,4	100,7

	28	Соотв.	0,097	0,00	5,3	2,1	93,9	4,1	32,5	101,1
10 мМ цитрата, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,096	0,00	6,1	1,6	97,1	1,4	31,2	100,0
	7	Соотв.	0,094	0,00	6,1	1,5	96,5	1,9	31,4	100,7
	14	Соотв.	0,096	0,00	6,0	1,8	95,7	2,5	31,1	99,9
	21	Соотв.	0,097	0,00	6,1	2,0	95,3	2,7	31,3	100,4
	28	Соотв.	0,098	0,00	6,1	2,2	94,6	3,2	31,6	101,3
10 мМ цитрата, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,099	0,00	6,8	2,2	96,4	1,3	31,9	100,0
	7	Соотв.	0,097	0,00	6,8	2,1	95,9	2,0	32,2	100,7
	14	Соотв.	0,099	0,00	6,8	2,4	95,1	2,5	32,0	100,4
	21	Соотв.	0,102	0,00	6,8	2,6	94,7	2,8	31,9	100,0
	28	Соотв.	0,101	0,00	6,9	2,8	93,9	3,3	32,2	100,9

Таблица 19. Влияние буфера и показателей рН на стабильность Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°C в течение 28 дней, – результаты визуальной оценки, OD, рН, SE-UPLC и RP-UPLC

Буфер/ показатель рН	Дни	Визуальная оценка	OD при 405 нМ	Δ OD	Показатель рН	% HMW	% нативных	% LMW	Конц. белка (мг/мл)	% извлеченных
10 мМ гистидина, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,104	0,00	5,3	1,9	96,6	1,5	31,1	100%
	7	Соотв.	0,100	0,00	5,4	1,4	96,4	2,3	31,3	101%
	14	Соотв.	0,102	0,00	5,4	1,4	95,7	2,9	31,1	100%
	21	Соотв.	0,103	0,00	5,4	1,5	95,3	3,2	31,2	100%
	28	Соотв.	0,108	0,00	5,5	1,5	94,7	3,8	31,3	101%
10 мМ гистидина, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,107	0,00	6,1	2,3	96,3	1,5	32,1	100%
	7	Соотв.	0,106	0,00	6,1	1,7	96,3	2,1	32,6	102%
	14	Соотв.	0,112	0,01	6,1	1,7	95,6	2,7	32,1	100%
	21	Соотв.	0,106	0,00	6,2	1,8	95,4	2,8	32,4	101%
	28	Соотв.	0,108	0,00	6,2	1,9	94,9	3,3	32,6	101%
10 мМ гистидина, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,106	0,00	7,0	2,8	95,8	1,5	31,1	100%
	7	Соотв.	0,108	0,00	7,0	2,2	95,7	2,1	31,4	101%
	14	Соотв.	0,109	0,00	7,0	2,4	94,8	2,7	31,0	100%
	21	Соотв.	0,109	0,00	7,0	2,6	94,5	2,9	31,4	101%
	28	Соотв.	0,108	0,00	7,1	2,8	93,7	3,5	31,4	101%
10 мМ цитрата, рН 5,2	t = 0	Соотв.	0,112	0,00	5,2	2,2	96,3	1,5	30,0	100%
	7	Соотв.	0,117	0,01	5,2	1,9	95,7	2,4	30,3	101%
	14	Соотв.	0,111	0,00	5,2	2,2	94,6	3,3	30,2	101%
	21	Соотв.	0,110	0,00	5,3	2,4	94,0	3,6	30,2	101%
	28	Соотв.	0,110	0,00	5,2	2,6	93,1	4,3	30,3	101%
10 мМ цитрата, рН 6,0	t = 0	Соотв.	0,120	0,00	6,0	3,1	95,5	1,5	31,6	100%
	7	Соотв.	0,122	0,00	6,0	2,8	95,1	2,1	31,9	101%
	14	Соотв.	0,119	0,00	6,0	3,1	94,3	2,6	31,9	101%
	21	Соотв.	0,118	0,00	6,0	3,3	93,9	2,8	32,0	101%
	28	Соотв.	0,116	0,00	6,0	3,6	93,2	3,3	31,9	101%
10 мМ цитрата, рН 6,8	t = 0	Соотв.	0,123	0,00	6,8	4,0	94,6	1,5	31,9	100%
	7	Соотв.	0,123	0,00	6,9	3,8	94,1	2,1	32,3	102%
	14	Соотв.	0,125	0,00	6,8	4,3	93,1	2,7	31,9	100%

	21	Соотв.	0,123	0,00	6,9	4,6	92,5	2,9	32,2	101%
	28	Соотв.	0,121	0,00	6,9	4,9	91,6	3,4	32,1	101%

Таблица 20. Влияние буфера и показателей pH на стабильность комбинации Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р в суммарной концентрации 100 мг/мл, инкубированной при 45°C в течение 28 дней, – результаты визуальной оценки, OD, pH, SE-UPLC и RP-UPLC

Буфер/ показатель pH	Дни	Визуальная оценка	OD при 405 нМ	Δ OD	Показатель pH	% HMW	% нативных	% LMW	Конц. белка (мг/мл)	% извлеченных
10 мМ гистидина, pH 5,2	t = 0	Соотв.	0,168	0,00	5,5	1,3	97,3	1,4	95,2	100%
	7	Соотв.	0,168	0,00	5,5	2,3	95,7	2	94,1	99%
	14	Соотв.	0,175	0,01	5,5	3,2	94,0	2,8	93,2	98%
	21	Соотв.	0,176	0,01	5,5	4,2	92,9	2,9	94,7	99%
	28	Соотв.	0,181	0,01	5,6	4,8	91,9	3,4	94,9	100%
10 мМ гистидина, pH 6,0	t = 0	Соотв.	0,177	0,00	6,2	1,7	97,0	1,4	98,2	100%
	7	Соотв.	0,177	0,00	6,3	2,3	95,8	1,9	96,9	99%
	14	Соотв.	0,183	0,01	6,2	2,9	94,6	2,5	94,4	96%
	21	Соотв.	0,190	0,01	6,3	3,4	94	2,6	95,6	97%
	28	Соотв.	0,193	0,02	6,3	3,8	93,2	3	97,8	100%
10 мМ гистидина, pH 6,8	t = 0	Соотв.	0,180	0,00	7,1	2,1	96,4	1,6	95,9	100%
	7	Соотв.	0,186	0,01	7,2	3,3	94,8	1,9	95,2	99%
	14	Соотв.	0,194	0,01	7,1	4,1	93,3	2,6	92,6	97%
	21	Соотв.	0,196	0,02	7,1	4,8	92,4	2,7	92,9	97%
	28	Соотв.	0,199	0,02	7,1	5,4	91,3	3,3	95,7	100%
10 мМ цитрата, pH 5,2	t = 0	Соотв.	0,189	0,00	5,4	1,7	96,9	1,3	94,7	100%
	7	Соотв.	0,219	0,03	5,4	7,6	90,4	2	94,2	99%
	14	Соотв.	0,362	0,17	5,4	14	83,3	2,7	91,1	96%
	21	Не соотв.	0,737	0,55	5,4	17,7	79,3	2,9	92,9	98%
	28	Соотв.	1,267	1,08	5,4	NA	NA	NA	NA	NA
10 мМ цитрата, pH 6,0	t = 0	Соотв.	0,201	0,00	6,2	2,3	96,4	1,3	93,3	100%
	7	Соотв.	0,201	0,00	6,2	3,6	94,6	1,9	93,0	100%
	14	Соотв.	0,208	0,01	6,2	4,7	92,9	2,5	92,8	99%
	21	Соотв.	0,220	0,02	6,2	5,7	91,8	2,5	92,6	99%
	28	Соотв.	0,226	0,03	6,2	6,6	90,4	3	94,5	101%
10 мМ цитрата, pH 6,8	t = 0	Соотв.	0,212	0,00	6,9	3	95,7	1,3	96,1	100%
	7	Соотв.	0,213	0,00	6,9	4,4	93,7	1,9	95,7	100%
	14	Соотв.	0,225	0,01	6,9	5,6	91,8	2,6	95,5	99%
	21	Соотв.	0,224	0,01	6,9	6,5	90,9	2,6	95,7	100%
	28	Соотв.	0,234	0,02	6,9	7,4	89,5	3,2	96,4	100%

Таблица 21. Результаты MFI, полученные для общего состава с комбинацией Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р

	2–10 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
Образец	Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)

10 мМ гистидина, рН 5,2 t = 0	468	507	40	2
10 мМ гистидина, рН 6,0 t = 0	557	570	13	0
10 мМ гистидина, рН 6,8 t = 0	607	641	33	6
10 мМ цитрата, рН 5,2 t = 0	973	1017	44	6
10 мМ цитрата, рН 6,0 t = 0	741	770	29	10
10 мМ цитрата, рН 6,8 t = 0	710	802	92	21
10 мМ гистидина, рН 5,2 t = 28 дней при 45 С	1380	1439	58	2
10 мМ гистидина, рН 6,0 t = 28 дней при 45 С	1396	1463	67	8
10 мМ гистидина, рН 6,8 t = 28 дней при 45 С	1959	2024	65	6
10 мМ цитрата, рН 5,2 t = 28 дней при 45 С	50767	57378	6611	582
10 мМ цитрата, рН 6,0 t = 28 дней при 45 С	1326	1359	33	0
10 мМ цитрата, рН 6,8 t = 28 дней при 45 С	1508	1600	92	10

[000225] Исходя из результатов СЕХ-UPLC-анализа, максимальную стабильность белка наблюдали при составлении антител в диапазоне рН от 5,2 до 6,8 в гистидиновом буфере или рН от 5,2 до 6,8 в ацетатном буфере. Результаты данных анализов также показали, что основными путями деградации были агрегация (т. е. образование НМW-форм), фрагментация (т. е. образование LMW-форм) и образование вариантов, отличающихся по заряду. Гистидиновый буфер был выбран в качестве буфера для составления, поскольку он обеспечивал наилучший общий уровень стабилизации белка в отношении образования НМW- и LMW-форм и образования вариантов, отличающихся по заряду. Для состава было выбрано значение рН 6,0, поскольку при таком значении рН было сведено к минимуму образование НМW-форм и вариантов, отличающихся по заряду, которые являются основными путями деградации. Исходя из данных результатов, для составов с отдельными антителами к EBOV и составов с комбинацией антител к EBOV был выбран 10 мМ гистидиновый буфер с показателем рН 6,0, См. таблицы 22–25.

Таблица 22. Влияние буфера и показателей рН на стабильность Н1Н17203Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°С в течение 28 дней, – результаты, полученные посредством СЕХ-UPLC

Состав	Стресс-условие	Дни	Н1Н17203Р		
			% кислотных	% главных пиков	% основных
10 мМ гистидина рН 5,2	45°C				
		0	34,7	52,2	13,1
		7	37,1	45,8	17,1
		14	41,9	39,9	18,2
		21	45,4	35,1	19,5
		28	48,9	32,4	18,7
10 мМ гистидина рН 6,0	45°C	0	35,2	51,9	12,9
		7	39,2	49,3	11,6
		14	45,0	44,4	10,6
		21	49,9	39,9	10,1
		28	54,0	36,3	9,8
10 мМ гистидина рН 6,8	45°C	0	35,6	51,5	13,0
		7	44,2	47,1	8,8
		14	53,3	40,1	6,7
		21	60,2	33,9	6,0
		28	65,6	29,0	5,5
10 мМ цитрата рН 5,2	45°C	0	34,5	52,4	13,2
		7	37,3	40,7	22,0
		14	33,4	25,6	41,1
		21	47,7	27,3	25,1
		28	NP	NP	NP
10 мМ цитрата рН 6,0	45°C	0	34,8	52,0	13,2
		7	41,7	49,9	8,5
		14	48,5	43,0	8,5
		21	53,7	37,5	8,8
		28	58,1	33,2	8,7
10 мМ цитрата рН 6,8	45°C	0	34,8	51,6	13,6
		7	44,0	48,5	7,5
		14	52,3	41,0	6,7
		21	58,6	34,6	6,7
		28	63,6	29,9	6,6

Цитрат, рН 5,2, образцы через 28 дней не анализировали на приборах для UPLC из-за несоответствий при визуальной оценке

Таблица 23. Влияние буфера и показателей рН на стабильность Н1Н17139Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°C в течение 28 дней, – результаты, полученные посредством СЕХ-UPLC

Состав	Стресс-условие	Дни	Н1Н17139Р		
			% кислотных	% главных пиков	% основных
10 мМ гистидина	45°C				
		0	36,9	58,8	4,3

pH 5,2		7	40,8	53,3	5,9
		14	51,6	44,0	4,5
		21	51,6	41,4	7,1
		28	55,6	37,3	7,1
10 mM гистидина pH 6,0	45°C	0	37,3	58,5	4,3
		7	40,9	54,2	4,8
		14	48,6	46,3	5,1
		21	50,9	44,5	4,7
		28	55,2	40,4	4,4
10 mM гистидина pH 6,8	45°C	0	37,5	58,2	4,3
		7	44,8	51,3	4,0
		14	51,2	41,8	7,0
		21	58,9	38,0	3,1
		28	64,4	32,9	2,8
10 mM цитрата pH 5,2	45°C	0	36,8	58,7	4,5
		7	44,0	49,3	6,7
		14	52,5	44,0	3,5
		21	57,7	35,3	7,0
		28	62,6	30,7	6,8
10 mM цитрата pH 6,0	45°C	0	36,7	58,6	4,6
		7	41,8	52,8	5,4
		14	46,2	49,0	4,8
		21	53,9	41,2	4,9
		28	58,7	36,8	4,5
10 mM цитрата pH 6,8	45°C	0	36,8	58,2	5,1
		7	43,9	51,2	4,9
		14	46,4	47,0	6,6
		21	57,7	38,1	4,1
		28	63,0	33,3	3,7

Таблица 24. Влияние буфера и показателей pH на стабильность Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, инкубированного при 45°C в течение 28 дней, – результаты, полученные посредством СЕХ-UPLC

Состав	Стресс-условие	Дни	Н1Н17161Р		
			% кислотных	% главных пиков	% основных
10 mM гистидина pH 5,2	45°C	0	52,0	42,0	6,0

		7	59,4	35,4	5,2
		14	72,8	22,4	4,9
		21	73,0	21,7	5,3
		28	73,1	21,3	5,7
10 мМ гистидина рН 6,0	45°C	0	52,0	42,2	5,9
		7	59,4	36,1	4,5
		14	72,1	23,7	4,2
		21	75,7	20,1	4,2
		28	74,8	20,9	4,3
10 мМ гистидина рН 6,8	45°C	0	52,1	41,9	6,0
		7	65,2	30,2	4,5
		14	78,5	17,5	4,0
		21	83,2	13,1	3,7
		28	84,6	11,8	3,7
10 мМ цитрата рН 5,2	45°C	0	51,7	42,4	5,9
		7	69,2	25,5	5,3
		14	71,2	23,0	5,9
		21	81,4	13,4	5,2
		28	78,7	15,5	5,8
10 мМ цитрата рН 6,0	45°C	0	51,5	42,3	6,1
		7	58,8	35,9	5,3
		14	69,8	24,9	5,3
		21	78,6	16,4	5,0
		28	74,6	19,9	5,5
10 мМ цитрата рН 6,8	45°C	0	52,2	41,3	6,4
		7	63,2	31,8	5,0
		14	74,5	19,8	5,7
		21	85,3	9,7	5,0
		28	80,2	13,8	6,0

Таблица 25. Влияние буфера и показателей рН на стабильность комбинации Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р в суммарной концентрации 100 мг/мл, инкубированной при 45°C в течение 28 дней, – результаты, полученные посредством СЕХ-UPLC

Сос- тав	Дни	Н1Н17139Р			Н1Н17203Р			Н1Н17161Р		
		% кислот.	% главного пика	% основ.	% кислот.	% главного пика	% основ.	% кислот.	% главного пика	% основ.
10 мМ гистидина рН 5,2	0	36,2	61,1	2,6	31,5	47,1	21,4	41,7	54,3	4,0
	7	41,5	54,2	4,4	38,3	45,6	16,1	55,2	39,1	5,7
	14	47,1	47,8	5,2	42,0	39,5	18,5	65,1	28,8	6,1
	21	51,9	42,5	5,6	45,2	34,9	19,9	70,4	23,4	6,2

	28	55,8	38,5	5,7	47,6	32,0	20,4	67,6	25,0	7,3
10 мМ гистидина рН 6,0	0	36,6	60,8	2,6	31,9	46,8	21,2	44,0	51,4	4,5
	7	41,5	54,7	3,7	38,8	47,2	14,0	56,5	38,7	4,8
	14	46,7	49,2	4,1	43,0	41,7	15,3	69,3	25,8	4,9
	21	51,7	44,2	4,1	46,8	37,1	16,1	73,3	21,9	4,8
	28	55,1	40,5	4,3	49,5	34,0	16,5	70,7	24,5	4,8
10 мМ гистидина рН 6,8	0	37,1	60,4	2,5	32,4	46,2	21,4	42,7	52,8	4,5
	7	46,5	50,9	2,6	43,3	43,2	13,6	63,0	31,8	5,2
	14	54,9	42,6	2,5	50,0	34,8	15,2	76,7	18,5	4,8
	21	61,7	36,0	2,3	57,8	30,0	12,2	89,1	7,3	3,6
	28	65,9	31,9	2,2	57,2	25,3	17,4	83,2	12,5	4,4
10 мМ цитрата рН 5,2	0	36,2	61,0	2,8	31,9	47,4	20,7	42,9	52,6	4,6
	7	43,8	51,7	4,5	40,1	43,8	16,1	55,9	37,9	6,2
	14	50,9	43,8	5,2	44,7	35,9	19,4	77,0	15,8	7,2
	21	57,1	37,5	5,5	54,0	34,0	12,0	82,8	11,8	5,4
	28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10 мМ цитрата рН 6,0	0	36,4	60,9	2,6	37,1	54,6	8,3	53,0	43,3	3,7
	7	42,0	54,2	3,8	39,4	46,9	13,8	54,3	40,0	5,7
	14	47,9	48,0	4,1	44,0	40,8	15,2	60,3	34,0	5,6
	21	53,2	42,3	4,5	52,1	38,6	9,3	81,5	14,0	4,5
	28	57,7	38,6	3,7	50,8	31,3	17,9	69,1	24,9	6,0
10 мМ цитрата рН 6,8	0	37,2	60,0	2,8	37,4	53,3	9,3	52,8	42,0	5,3
	7	44,3	52,9	2,8	41,8	45,4	12,8	57,8	36,2	6,0
	14	51,8	45,5	2,7	47,5	38,2	14,3	66,0	27,5	6,5
	21	58,0	39,5	2,5	54,5	33,8	11,7	78,7	16,6	4,7
	28	62,6	35,0	2,4	55,4	28,4	16,3	76,1	17,6	6,2

Пример 7. Выбор стабилизатора в стресс-условиях

[000226] По результатам, полученным в примере 6, показатель рН 6,0 и 10 мМ L-гистидина были признаны оптимальной буферной системой для составленных по отдельности антител и 3-компонентного совместного состава с концентрацией 100 мг/мл. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как тепловые стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и антиоксиданты, оценивали в данном примере на предмет их влияния на принудительную деградацию и стабильность. Для повышения термостабильности белка в жидких составах в составы, содержащие антитела, зачастую добавляют стабилизаторы, такие как сахароза,

поверхностно-активные вещества, пролин или метионин. Антитела к EBOV, составленные по отдельности или в комбинации в жидком составе, характеризовались улучшенной стабильностью в условиях ускоренного старения, когда их составляли с добавлением с 5% вес./об. сахарозы и 0,1% вес./об. полисорбата 80 или 0,1% полисорбата 20, и демонстрировали сопоставимые результаты стабильности при воздействии стрессом, представляющим собой встряхивание. (Таблицы 27-32). В таблице 26 представлены значения количеств вспомогательных веществ и соответствующие составы для таблиц 16–21. Базовые составы содержали 33,3 мг/мл антитела к EBOV, 5% вес./объем сахарозы и 10 мМ гистидина.

Таблица 26. Тестируемые вспомогательные вещества и компоненты состава

Составы	Буфер, pH	Дополнительная сахароза, % вес/объем	Поверхностно-активное вещество PS20, % вес/объем	Поверхностно-активное вещество PS80, % вес/объем	Аргинин, мМ	Пролин, мМ	Метионин, мМ
F1	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,00%	0,00%	0	0	0
F2	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,10%	0,00%	0	0	20
F3	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,00%	0,00%	0	0	0
F4	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,00%	0,10%	0	0	20
F5	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,10%	0,00%	100	0	0
F6	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,10%	0,00%	100	0	20
F7	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,00%	0,10%	100	0	0
F8	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,00%	0,00%	100	0	20
F9	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,00%	0,10%	0	200	0
F10	10 мМ L-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,10%	0,00%	0	200	0

Составы	Буфер, pH	Дополнительная сахароза, % вес/объем	Поверхностно-активное вещество PS20, % вес/объем	Поверхностно-активное вещество PS80, % вес/объем	Аргинин, мМ	Пролин, мМ	Метионин, мМ
F11	10 мМL-гистидина, pH 6,0	0,0%	0,00%	0,00%	0	200	20
F12	10 мМL-гистидина, pH 6,0	5,0%	0,00%	0,10%	0	200	20

Таблица 27. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антитела Н1Н17203Р в концентрации 33 мг/мл, инкубированного при 40°C в течение не более двух месяцев, – визуальная оценка, OD, pH, SE-UPLC, концентрация согласно RP-UPLC, CEX-UPLC

Состав	Образец	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH	% НМ W	% нативных	% LM W	Конц., мг/мл	% кислот.	% главных пиков	% основ.
F1	t = 0	0	0,087	6,1	1,0	98,1	0,9	34,9	33,57	54,25	12,19
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,086	6,1	1,0	98,1	0,9	34,7	33,44	54,28	12,26
	ЗАМОРАЖ./ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,090	6,1	1,0	98,2	0,9	33,4	33,47	54,5	12,03
	40°C, 8 дней	0	0,087	6,2	0,9	97,9	1,3	33,4	35,36	53,43	11,22
	40°C, 14 дней	0	0,088	6,0	0,9	97,6	1,5	33,3	37,3	51,88	10,81
	40°C, 28 дней	0	0,092	6,1	1,0	97,1	1,9	33,8	43,52	46,39	10,09
	40°C, 2 месяца	0	0,093	6,1	1,3	95,6	3,1	34,5	53,22	37,88	8,9
F2	t = 0	0	0,089	6,1	0,9	98,2	0,9	34,6	33,56	54,22	12,21
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,091	6,1	0,9	98,2	0,9	34,3	33,46	54,33	12,21
	ЗАМОРАЖ./ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,089	6,0	0,9	98,2	0,9	33,6	33,49	54,43	12,08
	40°C, 8 дней	0	0,089	6,1	0,8	98,0	1,2	33,7	35,19	53,66	11,16
	40°C, 14 дней	0	0,090	6,0	0,8	97,7	1,5	33,7	37,14	52,06	10,8
	40°C, 28 дней	0	0,091	6,1	0,9	97,1	1,9	33,7	43,38	46,39	10,23
	40°C, 2 месяца	0	0,094	6,0	1,2	95,7	3,1	34,6	52,95	38,02	9,03
F3	t = 0	0	0,087	6,1	0,9	98,2	0,9	33,9	33,46	54,56	11,97
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,086	6,1	1,0	98,1	0,9	33,8	33,38	54,63	12
	ЗАМОРАЖ./ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,091	6,0	0,9	98,2	0,9	33,0	33,41	54,5	12,08
	40°C, 8 дней	0	0,087	6,1	0,8	98,0	1,2	32,9	35,15	53,59	11,27
	40°C, 14 дней	0	0,087	6,0	0,8	97,8	1,4	32,7	37,07	52,09	10,84
	40°C, 28 дней	0	0,089	6,1	0,9	97,2	1,9	33,1	43,25	46,52	10,22
	40°C, 2 месяца	0	0,092	6,1	1,2	95,8	3,1	34,0	52,67	38,19	9,14
F4	t = 0	0	0,088	6,1	0,9	98,2	0,9	33,6	33,57	54,61	11,82
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,089	6,1	0,9	98,2	1,0	33,4	33,45	54,55	12,01

	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,089	6,0	0,9	98,2	0,9	32,9	33,43	54,4	12,18
	40°C, 8 дней	0	0,089	6,1	0,8	98,0	1,2	32,6	35,29	53,64	11,06
	40°C, 14 дней	0	0,088	6,1	0,8	97,7	1,5	32,6	37,35	52,02	10,63
	40°C, 28 дней	0	0,090	6,1	0,9	97,1	1,9	33,1	43,71	46,4	9,88
	40°C, 2 месяца	0	0,094	6,1	1,2	95,7	3,1	34,4	53,4	37,85	8,76
F5	t = 0	0	0,098	6,1	0,9	98,2	0,9	33,3	33,23	54,61	12,16
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,098	6,1	0,9	98,2	0,9	33,4	33,01	54,87	12,13
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,099	6,1	0,9	98,2	0,9	33,0	33,12	54,53	12,36
	40°C, 8 дней	0	0,098	6,1	0,8	98,0	1,2	32,9	33,5	54,31	12,21
	40°C, 14 дней	0	0,098	6,1	0,9	97,6	1,5	33,0	34,66	53,21	12,13
	40°C, 28 дней	0	0,100	6,1	1,2	96,9	2,0	33,1	40,01	48,03	11,95
	40°C, 2 месяца	0	0,101	6,1	1,8	95,1	3,1	34,2	48,34	41,07	10,59
F6	t = 0	0	0,098	6,1	0,9	98,2	0,9	32,6	33,21	54,7	12,08
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,098	6,1	0,8	98,2	0,9	32,5	33,15	54,67	12,18
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,100	6,1	0,9	98,2	0,9	32,0	33,23	54,5	12,27
	40°C, 8 дней	0	0,099	6,1	0,9	97,9	1,2	31,8	33,61	54,42	11,97
	40°C, 14 дней	0	0,097	6,1	1,0	97,6	1,5	32,0	34,91	53,31	11,77
	40°C, 28 дней	0	0,099	6,1	1,3	96,8	2,0	32,1	40,39	48,17	11,45
	40°C, 2 месяца	0	0,100	6,1	2,0	95,0	3,1	33,1	48,96	41,05	9,99
F7	t = 0	0	0,099	6,1	0,9	98,1	1,0	33,1	33,3	54,63	12,07
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,102	6,1	0,9	98,2	1,0	33,3	33,13	54,53	12,33
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,100	6,1	0,9	98,2	1,0	33,0	33,27	54,49	12,23
	40°C, 8 дней	0	0,099	6,1	0,9	97,9	1,3	33,1	33,64	54,23	12,13
	40°C, 14 дней	0	0,098	6,1	0,9	97,6	1,5	32,7	35,05	52,89	12,06
	40°C, 28 дней	0	0,100	6,1	1,2	96,9	1,9	32,9	40,34	48,1	11,57
	40°C, 2 месяца	0	0,103	6,1	1,8	95,1	3,1	33,9	48,94	40,76	10,29
F8	t = 0	0	0,097	6,1	0,9	98,2	0,9	34,4	33,36	54,61	12,03
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,101	6,1	1,0	98,1	0,9	34,0	33,09	54,58	12,34
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,098	6,1	0,9	98,2	0,9	33,5	33,21	54,47	12,33
	40°C, 8 дней	0	0,097	6,1	0,8	98,0	1,3	33,5	33,52	54,38	12,1
	40°C, 14 дней	0	0,098	6,1	0,8	97,8	1,5	33,3	34,92	53,05	12,05
	40°C, 28 дней	0	0,100	6,1	0,9	97,2	2,0	33,4	40,11	48,22	11,67
	40°C, 2 месяца	0	0,102	6,1	1,2	95,8	3,1	34,5	48,51	41,2	10,29
F9	t = 0	0	0,089	6,1	0,9	98,2	0,9	34,6	33,6	54,38	12,01
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,091	6,1	0,9	98,2	1,0	34,8	33,61	54,3	12,1
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,090	6,0	0,9	98,2	0,9	34,1	33,64	54,07	12,29
	40°C, 8 дней	0	0,090	6,1	0,7	98,1	1,2	34,0	35,24	53,74	11,02
	40°C, 14 дней	0	0,091	6,1	0,7	97,8	1,4	33,6	37,17	52,17	10,67

	40°C, 28 дней	0	0,091	6,1	0,8	97,3	1,9	34,0	43,32	46,82	9,85
	40°C, 2 месяца	0	0,096	6,1	1,0	95,9	3,1	35,2	52,79	38,64	8,57
F10	t = 0	0	0,088	6,1	0,9	98,2	0,9	33,1	33,47	54,48	12,05
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,092	6,1	0,9	98,2	0,9	33,3	33,47	54,22	12,31
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,090	6,1	0,9	98,2	0,9	32,9	33,64	54,22	12,14
	40°C, 8 дней	0	0,090	6,1	0,8	98,0	1,2	33,1	35,4	53,71	10,89
	40°C, 14 дней	0	0,090	6,1	0,8	97,8	1,4	32,4	37,37	52,15	10,47
	40°C, 28 дней	0	0,090	6,1	0,9	97,1	2,0	32,9	43,57	46,76	9,65
	40°C, 2 месяца	0	0,093	6,1	1,2	95,7	3,1	34,2	53,03	38,64	8,33
	t = 0	0	0,087	6,1	0,9	98,2	0,9	33,3	33,51	54,53	11,98
F11	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,088	6,1	0,9	98,2	0,9	33,6	33,48	54,66	11,87
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,088	6,1	0,9	98,2	0,9	32,7	33,75	54,16	12,08
	40°C, 8 дней	0	0,088	6,1	0,7	98,1	1,2	32,4	35,31	53,79	10,9
	40°C, 14 дней	0	0,090	6,1	0,7	97,9	1,4	32,6	37,4	52,26	10,34
	40°C, 28 дней	0	0,090	6,1	0,8	97,3	2,0	32,6	43,56	46,89	9,56
	40°C, 2 месяца	0	0,094	6,1	0,9	96,0	3,1	34,0	53,08	38,74	8,16
	t = 0	1	0,087	6,1	0,9	98,2	1,0	33,5	33,48	54,38	12,14
F12	ВСТРЯХ., 120 минут	1	0,088	6,1	0,9	98,2	0,9	33,6	33,49	54,56	11,95
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,089	6,0	0,9	98,2	0,9	32,8	33,72	54,22	12,06
	40°C, 8 дней	0	0,089	6,1	0,7	98,1	1,2	32,5	35,29	53,69	11,02
	40°C, 14 дней	0	0,090	6,1	0,7	97,9	1,4	32,7	37,14	52,24	10,62
	40°C, 28 дней	0	0,091	6,1	0,8	97,3	1,9	32,9	43,38	46,9	9,73
	40°C, 2 месяца	0	0,095	6,1	0,9	96,0	3,1	34,1	52,74	38,78	8,47

Таблица 28. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антитела Н1Н17139Р в концентрации 33 мг/мл, инкубированного при 40°C в течение не более двух месяцев, – визуальная оценка, OD, pH, SE-UPLC, концентрация согласно RP-UPLC, CEX-UPLC

Состав	Образец	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH	% НМ W	% нативных	% LM W	Конц., мг/мл	% кислоты	% главных пиков	% основ.
F1	t = 0	0	0,084	6,1	0,7	98,2	1,1	31,1	36,5	60,0	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,082	6,1	0,7	98,2	1,1	31,5	36,4	59,9	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,083	6,0	0,7	98,1	1,1	31,1	36,7	59,6	3,7
	40°C, 8 дней	0	0,083	6,1	0,6	97,9	1,4	31,3	38,4	57,2	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,083	6,1	0,7	97,7	1,6	31,6	39,6	56,2	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,083	6,2	0,7	97,2	2,1	31,9	43,9	51,8	4,3
	40°C, 2 месяца	0	0,089	6,1	0,9	95,8	3,3	31,8	52,4	43,9	3,8

F2	t = 0	0	0,086	6,1	0,7	98,2	1,2	32,5	36,5	60,0	3,5
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,085	6,1	0,7	98,2	1,1	32,5	36,5	59,8	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,085	6,0	0,7	98,2	1,1	32,4	36,8	59,5	3,7
	40°C, 8 дней	0	0,086	6,1	0,6	98,0	1,4	32,3	38,5	57,2	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,086	6,0	0,6	97,8	1,6	32,4	39,5	56,3	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,086	6,1	0,6	97,2	2,2	32,7	43,8	51,9	4,3
	40°C, 2 месяца	0	0,092	6,0	0,7	96,0	3,3	32,9	52,3	44,0	3,7
F3	t = 0	0	0,085	6,1	0,7	98,1	1,1	32,4	36,4	60,0	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,086	6,1	0,7	98,2	1,1	32,7	36,4	59,9	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,084	6,0	0,7	98,1	1,1	32,3	36,8	59,5	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,083	6,1	0,6	98,0	1,4	32,3	38,4	57,3	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,084	6,0	0,6	97,7	1,6	32,2	39,3	56,4	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,084	6,1	0,7	97,2	2,1	32,9	43,6	52,1	4,3
	40°C, 2 месяца	0	0,090	6,0	0,8	95,9	3,3	32,8	52,4	43,7	4,0
F4	t = 0	0	0,086	6,1	0,7	98,2	1,1	32,7	36,5	60,0	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	1	0,087	6,1	0,7	98,2	1,1	32,9	36,5	59,9	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,088	6,0	0,7	98,2	1,1	32,8	36,8	59,4	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,088	6,1	0,6	98,0	1,4	32,4	38,5	57,3	4,2
	40°C, 14 дней	0	0,087	6,1	0,6	97,8	1,6	32,9	39,6	56,3	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,087	6,1	0,7	97,2	2,1	33,2	43,9	52,0	4,2
	40°C, 2 месяца	0	0,092	6,1	0,8	96,0	3,3	33,4	52,8	43,4	3,8
F5	t = 0	0	0,094	6,1	0,7	98,2	1,2	32,2	36,1	60,2	3,7
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,094	6,1	0,7	98,2	1,2	32,3	36,1	60,1	3,8
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,094	6,1	0,7	98,2	1,1	32,0	36,4	59,7	3,9
	40°C, 8 дней	0	0,094	6,1	0,6	98,0	1,5	31,9	37,2	58,1	4,8
	40°C, 14 дней	0	0,092	6,1	0,6	97,8	1,7	32,2	37,8	57,5	4,7
	40°C, 28 дней	0	0,093	6,1	0,7	97,2	2,2	32,5	41,4	53,5	5,1
	40°C, 2 месяца	0	0,095	6,1	0,8	95,9	3,3	33,0	48,6	46,3	5,1
F6	t = 0	0	0,095	6,1	0,7	98,2	1,2	31,6	36,1	60,3	3,7
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,094	6,1	0,7	98,2	1,2	31,9	36,2	60,0	3,8
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,096	6,1	0,7	98,2	1,2	31,5	36,3	59,8	3,9
	40°C, 8 дней	0	0,096	6,1	0,6	98,0	1,5	31,6	37,3	58,1	4,6
	40°C, 14 дней	0	0,095	6,1	0,6	97,8	1,7	31,8	38,2	57,3	4,5

	40°C, 28 дней	0	0,093	6,1	0,6	97,2	2,2	32,0	41,7	53,4	4,9
	40°C, 2 месяца	0	0,097	6,1	0,7	96,0	3,3	32,6	49,4	46,0	4,7
F7	t = 0	0	0,095	6,1	0,7	98,1	1,2	32,1	36,1	60,3	3,7
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,096	6,1	0,7	98,1	1,2	32,5	36,1	60,1	3,8
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,097	6,1	0,7	98,1	1,2	32,0	36,4	59,7	3,9
	40°C, 8 дней	0	0,098	6,1	0,6	98,0	1,5	32,5	37,3	58,0	4,7
	40°C, 14 дней	0	0,095	6,1	0,6	97,7	1,6	32,3	37,9	57,4	4,7
	40°C, 28 дней	0	0,096	6,1	0,7	97,2	2,1	32,6	41,6	53,4	5,0
	40°C, 2 месяца	0	0,096	6,1	0,8	95,8	3,4	33,1	49,1	46,1	4,9
F8	t = 0	0	0,093	6,1	0,7	98,2	1,1	32,7	36,1	60,2	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,100	6,1	0,7	98,2	1,2	32,6	36,1	60,2	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,097	6,1	0,7	98,2	1,2	32,6	36,4	59,7	3,9
	40°C, 8 дней	0	0,098	6,1	0,6	98,0	1,5	32,6	37,2	58,2	4,7
	40°C, 14 дней	0	0,095	6,1	0,6	97,8	1,7	32,9	38,1	57,3	4,6
	40°C, 28 дней	0	0,101	6,1	0,6	97,3	2,1	33,0	41,4	53,6	5,0
	40°C, 2 месяца	0	0,096	6,1	0,6	96,1	3,3	33,4	48,9	46,2	4,9
F9	t = 0	0	0,086	6,1	0,7	98,1	1,2	32,9	36,5	59,9	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,087	6,1	0,7	98,2	1,2	32,8	36,6	59,7	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,087	6,1	0,7	98,2	1,1	32,7	36,8	59,4	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,090	6,1	0,5	98,0	1,5	32,6	38,4	57,2	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,088	6,1	0,6	97,9	1,6	33,1	39,6	56,3	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,090	6,1	0,6	97,3	2,1	33,2	43,9	51,8	4,4
	40°C, 2 месяца	0	0,092	6,1	0,7	96,1	3,2	33,6	52,1	43,9	3,9
F10	t = 0	1	0,087	6,1	0,7	98,2	1,1	33,0	36,5	59,9	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,089	6,1	0,7	98,2	1,1	33,5	36,6	59,7	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,088	6,1	0,7	98,2	1,1	33,1	36,8	59,4	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,090	6,1	0,6	98,0	1,4	33,0	38,1	58,0	4,0
	40°C, 14 дней	0	0,088	6,1	0,6	97,8	1,6	33,1	39,7	56,1	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,090	6,1	0,6	97,3	2,1	33,6	44,1	51,7	4,2
	40°C, 2 месяца	0	0,093	6,1	0,7	96,0	3,3	34,2	52,6	43,7	3,8
F11	t = 0	0	0,084	6,1	0,7	98,2	1,1	31,8	36,6	59,8	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,085	6,1	0,7	98,2	1,1	32,2	36,6	59,7	3,7
	ЗАМОРАЖ. / ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,085	6,1	0,7	98,2	1,1	31,9	36,9	59,3	3,8

	40°C, 8 дней	0	0,088	6,1	0,5	98,1	1,4	31,6	38,2	57,8	4,0
	40°C, 14 дней	0	0,085	6,1	0,5	97,9	1,6	32,0	39,6	56,3	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,088	6,1	0,6	97,3	2,1	32,3	44,1	51,8	4,1
	40°C, 2 месяца	0	0,093	6,1	0,6	96,1	3,3	32,7	52,5	43,8	3,7
F12	t = 0	0	0,086	6,1	0,7	98,2	1,2	33,1	36,6	59,7	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,086	6,1	0,7	98,2	1,1	33,4	36,7	59,6	3,7
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,089	6,1	0,7	98,2	1,2	33,0	37,0	59,2	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,089	6,1	0,5	98,1	1,4	32,8	38,1	57,9	4,1
	40°C, 14 дней	0	0,086	6,1	0,5	97,9	1,6	33,0	39,7	56,2	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,900	6,1	0,6	97,3	2,1	33,3	43,9	51,9	4,2
	40°C, 2 месяца	0	0,095	6,1	0,6	96,1	3,3	33,8	52,3	44,0	3,7

Таблица 29. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антитела Н1Н17161Р в концентрации 33 мг/мл, инкубированного при 40°C в течение не более двух месяцев, – визуальная оценка, OD, pH, SE-UPLC, концентрация согласно RP-UPLC, СЕХ-UPLC

Сос тав	Образец	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показате ль pH	% НМ W	% нативн ых	% LM W	Конц., мг/мл	% кислотн ых	% главных пиков	% основн ых
F1	t = 0	0	0,109	6,1	1,6	97,2	1,2	34	53,5	42,6	4,0
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,109	6,1	1,6	97,2	1,2	34	54,1	42,2	3,7
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,108	6,0	1,7	97,2	1,2	34	54,3	42,2	3,5
	40°C, 8 дней	0	0,105	6,0	1,4	97,1	1,5	34	57,4	38,8	3,9
	40°C, 14 дней	0	0,107	6,0	1,4	96,9	1,7	34	59,6	36,4	3,9
	40°C, 28 дней	0	0,109	6,1	1,6	96,1	2,3	34	63,5	31,2	5,3
	40°C, 2 месяца	0	0,112	6,2	1,7	95,0	3,3	33	74,3	22,4	3,3
F2	t = 0	0	0,111	6,1	1,6	97,2	1,2	33	53,1	43,0	4,0
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,100	6,1	1,6	97,2	1,3	33	53,7	42,8	3,5
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,112	6,0	1,6	97,2	1,2	34	53,5	42,9	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,106	6,0	1,3	97,2	1,5	34	55,5	40,5	4,0
	40°C, 14 дней	0	0,110	6,0	1,3	97,0	1,7	34	57,5	38,4	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,110	6,1	1,4	96,3	2,3	34	59,9	34,7	5,5
	40°C, 2 месяца	0	0,114	6,1	1,5	95,2	3,3	33	69,7	26,5	3,8
F3	t = 0	0	0,110	6,1	1,6	97,2	1,2	34	53,5	42,7	3,9
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,109	6,1	1,8	96,9	1,3	33	54,0	42,3	3,7
	ЗАМОРАЖ./	0	0,109	6,0	1,6	97,1	1,2	34	54,3	42,3	3,4

	ОТТАИВ., 8 циклов										
	40°C, 8 дней	0	0,105	6,0	1,3	97,1	1,5	34	57,2	39,0	3,8
	40°C, 14 дней	0	0,107	6,0	1,4	96,9	1,7	34	59,8	36,2	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,109	6,1	1,5	96,2	2,3	34	63,2	31,7	5,2
	40°C, 2 месяца	0	0,111	6,1	1,6	95,1	3,3	33	74,0	22,9	3,1
F4	t = 0	0	0,110	6,1	1,6	97,2	1,3	34	53,3	43,3	3,4
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,109	6,1	1,6	97,1	1,3	34	53,5	42,9	3,7
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,113	6,1	1,6	97,2	1,2	34	53,9	42,5	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,106	6,0	1,3	97,2	1,5	34	55,5	40,6	3,9
	40°C, 14 дней	0	0,113	6,0	1,4	96,9	1,7	34	57,8	38,2	4,0
	40°C, 28 дней	0	0,110	6,1	1,4	96,3	2,3	34	60,0	34,8	5,3
	40°C, 2 месяца	0	0,114	6,1	1,6	95,1	3,4	33	70,2	26,4	3,4
F5	t = 0	0	0,121	6,1	1,6	97,2	1,2	33	53,6	43,0	3,5
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,122	6,1	1,6	97,1	1,3	34	53,9	42,4	3,7
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,124	6,1	1,6	97,2	1,2	34	54,3	41,9	3,8
	40°C, 8 дней	0	0,114	6,1	1,4	97,1	1,6	34	56,0	39,8	4,2
	40°C, 14 дней	0	0,118	6,1	1,5	96,8	1,8	34	59,0	36,6	4,5
	40°C, 28 дней	0	0,116	6,2	1,5	96,1	2,4	34	61,9	32,5	5,6
	40°C, 2 месяца	0	0,117	6,1	1,7	95,0	3,4	33	72,6	23,9	3,5
F6	t = 0	0	0,121	6,1	1,6	97,2	1,2	33	53,0	43,1	3,8
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,121	6,1	1,6	97,1	1,3	33	53,1	43,1	3,8
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,123	6,1	1,6	97,2	1,2	33	53,3	42,8	3,9
	40°C, 8 дней	0	0,117	6,1	1,4	97,1	1,6	34	53,8	41,9	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,121	6,1	1,4	96,8	1,8	33	56,2	39,2	4,6
	40°C, 28 дней	0	0,118	6,2	1,5	96,1	2,4	33	57,1	36,8	6,1
	40°C, 2 месяца	0	0,119	6,1	1,6	95,0	3,4	33	66,1	30,0	3,9
F7	t = 0	0	0,121	6,1	1,6	97,1	1,3	34	53,7	42,6	3,7
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,122	6,1	1,6	97,0	1,4	34	53,9	42,3	3,9
	ЗАМОРАЖ./ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,123	6,1	1,6	97,2	1,2	34	54,1	42,2	3,7
	40°C, 8 дней	0	0,115	6,1	1,5	97,0	1,6	34	56,3	39,5	4,2
	40°C, 14 дней	0	0,120	6,1	1,5	96,7	1,8	34	59,1	36,4	4,6
	40°C, 28 дней	0	0,117	6,2	1,6	96,0	2,4	34	63,2	31,1	5,7
	40°C, 2 месяца	0	0,119	6,1	1,7	94,9	3,4	33	73,7	22,5	3,9
F8	t = 0	0	0,120	6,1	1,6	97,2	1,2	33	53,3	43,2	3,5

	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,120	6,1	2,5	96,1	1,3	33	53,1	43,1	3,8
	ЗАМОРАЖ/ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,121	6,1	1,6	97,2	1,2	34	52,9	43,1	4,0
	40°C, 8 дней	0	0,117	6,1	1,4	97,1	1,5	34	53,8	41,9	4,3
	40°C, 14 дней	0	0,119	6,1	1,4	96,8	1,8	34	55,8	39,5	4,7
	40°C, 28 дней	0	0,115	6,2	1,5	96,2	2,3	34	56,6	37,5	6,0
	40°C, 2 месяца	0	0,117	6,1	1,5	95,1	3,4	33	65,4	30,4	4,3
F9	t = 0	0	0,112	6,1	1,6	97,2	1,3	33	53,9	42,5	3,6
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,112	6,1	1,6	97,2	1,3	33	54,2	42,2	3,6
	ЗАМОРАЖ/ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,114	6,1	1,6	97,2	1,2	34	54,4	42,0	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,107	6,1	1,2	97,3	1,5	34	57,1	39,1	3,8
	40°C, 14 дней	0	0,114	6,0	1,3	97,0	1,8	34	59,9	36,0	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,110	6,2	1,3	96,4	2,3	34	63,0	31,5	5,6
	40°C, 2 месяца	0	0,114	6,1	1,4	95,2	3,4	33	73,5	23,1	3,4
F10	t = 0	0	0,113	6,1	1,6	97,2	1,2	33	54,2	42,8	3,1
	ВСТРЯХ., 120 минут	0,112	0,000	FDG	1,6	97,2	1,2	33	54,3	42,3	3,5
	ЗАМОРАЖ/ ОТТАИВ., 8 циклов	0,114	0,001	FDG	1,6	97,2	1,2	33	54,5	42,0	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,112	6,1	1,3	97,2	1,6	34	57,1	39,1	3,7
	40°C, 14 дней	0	0,111	6,1	1,3	97,0	1,7	33	59,9	36,0	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,111	6,2	1,4	96,3	2,4	34	62,9	31,7	5,4
	40°C, 2 месяца	0	0,115	6,1	1,5	95,2	3,4	33	73,0	23,7	3,3
F11	t = 0	0	0,110	6,1	1,6	97,2	1,3	33	53,6	43,1	3,4
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,112	6,1	1,7	97,1	1,2	33	53,6	42,8	3,6
	ЗАМОРАЖ/ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,111	6,1	1,6	97,3	1,2	34	53,6	42,8	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,107	6,1	1,2	97,2	1,5	34	55,6	40,6	3,8
	40°C, 14 дней	0	0,112	6,1	1,3	97,0	1,7	34	57,9	38,0	4,1
	40°C, 28 дней	0	0,114	6,1	1,3	96,4	2,3	34	59,7	34,9	5,4
	40°C, 2 месяца	0	0,118	6,1	1,4	95,3	3,3	33	69,5	27,1	3,5
F12	t = 0	0	0,114	6,1	1,6	97,1	1,3	34	53,8	42,8	3,4
	ВСТРЯХ., 120 минут	0	0,114	6,1	1,5	97,2	1,3	34	53,8	42,6	3,6
	ЗАМОРАЖ/ ОТТАИВ., 8 циклов	0	0,113	6,1	1,6	97,2	1,2	34	53,8	42,7	3,6
	40°C, 8 дней	0	0,109	6,1	1,2	97,3	1,5	34	55,5	40,7	3,8
	40°C, 14 дней	0	0,113	6,0	1,2	97,0	1,7	34	57,9	37,9	4,2
	40°C, 28 дней	0	0,113	6,1	1,3	96,4	2,4	34	60,0	34,4	5,7

40°C, месяца	2	0	0,120	6,1	1,4	95,3	3,3	33	69,4	26,8	3,8
-----------------	---	---	-------	-----	-----	------	-----	----	------	------	-----

Таблица 30. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антител Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (соотношение 1:1:1) в концентрации 100 мг/мл, инкубированных при 40°C в течение не более двух месяцев, – визуальная оценка, OD, pH, концентрация согласно SE-UPLC, RP-UPLC

Состав	Образец	Визуальная оценка	OD при 405 нм	ΔOD	Показатель pH	% HMW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл
F1	t = 0	0	0,178	0,00	6,1	1,24	97,70	1,06	99
	120 минут	0	0,175	0,00	6,1	1,76	96,83	1,41	100
	8 циклов	0	0,176	0,00	6,1	1,95	96,41	1,64	99
	40°C, 8 дней	0	0,176	0,00	6,1	2,29	95,56	2,16	98
	40°C, 14 дней	0	0,179	0,00	6,1	2,91	93,82	3,27	99
	40°C, 28 дней	0	0,189	0,01	6,1	4,01	91,58	4,41	103
	40°C, 2 месяца	0	0,191	0,01	6,1	1,32	97,63	1,04	98
	40°C, 3 месяца	0	0,203	0,02	6,3	1,25	97,68	1,07	99
	Световой стресс, контроль	0	0,177	0,00	6,1	1,43	97,19	1,39	98
	Умеренный световой стресс	0	0,178	0,00	6,1	5,56	93,21	1,24	99
Экстремальный световой стресс	0	0,286	0,11	6,1	21,67	76,26	2,07	98	
F2	t = 0	0	0,177	0,00	6,1	1,15	97,79	1,06	97
	120 минут	0	0,179	0,00	6,1	1,52	97,08	1,41	98
	8 циклов	0	0,177	0,00	6,1	1,68	96,67	1,65	97
	40°C, 8 дней	0	0,175	0,00	6,1	1,96	95,88	2,16	97
	40°C, 14 дней	0	0,180	0,00	6,1	2,47	94,24	3,30	97
	40°C, 28 дней	0	0,185	0,01	6,1	3,33	92,34	4,33	102
	40°C, 2 месяца	0	0,193	0,02	6,1	1,14	97,81	1,04	97
	40°C, 3 месяца	0	0,203	0,03	6,2	1,17	97,76	1,08	97
F3	t = 0	0	0,173	0,00	6,1	1,21	97,71	1,08	97
	120 минут	0	0,174	0,00	6,1	1,64	96,97	1,40	101
	8 циклов	0	0,181	0,01	6,1	1,81	96,57	1,63	98
	40°C, 8 дней	0	0,171	0,00	6,1	2,11	95,74	2,15	97
	40°C, 14 дней	0	0,178	0,00	6,1	2,65	94,13	3,23	97
	40°C, 28 дней	0	0,185	0,01	6,1	3,37	92,40	4,23	102
	40°C, 2 месяца	0	0,188	0,02	6,1	1,30	97,62	1,08	97
	40°C, 3 месяца	0	0,203	0,03	6,3	1,22	97,70	1,08	100
F4	t = 0	0	0,180	0,00	6,1	1,18	97,75	1,08	97
	120 минут	0	0,182	0,00	6,1	1,57	97,04	1,38	97
	8 циклов	0	0,178	0,00	6,1	1,76	96,62	1,62	97
	40°C, 8 дней	0	0,172	0,00	6,1	2,09	95,76	2,15	98
	40°C, 14 дней	0	0,179	0,00	6,1	2,68	94,07	3,24	99
	40°C, 28 дней	0	0,187	0,01	6,1	3,48	92,26	4,26	104
	40°C, 2 месяца	0	0,194	0,01	6,1	1,17	97,77	1,07	99

	40°C, 3 месяца	0	0,205	0,02	6,3	1,19	97,73	1,08	98
	Световой стресс, контроль	0	0,178	0,00	6,1	1,27	97,47	1,26	98
	Умеренный световой стресс	0	0,178	0,00	6,1	4,60	94,18	1,22	98
	Экстремальный световой стресс	0	0,233	0,05	6,1	17,01	81,07	1,92	97
F5	t = 0	0	0,194	0,00	6,1	1,12	97,78	1,10	96
	120 минут	0	0,196	0,00	6,1	1,30	97,26	1,44	96
	8 циклов	0	0,198	0,00	6,1	1,43	96,89	1,68	96
	40°C, 8 дней	0	0,187	0,00	6,1	1,65	96,14	2,22	98
	40°C, 14 дней	0	0,190	0,00	6,1	2,07	94,59	3,34	97
	40°C, 28 дней	0	0,195	0,00	6,1	2,88	92,77	4,35	102
	40°C, 2 месяца	0	0,198	0,00	6,1	1,11	97,79	1,10	96
40°C, 3 месяца	0	0,204	0,01	6,3	1,13	97,78	1,10	97	
F6	t = 0	0	0,197	0,00	6,1	1,10	97,82	1,07	96
	120 минут	0	0,197	0,00	6,2	1,31	97,25	1,44	96
	8 циклов	0	0,200	0,00	6,1	1,44	96,86	1,70	96
	40°C, 8 дней	0	0,191	0,00	6,1	1,69	96,09	2,22	96
	40°C, 14 дней	0	0,195	0,00	6,1	2,28	94,37	3,35	96
	40°C, 28 дней	0	0,200	0,00	6,2	3,02	92,66	4,32	102
	40°C, 2 месяца	0	0,199	0,00	6,1	1,10	97,78	1,13	96
40°C, 3 месяца	0	0,208	0,01	6,3	1,12	97,77	1,11	96	
F7	t = 0	0	0,198	0	6,13	1,13	97,82	1,05	95
	120 минут	0	0,196	0	6,14	1,38	97,19	1,43	97
	8 циклов	0	0,209	0,011	6,13	1,53	96,79	1,69	96
	40°C, 8 дней	0	0,189	0	6,09	1,75	96,04	2,22	98
	40°C, 14 дней	0	0,1917	0	6,08	2,26	94,41	3,34	97
	40°C, 28 дней	0	0,1973	0	6,15	3,38	92,08	4,54	104
	40°C, 2 месяца	0	0,1994	0,0014	6,15	1,14	97,79	1,08	97
	40°C, 3 месяца	0	0,2086	0,0106	6,28	1,14	97,76	1,09	97
	Световой стресс, контроль	0	0,1977	0	6,12	1,15	97,56	1,28	98
	Умеренный световой стресс	0	0,2001	0,0021	6,11	4,87	93,85	1,28	98
Экстремальный световой стресс	0	0,287	0,089	6,11	17,14	80,69	2,17	97	
F8	t = 0	0	0,191	0,00	6,1	1,10	97,84	1,06	97
	120 минут	0	0,192	0,00	6,1	1,24	97,33	1,44	96
	8 циклов	0	0,195	0,00	6,1	1,32	97,00	1,67	96
	40°C, 8 дней	0	0,184	0,00	6,1	1,49	96,29	2,22	97
	40°C, 14 дней	0	0,189	0,00	6,1	1,85	94,82	3,32	97
	40°C, 28 дней	0	0,198	0,01	6,2	2,35	93,33	4,32	102
	40°C, 2 месяца	0	0,194	0,00	6,2	1,26	97,69	1,06	97
40°C, 3 месяца	0	0,204	0,01	6,3	1,11	97,79	1,10	101	
F9	t = 0	0	0,177	0	6,11	1,15	97,77	1,09	97
	120 минут	0	0,18	0,003	6,11	1,38	97,25	1,38	97

	8 циклов	0	0,181	0,004	6,1	1,51	96,87	1,63	96
	40°C, 8 дней	0	0,177	0	6,08	1,71	96,12	2,17	97
	40°C, 14 дней	0	0,1813	0,0043	6,08	2,09	94,63	3,28	97
	40°C, 28 дней	0	0,187	0,01	6,13	2,63	93,08	4,29	103
	40°C, 2 месяца	0	0,1914	0,0144	6,11	1,12	97,84	1,03	97
	40°C, 3 месяца	0	0,1987	0,0217	6,23	1,15	97,78	1,08	98
	Световой стресс, контроль	0	0,1776	0,0006	6,12	1,19	97,56	1,26	99
	Умеренный световой стресс	0	0,1777	0,0007	6,12	4,15	94,59	1,26	98
	Экстремальный световой стресс	0	0,2888	0,1118	6,11	15,33	82,28	2,39	99
F10	t = 0	0	0,18	0	6,11	1,17	97,77	1,07	96
	120 минут	0	0,179	0	6,12	1,45	97,13	1,41	96
	8 циклов	0	0,184	0,004	6,1	1,59	96,76	1,65	96
	40°C, 8 дней	0	0,177	0	6,08	1,83	95,99	2,19	97
	40°C, 14 дней	0	0,1812	0,0012	6,09	2,28	94,43	3,30	96
	40°C, 28 дней	0	0,1892	0,0092	6,143	2,95	92,76	4,28	102
	40°C, 2 месяца	0	0,1873	0,0073	6,11	1,15	97,81	1,04	96
	40°C, 3 месяца	0	0,1982	0,0182	6,23	1,17	97,76	1,07	97
F11	t = 0	0	0,177	0	6,12	1,13	97,79	1,08	100
	120 минут	0	0,178	0,001	6,12	1,34	97,25	1,40	97
	8 циклов	0	0,18	0,003	6,1	1,46	96,90	1,65	97
	40°C, 8 дней	0	0,177	0	6,09	1,67	96,16	2,18	96
	40°C, 14 дней	0	0,1807	0,0037	6,08	2,02	94,66	3,31	97
	40°C, 28 дней	0	0,1897	0,0127	6,14	2,48	93,26	4,26	102
	40°C, 2 месяца	0	0,1886	0,0116	6,13	1,20	97,75	1,04	97
	40°C, 3 месяца	0	0,1934	0,0164	6,24	1,15	97,80	1,06	101
F12	t = 0	0	0,178	0	6,1	1,13	97,78	1,10	99
	120 минут	0	0,178	0	6,11	1,30	97,30	1,40	96
	8 циклов	0	0,181	0,003	6,09	1,40	96,96	1,64	97
	40°C, 8 дней	0	0,176	0	6,07	1,59	96,25	2,16	98
	40°C, 14 дней	0	0,1815	0,0035	6,07	1,92	94,82	3,26	97
	40°C, 28 дней	0	0,1895	0,0115	6,1	2,35	93,42	4,24	102
	40°C, 2 месяца	0	0,1955	0,0175	6,11	1,10	97,86	1,04	97
	40°C, 3 месяца	0	0,2008	0,0228	6,22	1,12	97,78	1,10	98
	Световой стресс, контроль	0	0,1786	0,0006	6,12	1,13	97,60	1,26	99
	Умеренный световой стресс	0	0,179	0,001	6,11	3,37	95,38	1,26	98
	Экстремальный световой стресс	0	0,241	0,063	6,12	11,99	85,85	2,16	99

Таблица 31. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антител Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р (при соотношении 1:1:1) в концентрации

100 мг/мл, инкубированных при 40°C в течение не более двух месяцев, – СЕХ-
UPLC

Сос- тав	Образец	Н1Н17139P			Н1Н17203P			Н1Н17161P		
		% кислотных	% главных пиков	% основных	% кислотных	% главных пиков	% основных	% кислотных	% главных пиков	% основных
F1	t = 0	36,1	61,2	2,7	31,9	47,6	20,6	41,2	49,9	8,9
	120 минут	36,0	61,3	2,7	31,8	47,8	20,4	40,9	49,5	9,7
	8 циклов	36,2	61,1	2,7	31,8	47,7	20,5	40,3	49,8	9,8
	40°C, 8 дней	38,2	58,6	3,3	33,9	46,8	19,3	46,1	44,1	9,9
	40°C, 14 дней	39,9	56,6	3,5	35,9	45,3	18,8	48,4	42,2	9,4
	40°C, 28 дней	44,8	51,3	3,9	39,6	41,1	19,3	56,8	37,0	6,2
	40°C, 2 месяца	54,5	42,0	3,5	46,7	32,6	20,7	68,5	27,6	3,8
	40°C, 3 месяца	62,2	32,8	5,0	54,2	27,0	18,8	78,3	16,9	4,8
F2	t = 0	36,2	61,1	2,7	31,7	47,8	20,5	40,6	50,2	9,1
	120 минут	36,0	61,4	2,6	31,6	48,1	20,3	41,2	51,2	7,6
	8 циклов	36,3	61,1	2,7	31,8	47,8	20,4	39,6	49,6	10,7
	40°C, 8 дней	38,1	58,6	3,3	33,6	46,9	19,4	42,2	46,7	11,1
	40°C, 14 дней	39,8	56,7	3,5	35,4	45,6	19,0	44,9	45,1	10,0
	40°C, 28 дней	44,9	51,1	4,0	39,3	41,2	19,5	56,7	36,8	6,4
	40°C, 2 месяца	54,2	42,3	3,5	46,1	32,6	21,3	62,9	32,7	4,4
	40°C, 3 месяца	61,5	33,9	4,7	54,5	28,3	17,2	71,3	23,5	5,2
F3	t = 0	36,1	61,2	2,7	31,7	47,8	20,5	41,4	50,2	8,4
	120 минут	36,0	61,4	2,6	31,6	48,1	20,3	41,2	50,4	8,4
	8 циклов	36,2	61,2	2,6	31,8	47,8	20,4	40,3	49,6	10,0
	40°C, 8 дней	38,1	58,7	3,3	33,6	46,9	19,4	44,8	45,5	9,6
	40°C, 14 дней	39,6	56,8	3,6	35,4	45,6	19,0	47,4	42,5	10,1
	40°C, 28 дней	44,5	51,5	4,0	39,3	41,2	19,5	56,6	37,3	6,1
	40°C, 2 месяца	53,9	42,5	3,6	46,1	32,6	21,3	67,8	27,8	4,5
	40°C, 3 месяца	61,6	34,9	3,5	54,5	28,3	17,2	77,8	17,7	4,4
F4	t = 0	36,2	61,1	2,7	31,9	47,8	20,3	40,5	50,7	8,8
	120 минут	35,9	61,5	2,6	31,7	48,2	20,1	40,2	51,5	8,3
	8 циклов	36,2	61,1	2,7	31,8	47,9	20,3	39,2	50,8	10,0
	40°C, 8 дней	38,1	58,6	3,4	33,8	47,1	19,1	42,6	47,8	9,6
	40°C, 14 дней	40,0	56,6	3,5	35,7	45,9	18,4	44,9	45,6	9,6
	40°C, 28 дней	45,1	51,1	3,8	40,0	41,1	18,9	53,0	40,4	6,6
	40°C, 2 месяца	54,6	42,1	3,4	47,3	32,7	20,0	63,9	32,2	3,9
	40°C, 3 месяца	61,5	34,0	4,6	54,7	28,4	16,9	72,6	23,0	4,4
F5	t = 0	35,9	61,4	2,7	31,5	48,0	20,5	41,5	50,7	7,9

	120 минут	35,7	61,8	2,5	31,2	48,5	20,2	41,6	50,1	8,3
	8 циклов	35,9	61,5	2,7	31,4	48,1	20,5	40,3	50,1	9,6
	40°C, 8 дней	36,8	59,8	3,3	32,4	48,0	19,6	45,2	46,5	8,3
	40°C, 14 дней	38,4	57,7	3,8	34,0	46,4	19,6	46,6	42,1	11,3
	40°C, 28 дней	42,4	53,3	4,3	37,1	43,0	19,9	55,9	37,5	6,5
	40°C, 2 месяца	50,5	45,7	3,8	43,7	36,0	20,3	68,8	27,3	3,9
	40°C, 3 месяца	56,9	38,2	4,9	51,0	32,3	16,7	76,8	17,9	5,4
F6	t = 0	36,0	61,2	2,8	31,7	47,8	20,5	40,3	50,2	9,6
	120 минут	36,2	60,9	2,9	31,6	47,8	20,6	39,1	50,5	10,4
	8 циклов	35,8	61,4	2,8	31,5	48,0	20,4	39,2	50,5	10,3
	40°C, 8 дней	37,0	59,6	3,4	32,7	47,9	19,4	41,7	48,4	9,9
	40°C, 14 дней	38,8	57,5	3,8	34,3	46,7	19,0	43,0	45,7	11,3
	40°C, 28 дней	42,7	53,2	4,1	37,6	43,2	19,1	50,3	42,8	6,9
	40°C, 2 месяца	51,2	45,1	3,7	44,7	36,1	19,2	60,1	35,4	4,5
	40°C, 3 месяца	57,5	37,8	4,7	52,1	32,5	15,5	68,3	26,4	5,4
F7	t = 0	36,0	61,2	2,8	31,6	47,8	20,5	41,0	49,4	9,6
	120 минут	36,1	61,2	2,8	31,6	47,8	20,7	40,0	50,2	9,9
	8 циклов	35,9	61,3	2,7	31,5	48,1	20,4	40,1	49,6	10,3
	40°C, 8 дней	37,1	59,4	3,5	32,8	47,6	19,5	44,9	44,8	10,3
	40°C, 14 дней	38,8	57,4	3,8	34,3	46,5	19,2	47,2	42,8	10,1
	40°C, 28 дней	42,8	53,0	4,1	37,5	43,0	19,5	56,3	37,3	6,4
	40°C, 2 месяца	51,2	45,1	3,7	44,8	36,2	19,0	69,5	27,1	3,4
	40°C, 3 месяца									
F8	t = 0	35,8	61,5	2,7	31,5	48,0	20,5	40,5	51,5	8,0
	120 минут	36,0	61,2	2,7	31,6	47,9	20,6	39,5	50,9	9,7
	8 циклов	35,7	61,8	2,5	31,3	48,7	19,9	40,2	49,9	10,0
	40°C, 8 дней	36,9	59,6	3,5	32,7	47,6	19,7	41,5	48,0	10,5
	40°C, 14 дней	38,7	57,5	3,9	34,3	46,5	19,2	43,2	45,7	11,1
	40°C, 28 дней	42,6	53,3	4,2	37,4	43,1	19,5	50,4	42,9	6,7
	40°C, 2 месяца	50,8	45,5	3,7	44,3	36,0	19,7	60,1	35,7	4,2
	40°C, 3 месяца	57,8	37,3	4,9	52,1	32,1	15,9	68,8	25,8	5,4
F9	t = 0	36,2	61,1	2,7	31,9	47,8	20,2	41,3	49,7	9,0
	120 минут	36,4	60,9	2,7	31,9	47,7	20,5	40,0	50,2	9,9
	8 циклов	36,1	61,3	2,7	31,8	47,9	20,3	39,2	51,0	9,9
	40°C, 8 дней	37,9	58,8	3,3	33,6	47,3	19,1	44,9	45,8	9,3
	40°C, 14 дней	40,0	56,3	3,7	35,7	45,5	18,8	46,8	42,2	11,0
	40°C, 28 дней	44,7	51,3	4,0	39,5	41,5	19,0	56,3	37,9	5,8
	40°C, 2 месяца	53,8	42,6	3,6	46,2	33,3	20,5	67,7	28,9	3,3

	40°C, 3 месяца	60,8	34,4	4,9	54,3	29,2	16,5	76,9	18,2	4,9
F10	t = 0	36,0	61,5	2,5	31,9	47,7	20,4	41,1	50,5	8,4
	120 минут	36,4	60,9	2,7	31,9	47,8	20,3	40,1	50,8	9,1
	8 циклов	36,2	61,2	2,6	31,8	48,0	20,2	39,1	51,1	9,8
	40°C, 8 дней	37,9	58,8	3,3	33,8	47,2	18,9	44,8	46,0	9,2
	40°C, 14 дней	40,2	56,4	3,5	35,8	45,6	18,7	46,3	42,0	11,6
	40°C, 28 дней	44,9	51,1	3,9	39,7	41,7	18,6	56,9	37,5	5,6
	40°C, 2 месяца	54,2	42,4	3,4	46,6	33,2	20,2	67,5	29,2	3,3
	40°C, 3 месяца	60,9	34,6	4,5	53,9	29,0	17,1	75,8	19,5	4,7
F11	t = 0	36,0	61,5	2,5	31,7	48,4	20,0	41,0	51,8	7,2
	120 минут	36,4	60,9	2,7	31,8	47,8	20,4	39,9	50,5	9,6
	8 циклов	36,2	61,2	2,6	31,7	48,1	20,2	38,9	50,8	10,3
	40°C, 8 дней	37,9	58,8	3,3	33,8	47,3	18,9	42,4	47,5	10,1
	40°C, 14 дней	40,2	56,4	3,5	35,7	45,8	18,5	44,2	44,8	10,9
	40°C, 28 дней	44,9	51,1	3,9	39,8	41,7	18,5	52,5	41,6	5,9
	40°C, 2 месяца	54,2	42,4	3,4	45,0	32,1	22,9	59,7	36,2	4,1
	40°C, 3 месяца	60,9	34,6	4,5	54,5	29,4	16,1	72,0	24,3	3,7
F12	t = 0	36,1	61,3	2,6	31,9	48,1	20,0	40,8	51,5	7,7
	120 минут	36,1	61,2	2,7	31,8	47,8	20,4	39,5	49,5	11,0
	8 циклов	36,1	61,2	2,7	31,8	47,9	20,3	38,4	50,8	10,8
	40°C, 8 дней	38,2	58,4	3,4	33,8	47,3	19,0	42,6	47,0	10,3
	40°C, 14 дней	40,0	56,4	3,6	35,6	45,9	18,5	44,1	45,4	10,4
	40°C, 28 дней	44,7	51,3	4,0	39,6	41,7	18,7	52,4	41,7	5,9
	40°C, 2 месяца	53,9	42,6	3,5	44,2	32,0	23,8	58,9	36,6	4,6
	40°C, 3 месяца	60,2	35,1	4,7	53,2	29,4	17,4	71,3	25,1	3,5

Таблица 32. Влияние вспомогательных веществ на стабильность антител N1N17203P, N1N17139P и N1N17161P (при соотношении 1:1:1) в концентрации 100 мг/мл, инкубированных при 40°C в течение не более двух месяцев, – результаты согласно MFI

Образец	Стресс-условие	2–10 мкм	≥ 2 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
		Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)	Конц. (#/мл)
F1	t = 0	1127	1150	23	0
F2		4778	1044	79	13
F3		4112	4201	90	6
F4		1459	1509	50	10
F5		649	695	46	8
F6		831	929	98	27

F7		1136	1249	113	13
F8		2311	2414	102	13
F9		632	655	23	0
F10		990	1028	38	4
F11		1845	1931	86	4
F12		678	722	44	4
F1	ВСТРЯХ.	4778	4995	217	31
F2		2461	2544	83	8
F3		3003	3064	61	0
F4		2497	2553	56	6
F5		1744	1771	27	0
F6		4427	4540	113	8
F7		2734	2797	63	13
F8		3874	4066	192	21
F9		1697	1730	33	4
F10		1876	1926	50	4
F11		2464	2530	67	6
F12		1104	1154	50	8
F1	ЗАМОРАЖ./ОТТАИВ.	6406	6657	250	42
F2		2011	2074	63	6
F3		2572	2616	44	17
F4		2864	2960	96	25
F5		1354	1396	42	2
F6		4141	4379	238	23
F7		3905	3982	77	4
F8		3377	3471	94	4
F9		1965	1996	31	2
F10		1746	1792	46	2
F11		5040	5134	94	6
F12		1304	1323	19	2

Пример 8. Выбор органического соразтворителя для защиты от стресса, представляющего собой перемешивание

[000227] Для защиты белка от агрегации, вызванной перемешиванием, к составам с антителами зачастую добавляют стабилизаторы, такие как поверхностно-активные вещества и органические соразтворители. Оценивали влияние органических соразтворителей и поверхностно-активных веществ на стабильность при воздействии стресс-условия, представляющего собой перемешивание, и термостабильность отдельного антитела к EBOV в концентрации 33,3 мг/мл и смеси из трех совместно составленных антител в концентрации 100 мг/мл (соотношение 1:1:1) в жидких

составах. В предыдущем примере в качестве ключевого вспомогательного компонента был идентифицирован полисорбат 80. В настоящем примере влияние на стабильность разных количеств полисорбата 80 в % вес/объем при воздействии стресс-условия, вызванного орбитальным встряхиванием с частотой 250 об./мин в течение 48 часов. См. таблицы 33–40. Показано, что базовые составы содержали 33,3 мг/мл отдельного антитела (или 100 мг/мл суммарного антитела в совместном составе), 10 мМ гистидина, pH 6,0, 5% вес/объем сахарозы, с 0,04–0,2% полисорбата 80. Составы, не содержащие поверхностно-активного вещества, были менее стабильными при воздействии стресс-условия, представляющего собой перемешивание, по сравнению с составом, содержащим $\geq 0,04\%$ вес/объем PS80. Кроме того, отсутствовали значимые отличия в результатах, полученных посредством MFI и SE-UPLC, между составами, содержащими $\geq 0,04\%$ вес/объем полисорбата 80.

Таблица 33. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к EBOV N1N17203P, – визуальная оценка, OD, pH, % HMW, % нативных, % LMW и концентрация PS80 в % вес/объем

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH	% HMW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл
0,04% вес/объем PS80	t = 0	0	0,087	6,1	1,3	97,7	1,0	33,9
	OB, 250 об./мин, 48 ч	0	0,088	6,0	1,2	97,8	1,0	34,5
0,08% вес/объем PS80	t = 0	0	0,087	6,0	1,3	97,7	1,0	33,8
	OB, 250 об./мин, 48 ч	0	0,087	6,0	1,2	97,8	1,0	34,8
0,12% вес/объем PS80	t = 0	0	0,086	6,0	1,9	97,0	1,1	33,4
	OB, 250 об./мин, 48 ч	0	0,086	6,0	1,8	97,2	1,1	33,8
0,20% вес/объем PS80	t = 0	0	0,087	6,0	1,3	97,6	1,1	33,3
	OB, 250 об./мин, 48 ч	0	0,087	6,0	1,2	97,8	1,1	34,2
0,00% вес/объем PS80	t = 0	0	0,086	6,0	2,4	96,7	1,0	32,5
	OB, 250 об./мин, 48 ч	2	0,365	6,0	55,2	44,1	0,7	32,6

Таблица 34. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к

ЕВОV Н1Н17139Р, – визуальная оценка, OD, рН, % НМW, % нативных, % LMW и концентрация PS80 в % вес/объем

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель рН	% НМW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл
0,04% вес/объем PS80	t = 0	0	0,084	6,0	0,9	97,8	1,2	32,4
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,083	6,0	0,8	97,9	1,2	32,6
0,08% вес/объем PS80	t = 0	0	0,083	6,0	0,9	97,8	1,2	32,4
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,082	6,0	0,8	97,9	1,2	32,5
0,12% вес/объем PS80	t = 0	0	0,084	6,0	0,9	97,8	1,2	32,5
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,083	6,0	0,8	97,9	1,2	32,8
0,20% вес/объем PS80	t = 0	0	0,084	6,0	0,9	97,8	1,3	32,7
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,082	6,0	0,8	97,9	1,3	32,9
0,00% вес/объем PS80	t = 0	0	0,090	6,0	1,6	97,3	1,1	32,3
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,086	6,0	3,3	95,6	1,1	32,0

Таблица 35. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к ЕВОV Н1Н17161Р, – визуальная оценка, OD, рН, % НМW, % нативных, % LMW и концентрация PS80 в % вес/объем

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель рН	% НМW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл
0,04% вес/объем PS80	t = 0	0	0,114	6,0	1,9	96,8	1,3	33
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,111	6,1	1,8	96,9	1,3	33
0,08% вес/объем PS80	t = 0	0	0,112	6,0	1,9	96,8	1,3	33
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,111	6,1	1,8	97,0	1,3	33
0,12% вес/объем PS80	t = 0	0	0,110	6,0	1,9	96,8	1,3	33
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,110	6,0	1,8	97,0	1,3	34
0,20% вес/объем PS80	t = 0	0	0,106	6,0	1,9	96,8	1,3	33
	ОВ, 250 об./мин,	0	0,111	6,1	1,8	96,9	1,3	33

	48 ч							
0,00% вес/объе м PS80	t = 0	0	0,111	6,0	1,9	96,9	1,2	33
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,112	6,0	10,7	88,2	1,1	33

Таблица 36. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитела к EBOV Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р, – визуальная оценка, OD, pH, % HMW, % нативных, % LMW и концентрация PS80 в % вес/объем

Состав	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH	% HMW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл	PS 80, % вес/объем
F1	t = 0	0	0,182	6,1	1,6	97,3	1,2	98	0,058
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,188	6,1	1,6	97,3	1,1	98	0,059
F2	t = 0	0	0,180	6,1	1,6	97,3	1,1	97	0,095
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,180	6,1	1,6	97,3	1,1	98	0,095
F3	t = 0	0	0,175	6,1	1,8	97,1	1,1	93	0,13
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,176	6,1	1,7	97,2	1,1	93	0,129
F4	t = 0	0	0,179	6,1	1,6	97,3	1,1	97	0,207
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,182	6,1	1,6	97,3	1,1	97	0,207
F5	t = 0	0	0,191	6,1	2,1	96,9	1,1	99	
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	0	0,178	6,0	8,8	90,2	1,0	98	

Таблица 37. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к EBOV Н1Н17203Р, – результаты согласно MFI

Базовый состав +	Стресс-условие	10–300 мкм (#/мл)	25–300 мкм (#/мл)
0,04% вес/объем PS80	t = 0	405,12	10,44
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	513,71	20,88
0,08% вес/объем PS80	t = 0	279,82	4,18
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	743,41	31,32
0,12% вес/объем PS80	t = 0	281,91	12,53
	ОВ, 250	1150,62	18,79

	об./мин, 48 ч		
0,20% вес/объем PS80	t = 0	524,15	12,53
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	657,45	8,35
0,00% вес/объем PS80	t = 0	389,9	22,94
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	1524,14	129,27

Таблица 38. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к EBOV Н1Н17139Р, – результаты согласно MFI

Базовый состав +	Стресс-условие	10–300 мкм (#/мл)	25–300 мкм (#/мл)
0,04% вес/объем PS80	t = 0	1675,63	37,61
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	421,82	18,79
0,08% вес/объем PS80	t = 0	208,82	10,44
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	355	12,53
0,12% вес/объем PS80	t = 0	402,82	64,70
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	1002,87	22,98
0,20% вес/объем PS80	t = 0	421,82	18,79
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	1423,56	10,45
0,00% вес/объем PS80	t = 0	98	8,34
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	369,24	6,26

Таблица 39. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитело к EBOV Н1Н17161Р, – результаты согласно MFI

Базовый состав +	Стресс-условие	10–300 мкм (#/мл)	25–300 мкм (#/мл)
0,04% вес/объем PS80	t = 0	17	0
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	2	0
0,08% вес/объем PS80	t = 0	6	0
	ОВ, 250 об./мин,	25	4

	48 ч		
0,12% вес/объем PS80	t = 0	8	4
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	17	8
0,20% вес/объем PS80	t = 0	33	4
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	10	2
0,00% вес/объем PS80	t = 0	15	2
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	8	4

Таблица 40. Влияние присутствия полисорбата 80 на стресс, представляющий собой перемешивание, в составе, содержащем антитела к EBOV Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р, – результаты согласно MFI

Базовый состав +	Стресс-условие	10–300 мкм (#/мл)	25–300 мкм (#/мл)
0,04% вес/объем PS80	t = 0	21	6
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	15	0
0,08% вес/объем PS80	t = 0	8	0
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	2	0
0,12% вес/объем PS80	t = 0	25	2
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	15	0
0,20% вес/объем PS80	t = 0	8	0
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	19	2
0,00% вес/объем PS80	t = 0	2	0
	ОВ, 250 об./мин, 48 ч	25	6

[000228] Антитела к EBOV были нестабильны при перемешивании посредством орбитального встряхивания с частотой 250 об./мин в отсутствие органического соразтворителя или поверхностно-активного вещества. После перемешивания посредством орбитального встряхивания с частотой 250 об./мин в отсутствие соразтворителя или поверхностно-активного вещества раствор становился непрозрачным, наблюдалось значительное увеличение мутности и увеличение количества агрегатов согласно результатам анализа посредством SE-UPLC, а также невозможность извлечения белка посредством RP-UPLC. В отличие от этого 0,1% полисорбата 80 защищал антитела от нестабильности, вызванной перемешиванием.

Пример 9. Выбор концентрации стабилизатора

[000229] Цель данного примера заключалась в определении уровней стабилизирующего компонента, которые можно использовать для разработки состава лекарственного препарата, содержащего 33,3 мг/мл отдельного антитела к EBOV, и совместно составленной смеси из трех антител (соотношение 1:1:1) в концентрации 100 мг/мл. Для исходного состава выбрали 10% сахарозы и ее тестировали в различных количествах для оценки любого изменения стабильности антител: 5%, 10%, 15% и 20%. Базовые составы содержали 100 мг/мл антитела, 10 мМ гистидина при pH 6,0 и 0,1% полисорбата 80.

[000230] При разработке состава с низкой концентрацией в качестве тепловой стабилизатора антител к EBOV была выбрана сахароза. В ходе разработки состава с высокой концентрацией оценивали влияние разных концентраций сахарозы на стабильность антител в концентрациях 100 мг/мл при 25°C в течение от 0 до 6 месяцев и при 40°C в течение от 0 до 3 месяцев. С увеличением концентраций сахарозы уменьшалось образование НМВ-форм, когда составы инкубировали при 40°C в течение 28 дней.

[000231] Результаты данного исследования демонстрируют, что стабильность белка была сопоставима для состава, содержащего 10% вес/объем сахарозы, по сравнению с составами, содержащими 15% или 20% сахарозы, поэтому отсутствовала необходимость в дополнительной сахарозе, превышающей 10% вес/объем. См. таблицы 41–48.

Таблица 41. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1N17203P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – визуальная оценка, OD и pH

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH
5% сахарозы	t = 0	0	0,085	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,085	6,1
	25°C, 3 мес.	0	0,082	6,1
	25°C, 6 мес.	0	0,091	6,1

	40°C, 7 дней	0	0,085	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,086	6,0
	40°C, 21 день	0	0,086	6,1
	40°C, 28 дней	0	0,087	6,1
10% сахарозы	t = 0	0	0,085	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,085	6,1
	25°C, 3 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,093	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,086	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,085	6,0
	40°C, 21 день	0	0,086	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,088	6,1
15% сахарозы	t = 0	0	0,086	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,083	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,090	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,086	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,086	6,0
	40°C, 21 день	0	0,087	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,086	6,0
20% сахарозы	t = 0	0	0,086	5,9
	25°C, 0,5 мес.	0	0,087	5,9
	25°C, 1 мес.	0	0,084	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,095	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,089	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,086	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,085	6,0

	40°C, 21 день	0	0,085	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,086	6,0

Таблица 42. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1H17203P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – результаты, полученные посредством SE-UPLC, RP-UPLC и CEX-UPLC

Базовый состав +	Стресс-условие	SE-UPLC, % HMW	SE-UPLC, % мономерных	SE-UPLC, % LMW	RP-UPLC, мг/мл	CEX, % кислотных	CEX, % главного пика	CEX, % основных
5% сахарозы	t = 0	2,4	96,6	1,0	32,9	33,7	53,4	12,9
	25°C, 0,5 мес.	2,1	96,9	1,1	32,4	33,9	53,7	12,4
	25°C, 1 мес.	2,1	96,8	1,2	32,7	35,0	52,8	12,2
	25°C, 3 мес.	2,1	96,3	1,6	32,6	38,6	50,9	10,5
	25°C, 6 мес.	2,2	95,7	2,1	32,8	42,9	47,1	9,9
	40°C, 7 дней	2,0	96,7	1,3	32,3	35,3	52,3	12,5
	40°C, 14 дней	2,0	96,5	1,5	32,4	37,5	50,7	11,8
	40°C, 21 день	2,1	96,1	1,8	32,5	40,0	48,7	11,3
	40°C, 28 дней	2,2	95,8	2,0	32,8	42,9	46,2	10,9
10% сахарозы	t = 0	2,4	96,6	1,0	33,1	33,7	53,3	13,0
	25°C, 0,5 мес.	2,0	96,9	1,1	32,7	33,9	53,6	12,5
	25°C, 1 мес.	2,0	96,8	1,2	33,0	35,0	52,7	12,3
	25°C, 3 мес.	2,1	96,3	1,6	32,8	38,4	50,8	10,8
	25°C, 6 мес.	2,2	95,7	2,2	33,1	42,7	47,3	10,1
	40°C, 7 дней	2,0	96,8	1,2	32,5	35,1	52,3	12,6
	40°C, 14 дней	2,0	96,5	1,5	32,7	37,6	50,6	11,9
	40°C, 21 день	2,1	96,2	1,8	32,8	39,8	48,7	11,5
	40°C, 28 дней	2,1	95,9	2,0	32,9	42,6	46,3	11,2
15% сахарозы	t = 0	2,4	96,7	1,0	33,1	33,7	53,3	13,0
	25°C, 0,5 мес.	2,0	96,9	1,1	33,0	33,9	53,5	12,6
	25°C, 1 мес.	2,0	96,8	1,2	32,6	34,8	52,7	12,5

	25°C, 3 мес.	2,1	96,4	1,6	32,8	38,2	50,9	10,9
	25°C, 6 мес.	2,1	95,8	2,2	32,8	42,4	47,1	10,4
	40°C, 7 дней	2,0	96,8	1,2	32,9	35,1	52,4	12,6
	40°C, 14 дней	2,0	96,5	1,5	32,4	37,3	50,6	12,2
	40°C, 21 день	2,0	96,2	1,8	32,6	39,5	48,8	11,7
	40°C, 28 дней	2,1	96,0	1,9	32,8	42,3	46,3	11,4
20% сахарозы	t = 0	2,4	96,6	1,0	33,0	33,7	53,4	12,9
	25°C, 0,5 мес.	2,0	96,9	1,1	32,5	33,9	53,6	12,5
	25°C, 1 мес.	2,0	96,8	1,2	32,8	34,8	52,7	12,5
	25°C, 3 мес.	2,0	96,4	1,6	32,7	37,9	50,8	11,3
	25°C, 6 мес.	2,1	95,8	2,1	33,1	41,9	47,5	10,7
	40°C, 7 дней	2,0	96,8	1,2	32,4	34,9	52,5	12,6
	40°C, 14 дней	1,9	96,6	1,5	32,5	37,3	50,6	12,2
	40°C, 21 день	2,0	96,3	1,7	32,7	39,1	49,0	11,9
	40°C, 28 дней	2,0	96,0	1,9	32,8	41,9	46,4	11,7

Таблица 43. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1N17139P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – визуальная оценка, OD и pH

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH
5% сахарозы	t = 0	0	0,083	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,083	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,083	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,086	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,085	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,084	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,084	6,0
	40°C, 21 день	0	0,084	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,082	6,1
10%	t = 0	0	0,083	6,0

сахарозы	25°C, 0,5 мес.	0	0,082	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,081	6,1
	25°C, 3 мес.	0	0,087	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,084	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,083	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,084	6,0
	40°C, 21 день	0	0,084	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,083	6,0
15% сахарозы	t = 0	0	0,083	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,082	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,080	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,085	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,084	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,084	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,082	6,0
	40°C, 21 день	0	0,083	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,082	6,0
20% сахарозы	t = 0	0	0,083	5,9
	25°C, 0,5 мес.	0	0,083	5,9
	25°C, 1 мес.	0	0,082	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,085	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,084	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,085	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,083	5,9
	40°C, 21 день	0	0,085	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,082	6,0

Таблица 44. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1N17139P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – результаты, полученные посредством SE-UPLC, RP-UPLC и

CEX-UPLC

Базовый состав +	Стресс-условие	SE-UPLC, % HMW	SE-UPLC, % мономерных	SE-UPLC, % LMW	RP-UPLC, мг/мл	CEX, % КИСЛОТНЫХ	CEX, % главного пика	CEX, % ОСНОВНЫХ
5% сахарозы	t = 0	1,6	97,2	1,1	32,1	35,9	59,6	4,5
	25°C, 0,5 мес.	1,4	97,4	1,3	32,3	35,8	59,7	4,6
	25°C, 1 мес.	1,3	97,3	1,3	32,5	37,1	58,2	4,7
	25°C, 3 мес.	1,4	96,9	1,7	32,4	39,9	55,2	4,9
	25°C, 6 мес.	1,4	96,3	2,3	32,4	43,0	51,8	5,1
	40°C, 7 дней	1,3	97,4	1,4	32,2	37,0	58,1	4,9
	40°C, 14 дней	1,3	97,1	1,6	32,3	39,0	56,0	5,0
	40°C, 21 день	1,3	96,9	1,9	32,5	40,8	54,1	5,1
	40°C, 28 дней	1,3	96,7	2,1	32,4	43,9	51,0	5,2
10% сахарозы	t = 0	1,6	97,2	1,2	32,3	35,7	59,8	4,5
	25°C, 0,5 мес.	1,3	97,4	1,2	32,5	35,7	59,7	4,6
	25°C, 1 мес.	1,3	97,4	1,3	32,6	37,1	58,1	4,8
	25°C, 3 мес.	1,4	96,9	1,8	32,8	39,5	55,6	4,9
	25°C, 6 мес.	1,4	96,4	2,3	32,8	42,7	52,2	5,2
	40°C, 7 дней	1,3	97,4	1,4	32,4	36,8	58,4	4,9
	40°C, 14 дней	1,3	97,1	1,6	32,6	38,8	56,1	5,1
	40°C, 21 день	1,2	96,9	1,9	32,8	40,6	54,2	5,2
	40°C, 28 дней	1,3	96,7	2,1	32,6	43,8	51,0	5,3
15% сахарозы	t = 0	1,6	97,2	1,1	32,3	35,7	59,8	4,5
	25°C, 0,5 мес.	1,3	97,5	1,2	32,4	35,7	59,7	4,6
	25°C, 1 мес.	1,3	97,4	1,3	32,6	37,0	58,2	4,8
	25°C, 3 мес.	1,3	96,9	1,8	32,8	39,6	55,3	5,1
	25°C, 6 мес.	1,4	96,4	2,3	32,6	42,5	52,3	5,3
	40°C, 7 дней	1,3	97,4	1,4	32,4	36,6	58,5	4,9
	40°C, 14 дней	1,3	97,1	1,6	32,5	38,7	56,2	5,1
	40°C, 21 день	1,2	96,9	1,9	32,8	40,5	54,2	5,3

	40°C, 28 дней	1,3	96,7	2,1	32,7	43,3	51,2	5,5
20% сахарозы	t = 0	1,6	97,2	1,2	32,6	35,8	59,7	4,5
	25°C, 0,5 мес.	1,3	97,5	1,2	32,7	35,6	59,7	4,7
	25°C, 1 мес.	1,3	97,4	1,3	32,9	36,7	58,5	4,8
	25°C, 3 мес.	1,3	96,9	1,8	33,1	39,4	55,6	5,1
	25°C, 6 мес.	1,3	96,4	2,3	33,1	42,4	52,3	5,4
	40°C, 7 дней	1,3	97,4	1,4	32,7	36,6	58,4	5,0
	40°C, 14 дней	1,3	97,1	1,6	32,9	38,4	56,4	5,3
	40°C, 21 день	1,3	96,9	1,9	33,0	40,2	54,3	5,5
	40°C, 28 дней	1,3	96,7	2,0	33,0	42,9	51,5	5,6

Таблица 45. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1N17161P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – визуальная оценка, OD и pH

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель pH
5% сахарозы	t = 0	0	0,114	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,112	6,1
	25°C, 3 мес.	0	0,109	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,110	6,1
	40°C, 7 дней	0	0,110	6,1
	40°C, 14 дней	0	0,112	6,0
	40°C, 21 день	0	0,115	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,111	6,1
10% сахарозы	t = 0	0	0,116	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,114	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,111	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,110	6,1
	40°C, 7 дней	0	0,113	6,1

	40°C, 14 дней	0	0,114	6,0
	40°C, 21 день	0	0,112	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,114	6,0
15% сахарозы	t = 0	0	0,114	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,111	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,113	6,1
	40°C, 7 дней	0	0,110	6,1
	40°C, 14 дней	0	0,110	6,0
	40°C, 21 день	0	0,112	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,113	6,0
20% сахарозы	t = 0	0	0,113	6,0
	25°C, 0,5 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 1 мес.	0	0,113	6,0
	25°C, 3 мес.	0	0,109	6,0
	25°C, 6 мес.	0	0,113	6,0
	40°C, 7 дней	0	0,109	6,0
	40°C, 14 дней	0	0,114	6,0
	40°C, 21 день	0	0,112	6,0
	40°C, 28 дней	0	0,112	6,0

Таблица 46. Стабильность в условиях ускоренного старения антитела к EBOV N1N17161P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – результаты, полученные посредством SE-UPLC, RP-UPLC и CEX-UPLC

Базовый состав +	Стресс-условие	SE-UPLC, % HMW	SE-UPLC, % мономерных	SE-UPLC, % LMW	RP-UPLC, мг/мл	CEX, % кислотных	CEX, % главного пика	CEX, % основных
5% сахарозы	t = 0	1,9	96,9	1,3	33	53,9	41,3	4,8
	40°C, 7 дней	1,4	97,2	1,5	33	56,5	39,0	4,5
	40°C,	1,4	96,9	1,7	33	59,1	36,4	4,5

	14 дней							
	40°C, 21 день	1,5	96,5	2,0	34	61,5	33,9	4,7
	40°C, 28 дней	1,5	96,2	2,3	34	64,3	30,1	5,6
	25°C, 0,5 мес.	1,5	97,2	1,3	33	55,7	40,5	3,8
	25°C, 1 мес.	1,5	97,1	1,5	34	55,8	38,6	5,7
	25°C, 3 мес.	1,6	96,6	1,9	33	62,1	35,3	2,6
	25°C, 6 мес.	1,7	95,9	2,4	33	69,6	26,9	3,5
10% сахарозы	t = 0	1,9	96,9	1,3	33	53,9	41,6	4,6
	40°C, 7 дней	1,3	97,2	1,5	34	56,3	39,0	4,7
	40°C, 14 дней	1,4	96,9	1,7	34	58,9	36,4	4,7
	40°C, 21 день	1,5	96,6	2,0	34	61,5	33,8	4,7
	40°C, 28 дней	1,5	96,3	2,2	34	64,3	30,9	4,8
	25°C, 0,5 мес.	1,4	97,3	1,3	34	54,0	41,6	4,4
	25°C, 1 мес.	1,5	97,1	1,5	34	56,0	38,3	5,7
	25°C, 3 мес.	1,5	96,6	1,9	34	62,3	35,0	2,7
	25°C, 6 мес.	1,6	96,0	2,4	34	69,4	27,4	3,2
15% сахарозы	t = 0	1,9	96,9	1,2	33	54,6	41,7	3,8
	40°C, 7 дней	1,3	97,2	1,5	33	56,5	39,6	3,9
	40°C, 14 дней	1,4	97,0	1,7	33	59,1	36,6	4,3
	40°C, 21 день	1,4	96,6	2,0	34	61,4	33,5	5,1
	40°C, 28 дней	1,4	96,3	2,3	34	64,2	30,5	5,3
	25°C, 0,5 мес.	1,4	97,3	1,3	33	54,6	40,5	4,9
	25°C, 1 мес.	1,4	97,1	1,5	34	55,7	38,7	5,6
	25°C, 3 мес.	1,5	96,7	1,9	34	61,9	35,3	2,8
	25°C, 6 мес.	1,5	96,0	2,4	34	69,0	27,6	3,4
20% сахарозы	t = 0	1,9	96,9	1,3	33	54,4	42,0	3,6
	40°C, 7 дней	1,3	97,2	1,5	33	56,3	38,8	4,9
	40°C, 14 дней	1,3	97,0	1,7	33	59,0	36,3	4,7
	40°C, 21 день	1,4	96,7	2,0	34	61,4	33,8	4,8
	40°C, 28 дней	1,4	96,4	2,2	34	64,1	30,6	5,3
	25°C, 0,5 мес.	1,4	97,3	1,3	33	54,2	41,5	4,3
	25°C, 1 мес.	1,4	97,1	1,5	34	55,7	38,4	5,9

	25°C, 3 мес.	1,5	96,7	1,9	34	61,6	36,1	2,3
	25°C, 6 мес.	1,5	96,1	2,5	34	68,9	27,6	3,6

Таблица 47. Стабильность в условиях ускоренного старения антител к EBOV Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р при высокой концентрации с тепловыми стабилизаторами – визуальная оценка, OD, рН, SE-UPLC и RP-UPLC

Базовый состав +	Стресс-условие	Визуальная оценка	OD при 405 нм	Показатель рН	% HMW	% нативных	% LMW	Конц., мг/мл
5% сахарозы	t = 0	0	0,182	6,0	2,08	96,9	1,03	96
	25°C, 0,5 мес.	0	0,183	6,1	2,2	96,66	1,14	98
	25°C, 1 мес.	0	0,187	6,1	2,34	96,39	1,26	96
	25°C, 3 мес.	0	0,177	6,1	2,65	95,6	1,75	95
	25°C, 6 мес.	0	0,184	6,1	2,95	94,84	2,2	94
	40°C, 7 дней	0	0,179	6,1	2,29	96,39	1,31	98
	40°C, 14 дней	0	0,182	6,1	2,51	95,96	1,54	98
	40°C, 21 день	0	0,191	6,1	2,68	95,45	1,87	95
	40°C, 28 дней	0	0,191	6,1	2,83	95,11	2,06	96
	40°C, 2 мес.	0	0,193	6,1	3,56	93,35	3,09	96
	40°C, 3 мес.	0	0,205	6,1	4,22	91,61	4,17	93
10% сахарозы	t = 0	0	0,175	6,0	2,06	96,89	1,04	97
	25°C, 0,5 мес.	0	0,180	6,0	2,14	96,71	1,15	99
	25°C, 1 мес.	0	0,195	6,1	2,26	96,44	1,29	96
	25°C, 3 мес.	0	0,177	6,1	2,56	95,68	1,76	95
	25°C, 6 мес.	0	0,182	6,1	2,84	94,93	2,22	95
	40°C, 7 дней	0	0,180	6,1	2,23	96,44	1,33	97
	40°C, 14 дней	0	0,184	6,0	2,42	96,04	1,55	98
	40°C, 21 день	0	0,187	6,1	2,57	95,57	1,85	96
	40°C, 28 дней	0	0,187	6,1	2,69	95,26	2,05	96
	40°C, 2 мес.	0	0,194	6,1	3,29	93,66	3,05	97
	40°C, 3 мес.	0	0,208	6,1	3,93	91,89	4,18	95
15% сахарозы	t = 0	0	0,175	6,0	2,06	96,9	1,04	96
	25°C, 0,5 мес.	0	0,177	6,0	2,11	96,73	1,16	98
	25°C, 1 мес.	0	0,178	6,1	2,22	96,52	1,26	96

	25°C, 3 мес.	0	0,179	6,1	2,49	95,78	1,73	96
	25°C, 6 мес.	0	0,179	6,1	2,72	95,09	2,19	95
	40°C, 7 дней	0	0,181	6,1	2,17	96,5	1,32	98
	40°C, 14 дней	0	0,179	6,0	2,34	96,13	1,54	99
	40°C, 21 день	0	0,183	6,1	2,48	95,72	1,81	95
	40°C, 28 дней	0	0,189	6,1	2,61	95,33	2,06	96
	40°C, 2 мес.	0	0,194	6,1	3,12	93,85	3,03	96
	40°C, 3 мес.	0	0,201	6,1	3,71	92,13	4,15	95
20% сахарозы	t = 0	0	0,178	6,0	2,05	96,91	1,03	96
	25°C, 0,5 мес.	0	0,174	6,0	2,07	96,78	1,14	99
	25°C, 1 мес.	0	0,178	6,1	2,2	96,51	1,31	96
	25°C, 3 мес.	0	0,181	6,0	2,42	95,81	1,77	95
	25°C, 6 мес.	0	0,175	6,1	2,64	95,13	2,22	95
	40°C, 7 дней	0	0,184	6,1	2,15	96,53	1,33	98
	40°C, 14 дней	0	0,178	6,0	2,28	96,18	1,54	99
	40°C, 21 день	0	0,185	6,1	2,42	95,71	1,87	96
	40°C, 28 дней	0	0,192	6,1	2,53	95,41	2,06	96
	40°C, 2 мес.	0	0,192	6,0	3,02	93,93	3,05	96
	40°C, 2 мес.	0	0,199	6,1	3,51	92,37	4,13	95

Таблица 48. Стабильность в условиях ускоренного старения антител к EBOV H1N17203P, H1N17139P и H1N17161P при высокой концентрации (100 мг/мл) с тепловыми стабилизаторами – результаты CEX-UPLC

Состав	Стресс-условие	H1N17139P			H1N17203P			H1N17161P		
		% кислотных	% главных пиков	% основных	% кислотных	% главных пиков	% основных	% кислотных	% главных пиков	% основных
5% сахарозы	t = 0	35,7	61,4	2,9	31,1	46,4	22,5	46,1	48,8	5,1
	40°C	37,0	59,5	3,5	32,5	45,6	21,9	50,4	44,3	5,3
	40°C	39,1	57,1	3,8	34,7	44,1	21,3	53,8	41,1	5,1
	40°C	41,2	55,0	3,8	36,7	43,0	20,4	54,8	39,0	6,2
	40°C	43,7	52,2	4,1	38,7	41,1	20,2	56,7	36,2	7,1
	40°C	53,2	42,5	4,3	46,1	31,7	22,2	71,2	24,4	4,4
	40°C	60,6	35,0	4,4	53,6	28,3	18,1	79,8	16,2	4,0
	25°C	35,7	61,2	3,2	31,3	46,4	22,3	48,0	46,5	5,5
	25°C	36,3	60,4	3,3	31,8	46,8	21,3	46,7	46,7	6,5
	25°C	39,3	57,6	3,1	35,3	45,3	19,4	56,9	40,4	2,6

	25°C	43,8	52,5	3,8	39,3	42,1	18,5	63,3	32,3	4,4
10% сахарозы	t = 0	35,9	61,2	2,9	31,1	46,4	22,5	46,1	48,8	5,1
	40°C	36,9	59,5	3,6	32,5	45,5	22,0	50,2	44,0	5,8
	40°C	38,9	57,2	3,9	34,5	44,1	21,5	53,6	41,3	5,1
	40°C	41,1	54,9	4,0	36,6	43,0	20,4	54,1	38,6	7,3
	40°C	43,4	52,4	4,2	38,6	41,3	20,1	56,8	35,7	7,5
	40°C	52,7	42,9	4,4	45,8	32,4	21,8	71,0	24,6	4,5
	40°C	59,5	36,5	4,1	52,9	28,4	18,6	81,0	15,3	3,8
	25°C	35,6	61,2	3,2	31,3	46,3	22,4	48,0	46,6	5,4
	25°C	36,2	60,3	3,5	31,7	46,9	21,3	46,5	46,5	7,0
	25°C	39,1	57,7	3,2	35,1	45,1	19,8	56,7	40,2	3,1
	25°C	44,0	52,3	3,7	39,2	41,8	19,1	62,6	32,7	4,7
15% сахарозы	t = 0	35,9	61,2	2,9	31,1	46,5	22,4	46,0	48,7	5,4
	40°C	36,7	59,5	3,8	32,5	45,6	21,9	50,5	43,9	5,6
	40°C	38,7	57,4	3,9	34,5	44,1	21,4	53,1	41,2	5,6
	40°C	40,9	54,9	4,1	36,4	42,9	20,7	53,4	38,9	7,7
	40°C	43,1	52,7	4,2	38,4	41,5	20,1	57,1	36,0	6,9
	40°C	52,4	43,0	4,6	45,5	32,8	21,8	70,1	24,9	4,9
	40°C	59,4	36,3	4,4	54,2	29,4	16,4	81,2	15,5	3,2
	25°C	35,6	61,2	3,2	31,3	46,5	22,2	47,9	46,7	5,4
	25°C	36,2	60,5	3,3	31,7	47,0	21,3	46,7	46,6	6,7
	25°C	39,0	57,7	3,3	35,0	44,9	20,1	56,1	39,6	4,3
	25°C	43,5	52,7	3,8	38,6	41,8	19,6	62,2	33,4	4,4
20% сахарозы	t = 0	35,9	61,2	2,9	31,1	46,2	22,7	46,1	48,9	5,0
	40°C	36,7	59,6	3,6	32,4	45,1	22,5	50,1	44,5	5,4
	40°C	38,6	57,4	4,0	34,2	43,9	21,9	53,5	41,1	5,4
	40°C	40,6	55,2	4,2	36,2	43,0	20,8	53,5	38,9	7,6
	40°C	42,9	52,7	4,4	37,8	41,3	20,9	57,0	36,7	6,3
	40°C	51,7	43,6	4,7	44,8	32,5	22,7	66,4	27,4	6,2
	40°C	58,8	36,8	4,5	55,3	30,7	14,0	79,7	14,4	5,8
	25°C	35,6	61,2	3,2	31,3	46,4	22,3	47,9	46,7	5,5
	25°C	35,7	60,9	3,4	31,6	46,8	21,6	46,6	45,8	7,7
	25°C	38,6	58,1	3,3	34,7	45,4	20,0	56,9	40,6	2,5
	25°C	43,1	53,0	3,9	38,4	42,0	19,7	61,7	33,3	5,1

Пример 10. Научные исследования стабильности составленной лекарственной субстанции (FDS) (12 месяцев) для составленных по отдельности FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P

[000232] Исследуемые и клинические FDS изготавливали посредством сопоставимых технологических процессов, а способы, используемые для оценки стабильности исследуемого материала, были аналогичны способам, используемым для оценки стабильности материала, предназначенного для клинических исследований. Следовательно, результаты, полученные в ходе научных исследований

стабильности, можно использовать для оценки стабильности материала, предназначенного для клинических исследований.

[000233] В настоящем исследовании долговременной стабильности оценивали стабильность FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P в течение 12 месяцев хранения при -80°C и -30°C . FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P сохраняли стабильность в течение по меньшей мере 12 месяцев при хранении при -80°C и -30°C .

[000234] Непрерывные исследования долговременной стабильности длились в течение всего срока действия протокола стабильности, что представлено в таблице 49. Образцы анализировали в соответствии с планом анализа, приведенным в таблице 50. План анализа, предварительные критерии приемлемости и план отбора образцов представлены в таблице 50.

Таблица 49. Сводный обзор исследований стабильности составленных лекарственных субстанций для H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P

Исследование №	Тип исследования	Емкость/средство для укупоривания	Условия хранения	Продолжительность исследования	Имеющиеся данные
H1H17203P-SS018	Исследование	Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой, покрытой силиконом, облученные гамма-излучением	-80°C	84 месяца	12 месяцев
			-30°C	84 месяца	12 месяцев
			-20°C	3 месяца	3 месяца
			5°C	56 дней	56 дней
			$25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$	28 дней	28 дней
			$40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$	28 дней	28 дней
			Перемешивание	120 минут	120 минут
H1H17139P-SS018	Исследование	Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой, покрытой силиконом, облученные гамма-излучением	-80°C	84 месяца	12 месяцев
			-30°C	84 месяца	12 месяцев
			-20°C	3 месяца	3 месяца
			5°C	56 дней	56 дней
			$25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$	28 дней	28 дней
			$40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$	28 дней	28 дней
			Замораживание/оттаивание	8 циклов	8 циклов

Исследование №	Тип исследования	Емкость/средство для укупоривания	Условия хранения	Продолжительность исследования	Имеющиеся данные
			Перемешивание	120 минут	120 минут
			Замораживание/оттаивание	8 циклов	8 циклов
H1H17161P-SS018	Исследование	Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой, покрытой силиконом, облученные гамма-излучением	-80°C	84 месяца	12 месяцев
			-30°C	84 месяца	12 месяцев
			-20°C	3 месяца	3 месяца
			5°C	56 дней	56 дней
			25°C/60% RH	28 дней	28 дней
			40°C/75% RH	28 дней	28 дней
			Перемешивание	120 минут	120 минут
			Замораживание/оттаивание	8 циклов	8 циклов

RH, относительная влажность

Таблица 50. План анализа и предварительные критерии приемлемости для научных исследований стабильности составленных лекарственных субстанций N1N17203P, N1N17139P, N1N17161P

Анализ	Предварительные критерии приемлемости	Исследуемые образцы, подлежащие анализу
Физическая форма/состояние	Жидкость, которая практически не содержит видимых частиц	Все образцы
Прозрачность	Мутность не превышает такую у референтной суспензии IV	Все образцы
Цвет	Интенсивность окрашивания не превышает таковую у референтного раствора BY2	Все образцы
Показатель pH	От 5,8 до 6,2	Все образцы
Содержание суммарного белка (A280)	90–110 мг/мл	N/A
Содержание суммарного белка (RP-UPLC)	90–110 мг/мл	Все образцы
Активность: анализ псевдовируснейтрализующей активности	От 50% до 150% относительно референтного стандарта	t = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при -80°C и -30°C, 3 месяца (-20°C), 56 дней (5°C), 28 дней (25°C/60% RH) и 28 дней (40°C/75% RH)
Активность: анализ ADCC	От 50% до 150% относительно референтного стандарта	t = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при -80°C и -30°C, 3 месяца (-20°C), 56 дней (5°C), 28 дней (25°C/60% RH) и 28 дней (40°C/75% RH)
Чистота согласно MCE в восстанавливающих условиях а. % чистоты b. % NGHC c. % LMW	а. Пик HC + пик LC \geq 80% общей площади пика b. \leq 15% NGHC c. \leq 10% LMW-форм	t = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при -80°C и -30°C, 3 месяца (-20°C), 56 дней (5°C), 28 дней (25°C/60% RH) и 28 дней (40°C/75% RH)

Анализ	Предварительные критерии приемлемости	Исследуемые образцы, подлежащие анализу
Чистота согласно MCE в невосстанавливающих условиях а. % чистоты б. % LMW в. % HMW	а. $MP + PGMP \geq 80\%$ общей площади пика б. $\leq 15\%$ LMW-форм в. N/A	$t = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72$ и 84 месяца при -80°C и -30°C , 3 месяца (-20°C), 56 дней (5°C), 28 дней ($25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$) и 28 дней ($40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$)
Чистота согласно SE-UPLC а. % чистоты главного пика б. % LMW в. % HMW	а. $\geq 90\%$ общей площади пика б. $\leq 5\%$ LMW-форм в. $\leq 7\%$ HMW-форм	Все образцы
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC а. % области 1 б. % области 2 в. % области 3	а. $\leq 65\%$ области 1 б. $\geq 35\%$ области 2 в. $\leq 20\%$ области 3	Все образцы

A_{280} : поглощение при 280 нм; CEX: катионообменная хроматография; SE-UPLC: эксклюзионная сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; HMW: высокомолекулярные; HC: тяжелая цепь; LC: легкая цепь; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь

Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции

Результаты научного исследования долговременной стабильности FDS N1N17203P

[000235] В научных исследованиях стабильности было установлено, что FDS C2P1 оставалась физически и химически стабильной при хранении при -80°C и -30°C (таблица 51 и таблица 52 соответственно). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. Научные исследования стабильности по оценке FDS C2P1 в условиях долговременного хранения будут продолжены до 84 месяцев.

Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения FDS H1H17203P

[000236] Результаты научных исследований стабильности указывали на то, что FDS C2P1 оставалась физически и химически стабильной при хранении при -20°C в течение 3 месяцев и при 5°C в течение 56 дней (таблица 53 и таблица 54). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. После хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH (таблица 54) в течение 28 дней по результатам SE-UPLC для H1H17203P наблюдали незначительное увеличение на 0,3% HMW-форм. После инкубации при $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH в течение 28 дней не выявили значимых изменений в других контролируемых свойствах. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в условиях ускоренного старения -20°C , 5°C и $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH.

Результаты исследования стабильности в стресс-условиях FDS H1H17203P

[000237] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 в стресс-условиях $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH, представлены в таблице 55. По результатам SE-UPLC наблюдали увеличение на 1,2% HMW-форм и на 0,4% LMW-форм; а по результатам CEX-UPLC наблюдали увеличение на 11,1% в области 1. Значимых изменений в других контролируемых свойствах не выявили. FDS C2P1 сохраняла активность после инкубации при $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH в течение 28 дней. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в стресс-условиях $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH.

[000238] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 после перемешивания и воздействия условий замораживания/оттаивания, представлены в таблице 56. FDS C2P1 сохраняла физическую и химическую стабильность при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут или после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -30°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности H1H17203P не выявили ни по одному из контролируемых свойств. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 в условиях перемешивания и замораживания/оттаивания.

Результаты научного исследования долговременной стабильности FDS H1H17139P

[000239] Согласно результатам научных исследований стабильности было установлено, что FDS C2P1 сохраняла физическую и химическую стабильность при хранении при -80°C и -30°C (таблица 57 и таблица 58). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. Научные исследования стабильности по оценке FDS C2P1 в условиях долговременного хранения будут продолжены до 84 месяцев.

Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения FDS H1H17139P

[000240] Результаты научных исследований стабильности указывали на то, что FDS C2P1 оставалась физически и химически стабильной при хранении при -20°C в течение 3 месяцев и при 5°C в течение 56 дней (таблица 59 и таблица 60). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. После хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ (таблица 60) в течение 28 дней по результатам SE-UPLC наблюдали незначительное увеличение на 0,3% HMW-форм. После инкубации при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ в течение 28 дней не выявили значимых изменений в других контролируемых свойствах. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в условиях ускоренного старения -20°C , 5°C и $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$.

Результаты исследования стабильности в стресс-условиях FDS H1H17139P

[000241] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 в стресс-условиях $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$, представлены в таблице 61. По результатам SE-UPLC наблюдали увеличение на 0,9% HMW-форм и на 0,4% LMW-форм; а по результатам CEX-UPLC наблюдали увеличение на 11,1% в области 1 и уменьшение на 12,9% в области 2. Значимых изменений в других контролируемых свойствах не выявили. FDS C2P1 сохраняла активность после инкубации при $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ в течение 28 дней. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в стресс-условиях $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$.

[000242] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 после перемешивания и воздействия условий замораживания/оттаивания,

представлены в таблице 62. FDS C2P1 сохраняла физическую и химическую стабильность при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут или после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -30°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности H1H17139P не выявили ни по одному из контролируемых свойств. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 в условиях перемешивания и замораживания/оттаивания.

Результаты научного исследования долговременной стабильности FDS H1H17161P

[000243] Согласно результатам научных исследований стабильности было установлено, что FDS C2P1 сохраняла физическую и химическую стабильность при хранении при -80°C и -30°C (таблица 63 и таблица 64). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. Научные исследования стабильности по оценке FDS C2P1 в условиях долговременного хранения будут продолжены до 84 месяцев.

Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения FDS H1H17161P

[000244] Результаты научных исследований стабильности указывали на то, что FDS C2P1 оставалась физически и химически стабильной при хранении при -20°C в течение 3 месяцев и при 5°C в течение 56 дней (таблица 65 и таблица 66). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств. После хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ (таблица 66) в течение 28 дней по результатам SE-UPLC наблюдали незначительное увеличение на 0,4% HMW-форм. После инкубации при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ в течение 28 дней не выявили значимых изменений в других контролируемых свойствах. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в условиях ускоренного старения -20°C , 5°C и $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$.

Результаты исследования стабильности в стресс-условиях FDS H1H17161P

[000245] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 в стресс-условиях $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$, представлены в таблице 67. По

результатам SE-UPLC наблюдали увеличение на 1,0% HMW-форм и на 0,4% LMW-форм; а по результатам CEX-UPLC наблюдали увеличение на 14,4% в области 1. Значимых изменений в других контролируемых свойствах не выявили. FDS C2P1 сохраняла активность после инкубации при 40°C/75% RH в течение 28 дней. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 при хранении в стресс-условиях 40°C/75% RH.

[000246] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа FDS C2P1 после перемешивания и воздействия условий замораживания/оттаивания, представлены в таблице 68. FDS C2P1 сохраняла физическую и химическую стабильность при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут или после воздействия 8 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -30°C и оттаивания при комнатной температуре). Существенных изменений в физической или химической стабильности H1H17161P не выявили ни по одному из контролируемых свойств. Были выполнены научные исследования по оценке FDS C2P1 в условиях перемешивания и замораживания/оттаивания.

Выводы по стабильности

[000247] FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P могут выдерживать кратковременные воздействия стресс-условий, представляющих собой охлаждение, комнатную температуру и перемешивание, а также их можно замораживать и оттаивать без ущерба для физической или химической стабильности белка. Данные результаты указывают на то, что FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P были стабильны при изготовлении лекарственного продукта (DP), содержащего трехкомпонентную комбинацию. Необходимо избегать воздействия на FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P температур, превышающих комнатную температуру.

Рекомендованные условия хранения

[000248] Рекомендуемая температура длительного хранения для FDS C2P1 H1H17203P, FDS C2P1 H1H17139P и FDS C2P1 H1H17161P составляет -30°C.

Таблица 51. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17203P в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -80°C

Состав		H1H17203P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -80°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,1	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	99,7	98,7	98,1	99,0	99,2
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	NR	95,9	NR	95,7
	LMW	3,6	NR	NR	3,5	NR	4,0
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	NR	92,0	NR	92,1
	NGHC	7,2	NR	NR	7,0	NR	7,2
	LMW	0,4	NR	NR	0,2	NR	0,2
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,1	99,1	99,1	99,1	99,1
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC (%)	Область 1	34,7	34,7	34,5	34,5	34,7	34,7
	Область 2	53,5	53,5	53,7	53,6	54,0	54,0
	Область 3	11,8	11,8	11,8	11,9	11,3	11,3
Относительная активность (%)	Анализ псевдовируснейтрализующей активности	90	NR	NR	96	NR	104
	Анализ ADCC	80	NR	NR	118	NR	91

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность;

Таблица 52. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17203P в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -30°C

Состав		H1H17203P в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -30°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,1	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	99,2	98,0	98,3	99,0	99,6
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	NR	96,0	NR	95,6
	LMW	3,6	NR	NR	3,5	NR	4,1
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	NR	91,1	NR	92,2
	NGHC	7,2	NR	NR	7,3	NR	7,0
	LMW	0,4	NR	NR	0,4	NR	0,2
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,1	99,1	99,1	99,1	99,1
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC (%)	Область 1	34,7	34,8	34,5	34,5	34,7	34,7
	Область 2	53,5	53,5	53,7	53,5	53,9	54,0
	Область 3	11,8	11,8	11,8	12,0	11,4	11,3
Относительная активность (%)	Анализ псевдовирусней нейтрализующей активности	90	NR	NR	90	NR	106
	Анализ ADCC	80	NR	NR	101	NR	84

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW:

высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 53. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 N1N17203P в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения, представляющих собой воздействие температуры -20°C

Состав		N1N17203P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		Длительность хранения при -20°C (месяцы)			
		0	1	2	3
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	99,8	98,2	99,0
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	NR	95,9
	LMW	3,6	NR	NR	3,4
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	NR	91,9
	NGHC	7,2	NR	NR	6,9
	LMW	0,4	NR	NR	0,4
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,1	99,1	99,1
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,8	0,8	0,8	0,8
CEX-UPLC (%)	Область 1	34,7	34,7	34,5	34,5
	Область 2	53,5	53,5	53,8	53,6
	Область 3	11,8	11,8	11,7	11,9
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной нейтрализующей активности	90	NR	NR	92
	Анализ ADCC	80	NR	NR	102

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW:

высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность;

Таблица 54. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции С2Р1 Н1Н17203Р в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Состав		Н1Н17203Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением						
Анализ	t = 0	Хранение при 5°C (дни)			Хранение при 25°C/60%RH (дни)			
		14	28	56	7	14	28	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель рН		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	98,2	100,0	99,0	99,6	98,0	100,9
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	NR	95,5	NR	NR	95,5
	LMW	3,6	NR	NR	3,5	NR	NR	3,8
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	NR	92,2	NR	NR	91,6
	NGHC	7,2	NR	NR	7,0	NR	NR	7,1
	LMW	0,4	NR	NR	0,1	NR	NR	0,5
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,1	99,0	99,0	99,0	98,9	98,8
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	HMW	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	1,1
СЕХ-UPLC (%)	Область 1	34,7	34,7	34,7	34,4	34,6	34,9	35,5
	Область 2	53,5	53,6	53,6	53,9	53,8	53,8	53,7
	Область 3	11,8	11,7	11,7	11,7	11,6	11,3	10,9
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной инактивирующей активности	90	NR	NR	87	NR	NR	86
	Анализ ADCC	80	NR	NR	142	NR	NR	98

СЕХ: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW:

высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 55. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17203P в концентрации 100 мг/мл – влияние стресс-условий

Состав		H1H17203P в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		t = 0	Хранение при 40°C/75%RH (дни)		
			7	14	28
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	100,8	99,2	102,3
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	NR	93,6
	LMW	3,6	NR	NR	5,6
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	NR	91,5
	NGHC	7,2	NR	NR	6,9
	LMW	0,4	NR	NR	0,4

Состав		Н1Н17203Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		t = 0	Хранение при 40°C/75%RH (дни)		
			7	14	28
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	98,8	98,4	97,5
	LMW	0,1	0,2	0,3	0,5
	HMW	0,8	1,0	1,4	2,0
CEX-UPLC (%)	Область 1	34,7	36,0	39,5	45,8
	Область 2	53,5	52,7	49,8	43,8
	Область 3	11,8	11,3	10,7	10,4
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной активности	90	NR	NR	85
	Анализ ADCC	80	NR	NR	103

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 56. Результаты исследования стабильности лекарственной субстанции C2P1 H1H17203P в концентрации 100 мг/мл – влияние перемешивания и замораживания и оттаивания

Состав		H1H17203P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0				
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением				
Анализ	t = 0	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)		
		60	120	4	8	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,7	100,2	100,3	99,7	100,2
MSE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,9	NR	96,2	NR	95,9
	LMW	3,6	NR	3,4	NR	3,5
MSE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	91,1	NR	91,5	NR	91,4
	NGHC	7,2	NR	7,3	NR	7,0
	LMW	0,4	NR	0,2	NR	0,3
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,1	99,1	99,1	99,1
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
CEX-UPLC (%)	Область 1	34,7	34,8	34,7	34,8	34,8
	Область 2	53,5	53,5	53,6	53,5	53,5
	Область 3	11,8	11,8	11,7	11,8	11,7
Относительная активность (%)	Анализ псевдовируснейтрализующей активности	90	NR	89	NR	86
	Анализ ADCC	80	NR	109	NR	96

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых

частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 57. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17139P в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -80°C

Состав		H1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -80°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,1	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	93,8	96,8	95,3	97,0	96,8
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	NR	95,2	NR	94,9
	LMW	4,8	NR	NR	4,7	NR	4,8
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	NR	95,7	NR	95,7
	NGHC	3,4	NR	NR	3,4	NR	3,5
	LMW	0,2	NR	NR	0,2	NR	0,1
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	99,4	99,3	99,3	99,4	99,3
	LMW	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEH-UPLC (%)	Область 1	34,3	34,2	34,2	32,9	32,8	34,1
	Область 2	62,1	62,2	62,2	64,0	64,0	62,2
	Область 3	3,6	3,6	3,6	3,1	3,1	3,6

Состав		Н1Н17139Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахаразы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -80°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Относительная активность (%)	Анализ ADCC	92	NR	NR	99	NR	91

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 58. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17139P в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -30°C

Состав		H1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -30°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,1	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	94,2	96,4	95,9	96,2	97,4
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	NR	94,7	NR	94,9
	LMW	4,8	NR	NR	5,0	NR	4,9
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	NR	95,8	NR	96,0
	NGHC	3,4	NR	NR	3,3	NR	3,3
	LMW	0,2	NR	NR	0,2	NR	0,1
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3	99,3
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC (%)	Область 1	34,3	34,2	34,2	33,1	32,8	34,2
	Область 2	62,1	62,2	62,2	63,9	64,1	62,1
	Область 3	3,6	3,6	3,6	3,0	3,1	3,8
Относительная активность (%)	Анализ ADCC	92	NR	NR	79	NR	94

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу;

OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 59. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 N1H17139P в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения, представляющих собой воздействие температуры -20°C

Состав		N1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		Длительность хранения при -20°C (месяцы)			
		0	1	2	3
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,1
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	94,7	94,4	96,8
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	NR	95,1
	LMW	4,8	NR	NR	4,8
	HMW	0,2	NR	NR	0,2
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	NR	95,7
	NGHC	3,4	NR	NR	3,4
	LMW	0,2	NR	NR	0,1
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	99,3	99,3	99,3
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,6	0,6	0,6	0,6
СЕХ-UPLC (%)	Область 1	34,3	34,2	34,3	34,2
	Область 2	62,1	62,2	62,1	62,2
	Область 3	3,6	3,6	3,6	3,6
Относительная активность	Анализ ADCC	92	NR	NR	107

Состав		Н1Н17139Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0			
Емкость/средство укупоривания для		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		Длительность хранения при -20°C (месяцы)			
		0	1	2	3
ь (%)					

СЕХ: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 60. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 N1H17139P в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Состав		N1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением						
Анализ	t = 0	Хранение при 5°C (дни)			Хранение при 25°C/60%RH (дни)			
		14	28	56	7	14	28	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	5,9	6,1	6,0	6,1	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	94,2	94,7	99,5	93,7	94,7	94,9
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	NR	94,9	NR	NR	94,8
	LMW	4,8	NR	NR	4,8	NR	NR	5,1
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	NR	95,9	NR	NR	95,7
	NGHC	3,4	NR	NR	3,2	NR	NR	3,4
	LMW	0,2	NR	NR	0,1	NR	NR	0,2
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	99,3	99,3	99,2	99,2	99,1	99,0
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9
CEX-UPLC (%)	Область 1	34,3	34,1	34,1	34,1	33,9	34,2	34,7
	Область 2	62,1	62,2	62,2	62,2	62,2	61,7	61,1
	Область 3	3,6	3,7	3,7	3,8	3,9	4,1	4,3
Относительная активность (%)	Анализ ADCC	92	NR	NR	113	NR	NR	100

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу;

OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 61. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17139P в концентрации 100 мг/мл – влияние стресс-условий

Состав		H1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ	T = 0	Длительность хранения при 40°C/75%RH (дни)			
		7	14	28	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	95,3	95,4	96,7
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	NR	92,3
	LMW	4,8	NR	NR	6,8
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	NR	94,7
	NGHC	3,4	NR	NR	3,4
	LMW	0,2	NR	NR	0,7
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	98,8	98,5	98,0
	LMW	0,1	0,2	0,3	0,5
	HMW	0,6	1,0	1,2	1,5
CEX-UPLC (%)	Область 1	34,3	36,3	39,3	45,4
	Область 2	62,1	59,0	55,6	49,2
	Область 3	3,6	4,7	5,1	5,5
Относительная активность (%)	Анализ ADCC	92	NR	NR	97

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC:

сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая
клеточная цитотоксичность

Таблица 62. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 N1H17139P в концентрации 100 мг/мл – влияние перемешивания и замораживания и оттаивания

Состав		N1H17139P в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0				
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением				
Анализ		t = 0	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
			60	120	4	8
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель рН		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		94,4	94,0	94,4	94,4	94,9
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,0	NR	95,0	NR	94,9
	LMW	4,8	NR	4,9	NR	4,8
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,6	NR	95,9	NR	95,8
	NGHC	3,4	NR	3,3	NR	3,2
	LMW	0,2	NR	0,1	NR	0,2
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	99,3	99,3	99,3	99,3	99,4
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
СЕХ-UPLC (%)	Область 1	34,3	34,3	34,2	34,1	34,3
	Область 2	62,1	62,1	62,2	62,2	62,1
	Область 3	3,6	3,6	3,7	3,7	3,6
Относительная активность (%)	Анализ ADCC	92	NR	120	NR	92

СЕХ: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW:

высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность

Таблица 63. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17161P в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -80°C

Состав		H1H17161P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -80°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель pH		6,0	6,0	6,1	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	95,8	95,8	97,0	99,1	97,3
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	NR	95,7	NR	95,6
	LMW	3,9	NR	NR	3,9	NR	3,9
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	NR	96,2	NR	96,2
	NGHC	3,5	NR	NR	3,3	NR	3,5
	LMW	0,0	NR	NR	0,0	NR	0,0

Состав		Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -80°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,8	98,8	98,7	98,5	98,8
	LMW	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1
	HMW	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEХ-UPLC (%)	Область 1	48,2	47,9	47,7	47,7	48,2	48,7
	Область 2	45,2	45,5	46,1	46,9	45,3	45,3
	Область 3	6,7	6,6	6,2	5,4	6,6	6,1
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной инактивирующей активности	110	NR	NR	137	NR	112

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Таблица 64. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции С2Р1 Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл при ее хранении при -30°C

Состав		Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0					
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением					
Анализ		Длительность хранения при -30°C (месяцы)					
		0	1	3	6	9	12
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель рН		6,0	6,0	6,1	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	95,8	95,8	96,8	99,4	97,5
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	NR	95,7	NR	95,7
	LMW	3,9	NR	NR	3,9	NR	3,9
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	NR	96,1	NR	96,2
	NGHC	3,5	NR	NR	3,4	NR	3,3
	LMW	0,0	NR	NR	0,0	NR	0,0
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,8	98,8	98,7	98,5	98,8
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
	HMW	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC (%)	Область 1	48,2	48,0	47,7	47,6	48,3	48,9
	Область 2	45,2	45,4	46,2	47,1	45,1	45,1
	Область 3	6,7	6,6	6,2	5,3	6,6	6,0
Относительная активность (%)	Анализ псевдовируснейтрализующей активности	110	NR	NR	132	NR	106

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Таблица 65. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17161P в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения, представляющих собой воздействие температуры -20°C

Состав		H1H17161P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		Длительность хранения при -20°C (месяцы)			
		0	1	2	3
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,1
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	96,3	95,9	95,6
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	NR	95,6
	LMW	3,9	NR	NR	3,9
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	NR	95,9
	NGHC	3,5	NR	NR	3,7
	LMW	0,0	NR	NR	0,0

Состав		Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		Длительность хранения при -20°C (месяцы)			
		0	1	2	3
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,8	98,7	98,8
	LMW	0,1	0,1	0,2	0,1
	HMW	1,1	1,1	1,1	1,1
CEX-UPLC (%)	Область 1	48,2	47,8	47,7	47,8
	Область 2	45,2	45,5	46,1	46,0
	Область 3	6,6	6,7	6,2	6,2
Относительная активность (%)	Анализ псевдовируснейтрал изующей активности	110	NR	NR	126

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Таблица 66. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17161P в концентрации 100 мг/мл – влияние условий ускоренного старения

Состав		H1H17161P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0						
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением						
Анализ	t = 0	Хранение при 5°C (дни)			Хранение при 25°C/60%RH (дни)			
		14	28	56	7	14	28	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	97,2	97,1	96,9	95,1	97,2	96,7
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	NR	95,5	NR	NR	95,1
	LMW	3,9	NR	NR	3,9	NR	NR	4,0
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	NR	96,1	NR	NR	95,7
	NGHC	3,5	NR	NR	3,4	NR	NR	3,5
	LMW	0,0	NR	NR	0,0	NR	NR	0,1
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,8	98,7	98,5	98,6	98,5	98,3
	LMW	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	HMW	1,1	1,1	1,2	1,3	1,2	1,4	1,5
CEX-UPLC (%)	Область 1	48,2	48,1	48,4	48,0	49,0	49,3	50,1
	Область 2	45,2	45,3	44,9	45,6	44,3	43,6	42,8
	Область 3	6,6	6,7	6,8	6,4	6,6	7,0	7,1
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной инактивирующей активности	110	NR	NR	108	NR	NR	111

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW:

высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Таблица 67. Результаты исследования стабильности составленной лекарственной субстанции C2P1 H1H17161P в концентрации 100 мг/мл – влияние стресс-условий

Состав		H1H17161P в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0			
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ	T = 0	Длительность хранения при 40°C/75%RH (дни)			
		7	14	28	
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	97,0	96,4	97,4
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	NR	93,0
	LMW	3,9	NR	NR	5,7
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	NR	95,0
	NGHC	3,5	NR	NR	3,5
	LMW	0,0	NR	NR	0,4

Состав		Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, 10 мМ гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0			
Емкость/средство для закупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением			
Анализ		T = 0	Длительность хранения при 40°C/75%RH (дни)		
			7	14	28
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,2	97,9	97,4
	LMW	0,1	0,2	0,3	0,5
	HMW	1,1	1,5	1,8	2,1
CEX-UPLC (%)	Область 1	48,2	52,1	56,2	62,6
	Область 2	45,2	40,5	36,4	30,3
	Область 3	6,6	7,4	7,4	7,1
Относительная активность (%)	Анализ псевдовируснейтрализующей активности	110	NR	NR	114

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; OD: оптическая плотность; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Таблица 68. Результаты исследования стабильности лекарственной субстанции C2P1 N1H17161P в концентрации 100 мг/мл – влияние перемешивания и замораживания и оттаивания

Состав		N1H17161P в концентрации 100 мг/мл, 10 mM гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы, 0,1% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0				
Емкость/средство для укупоривания		Флакон объемом 5 мл из поликарбоната с пробкой из HDPE, облученные гамма-излучением				
Анализ		t = 0	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
			60	120	4	8
Физическая форма/состояние		0	0	0	0	0
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3	≤ BY3
Показатель pH		6,0	6,0	6,0	6,0	5,9
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		95,8	96,5	94,0	96,2	96,2
MCE в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,7	NR	95,8	NR	95,7
	LMW	3,9	NR	3,8	NR	3,8
MCE в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	96,0	NR	96,2	NR	96,1
	NGHC	3,5	NR	3,4	NR	3,4
	LMW	0,0	NR	0,0	NR	0,0
Чистота согласно SE-UPLC (%)	Главный пик	98,8	98,8	98,8	98,8	98,8
	LMW	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
	HMW	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
CEX-UPLC (%)	Область 1	48,2	48,7	48,6	48,6	48,6
	Область 2	45,2	44,9	44,9	44,9	44,8
	Область 3	6,6	6,5	6,5	6,6	6,6
Относительная активность (%)	Анализ псевдовиральной инактивирующей активности	110	NR	114	NR	115

CEX: катионный обмен; FDS: составленная лекарственная субстанция; FDG: группа разработки составов; HDPE: полиэтилен высокой плотности; HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе;

NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; NR: не требуется согласно протоколу; RP: обращенная фаза; SE: эксклюзионный метод; UPLC: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Пример 11. Научные исследования стабильности составленной лекарственной субстанции для совместно составленного DP C2P1 H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P

[000249] Были выполнены научные исследования стабильности для оценки условий длительного хранения, условий ускоренного старения и стресс-условий для DP, содержащего комбинацию C2P1, изготовленного для применения в исследованиях и разработках. Имеются данные, полученные в ходе исследования стабильности в течение шести месяцев в условиях длительного хранения при 5°C, 6 месяцев в условиях ускоренного старения при 25°C/60% RH. Были выполнены исследования по оценке воздействия стресс-условий в течение 3 месяцев, представляющих собой 40°C/75% RH, перемешивание, замораживание и оттаивание.

[000250] В таблице 69 описаны все исследования стабильности по оценке DP, содержащего комбинацию C2P1. План анализа, предварительные критерии приемлемости и план отбора образцов для исследования стабильности представлены в таблице 70.

Исследования стабильности длились в течение всего срока действия протокола стабильности, что представлено в таблице 69, Образцы анализировали в соответствии с планом анализа, приведенным в таблице 70.

Таблица 69. Сводный обзор исследований стабильности лекарственных продуктов, содержащих комбинацию антител

Тип исследования	Концентрация (мг/мл)	Емкость/средство для укупоривания	Условия хранения	Продолжительность исследования	Имеющиеся данные
Исследование	100	Стекланный флакон USP/EP объемом 20 мл с бутиловой пробкой, покрытой FluroTec, и обжимным колпачком с отламывающейся крышкой	5°C	84 месяца	6 месяцев
			25°C/60% RH	12 месяцев	6 месяцев
			40°C/75% RH	3 месяца	3 месяца
			Перемешивание	120 минут	120 минут
			Замораживание и оттаивание	8 циклов	8 циклов

DP: лекарственный препарат; USP: фармакопея США; EP: Европейская фармакопея; RH: относительная влажность

Таблица 70. План анализа для научного исследования лекарственного препарата

Анализ	Исследуемые образцы, подлежащие анализу
Физическая форма/состояние	Все образцы
Прозрачность	Все образцы
Цвет	Все образцы
Показатель pH	Все образцы
Содержание суммарного белка (RP-UPLC)	Все образцы
Чистота согласно MCE в восстанавливающих условиях a. % чистоты b. % NGHC c. % LMW	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Чистота согласно MCE в невосстанавливающих условиях a. % чистоты b. % LMW c. % HMW	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Чистота по SE-UPLC a. % чистоты главного пика b. % LMW c. % HMW	Все образцы
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEX-UPLC a. % области 1c b. % области 2c c. % области 3c d. % главного пика N1H17203P e. % главного пика N1H17139P f. % главного пика N1H17161P	Все образцы

Анализ	Исследуемые образцы, подлежащие анализу
Активность: анализ ADCC	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Активность: анализ псевдовируснейтрализующей активности	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Твердые частицы (счетно-фотометрический метод)	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Твердые частицы (MFI) 2 мкм ≤ x < 10 мкм	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания
Полисорбат 80	T = 0, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 84 месяца при 5°C; 3 и 6 месяцев при 25°C/60% RH; 1 и 3 месяца при 40 C/75% RH Образцы для перемешивания и замораживания/оттаивания

A₂₈₀: поглощение при 280 нм; СЕХ: катионообменная хроматография; EU: единицы эндотоксина; НС: тяжелая цепь; НМW: высомолекулярные; LC: легкая цепь; LMW: низкомолекулярные; МСЕ: капиллярный электрофорез на микрочипе; MFI: Micro-Flow Imaging™; N/A: не применимо; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; Ph. Eur.: Европейская фармакопея; RH: относительная влажность; SE-UPLC: эксклюзионная сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография; USP: фармакопея США

Результаты исследования долговременной стабильности

[000251] В исследовании долговременной стабильности DP с комбинацией сохранял физическую и химическую стабильность при хранении при 5°C в течение всего оценочного периода (таблица 71). Существенных изменений в физической или химической стабильности не обнаружили ни по одному из контролируемых свойств после 6 месяцев инкубации при 5°C. Научное исследование стабильности DP в условиях долговременного хранения будет продолжено до 84 месяцев.

Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного старения

[000252] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа DP в условиях ускоренного старения 25°C/60% RH, представлены в таблице 72. В течение 6-месячного оценочного периода посредством SE-UPLC выявили увеличение

на 0,9% HMW-форм и на 0,3% LMW-форм. По результатам, полученным посредством CEX-UPLC, наблюдали снижение на 2,0%, 3,1% и 5,1% главных пиков, соответствующих H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P соответственно. DP сохранял эффективность после инкубации при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев. Количество частиц, не видимых невооруженным взглядом, определенное посредством HIAC, находилось в пределах критериев приемлемости. Значимых изменений в других контролируемых свойствах не выявили. Были выполнены научные исследования по оценке DP при хранении в условиях ускоренного старения 25°C/60% RH.

Результаты исследования стабильности в стресс-условиях

[000253] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа DP в стресс-условиях 40°C/75% RH, представлены в таблице 72. В течение 3-месячного оценочного периода посредством SE-UPLC выявили увеличение HMW-форм на 3,0% и LMW-форм на 1,3%; посредством MCE в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях соответственно выявили снижение чистоты на 3,8% или 7,8% и увеличение количества LMW-форм на 1,8% или 6,4%; а также посредством CEX-UPLC выявили уменьшение на 9,3%, 11,5% и 11,4% главных пиков, соответствующих H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P соответственно. По результатам анализа псевдовируснейтрализующей активности DP сохранял активность. DP сохранял активность после инкубации при 40°C/75% RH в течение 28 дней, но демонстрировал сниженную активность после инкубации в течение 3 месяцев, что определено посредством анализа ADCC. Количество частиц, не видимых невооруженным взглядом, определенное посредством HIAC, находилось в пределах критериев приемлемости. Значимых изменений в других контролируемых свойствах не выявили. Были выполнены научные исследования по оценке DP при хранении в стресс-условиях 40°C/75% RH.

[000254] Результаты исследования стабильности, полученные в ходе анализа DP после перемешивания и воздействия условий замораживания/оттаивания, представлены в таблице 73. DP сохранял физическую и химическую стабильность при перемешивании (встряхивании при температуре окружающей среды) в течение 120 минут или после воздействия 4 циклов замораживания/оттаивания (замораживания при -30°C и оттаивания при комнатной температуре). Значимых

изменений в физической или химической стабильности DP не было выявлено ни по одному из контролируемых свойств. Были выполнены научные исследования по оценке DP в условиях перемешивания и замораживания/оттаивания.

Выводы по стабильности

[000255] Рекомендуемая температура хранения DP с комбинацией составляет от 2°C до 8°C. Данные, полученные в ходе исследований стабильности DP, демонстрируют, что продукт будет оставаться стабильным при хранении при от 2°C до 8°C.

Таблица 71. Исследование стабильности лекарственного препарата, содержащего совместно составленные Н1Н17203Р-Н1Н17139Р-Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, при хранении при 5°C

Состав	Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80				
Емкость/средство для укупоривания	Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec [®] , 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышечкой Flip-Off [®] , 20 мм				
Условие хранения	5°C				
Анализ	Длительность хранения (месяцы)				
	T = 0	1	3	6	
Физическая форма/состояние	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	
Прозрачность	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	
Цвет	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	
Показатель рН	6,0	6,0	6,0	6,0	
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)	98,5	98,4	97,3	96,6	
Полисорбат 80 (%вес/объем)	0,09	NR	NR	0,09	
% относительной активности согласно биологической оценке активности	ADCC	89	NR	NR	95
	Псевдовируснейтрализующая активность	105	NR	NR	120
МСЕ восстанавливающих условиях (%)	Чистота	94,4	NR	NR	94,7
	NGHC	4,7	NR	NR	4,5
	LMW	0,1	NR	NR	0,2

Состав	Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80				
Емкость/средство для укупоривания	Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec [®] , 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышкой Flip-Off [®] , 20 мм				
Условие хранения	5°C				
Анализ		Длительность хранения (месяцы)			
		T = 0	1	3	6
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,4	NR	NR	95,6
	LMW	4,1	NR	NR	4,0
SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	99,0	98,8	98,8
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,9	0,9	1,2	1,1
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством СЕХ-UPLC (%)	Область 1С	10,9	10,8	11,0	11,5
	Область 2С	13,3	13,2	13,3	13,5
	Область 3С	18,4	18,4	18,0	18,6
	Главный пик Н1Н17203Р	19,3	19,4	19,4	19,2
	Главный пик Н1Н17139Р	21,1	21,2	21,1	20,9
	Главный пик Н1Н17161Р	17,0	16,9	17,2	16,4
Твердые частицы (счетно-фотометрический метод) (частицы/емкость)	≥ 10 мкм	39	NR	NR	5
	≥ 25 мкм	15	NR	NR	0
Твердые частицы (MFI) (частицы/мл)	2–10 мкм	195	NR	NR	90

HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; МСЕ: капиллярный электрофорез на микрочипе; MFI: Micro-Flow Imaging[™]; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; SE: эксклюзионный метод; UPLC: жидкостная хроматография сверхвысокого давления; СЕХ: катионообменная хроматография; RP: обращенная фаза; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность; NR: не требуется

Таблица 72. Исследование стабильности лекарственного препарата, содержащего совместно составленные Н1Н17203Р-Н1Н17139Р-Н1Н17161Р в концентрации 100 мг/мл, хранение при 25°C/60%RH и 40°C/75% RH

Состав		Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80								
Емкость/средство для укупоривания		Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec®, 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышкой Flip-Off®, 20 мм								
Анализ	Т = 0	Хранение при 25°C/60%RH (месяцы)				Хранение при 40°C/75%RH (месяцы)				
		0,5	1	3	6	0,25	0,5	1	3	
Физическая форма/состояние	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	
Прозрачность	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	
Цвет	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	
Показатель рН	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)	98,5	98,7	98,2	96,9	96,1	98,2	98,3	98,8	96,8	
Полисорбат 80 (%вес/объем)	0,09	NR	NR	0,09	0,09	NR	NR	0,09	0,09	
% относительной активности согласно биологической оценке активности	ADCC	89	NR	NR	93	82	NR	NR	83	45
	Псевдовиру нейтрализующая активность	105	NR	NR	112	124	NR	NR	101	99
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	94,4	NR	NR	93,2	93,7	NR	NR	93,7	90,6
	NGHC	4,7	NR	NR	4,4	4,6	NR	NR	4,6	5,2
	LMW	0,1	NR	NR	0,3	0,7	NR	NR	0,5	1,9
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,4	NR	NR	94,2	93,4	NR	NR	93,1	87,6
	LMW	4,1	NR	NR	4,9	5,5	NR	NR	6,0	10,5
SE-UPLC (%)	Главный пик	99,1	98,9	98,7	98,2	97,8	98,6	98,3	97,7	94,7
	LMW	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	1,4
	HMW	0,9	1,1	1,2	1,6	1,8	1,3	1,4	1,8	3,9

Состав	Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80									
Емкость/средство для укупоривания	Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec [®] , 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышечкой Flip-Off [®] , 20 мм									
Анализ		Т = 0	Хранение при 25°C/60%RH (месяцы)				Хранение при 40°C/75%RH (месяцы)			
			0,5	1	3	6	0,25	0,5	1	3
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством СЕХ-UPLC (%)	Область 1С	10,9	10,8	11,0	12,2	14,1	11,7	12,6	14,7	20,9
	Область 2С	13,3	13,3	13,7	15,1	16,8	14,5	15,7	18,1	25,0
	Область 3С	18,4	18,6	19,0	19,8	22,0	19,6	20,7	23,1	28,9
	Главный пик Н1Н17203Р	19,3	19,5	19,4	18,7	17,3	18,8	18,0	15,9	10,0
	Главный пик Н1Н17139Р	21,1	21,2	20,9	19,6	18,0	20,0	19,0	16,5	9,6
	Главный пик Н1Н17161Р	17,0	16,5	16,0	14,7	11,9	15,4	14,1	11,7	5,6
Твердые частицы (счетно-фотометрический метод) (частицы/емкость)	≥ 10 мкм	39	NR	NR	10	10	NR	NR	131	121
	≥ 25 мкм	15	NR	NR	0	0	NR	NR	0	5
Твердые частицы (MFI) (частицы/мл)	2–10 мкм	195	NR	NR	450	275	NR	NR	637	409

HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; MFI: Micro-Flow Imaging[™]; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; SE: эксклюзионный метод; UPLC: жидкостная хроматография сверхвысокого давления; СЕХ: катионообменная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность; NR: не требуется

Таблица 73. Исследование стабильности совместно составленного лекарственного препарата, содержащего Н1Н17203Р-Н1Н17139Р-Н1Н17161Р, – влияние перемешивания, а также замораживания и оттаивания

Состав		Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80				
Емкость/средство укупоривания		Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec®, 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышкой Flip-Off®, 20 мм				
Анализ		T = 0	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
			60	120	4	8
Физическая форма/состояние		LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP	LEFVP
Прозрачность		≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU	≤ 6 NTU
Цвет		≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4	≤ BY4
Показатель рН		6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Содержание суммарного белка согласно RP-UPLC (мг/мл)		98,5	98,4	98,6	98,8	97,6
Полисорбат 80 (%вес/объем)		0,09	NR	0,09	0,09	0,09
% относительной активности согласно биологической оценке активности	ADCC	89	NR	102	85	87
	Псевдовируснейтрализующая активность	105	NR	119	123	119
МСЕ в восстанавливающих условиях (%)	Чистота	94,4	NR	94,9	95,0	94,5
	NGHC	4,7	NR	4,3	4,2	4,7
	LMW	0,1	NR	0,2	0,2	0,1
МСЕ в невосстанавливающих условиях (%)	Чистота	95,4	NR	95,4	95,4	95,4
	LMW	4,1	NR	4,2	4,2	4,2

Состав		Рекомбинантные белки Н1Н17203Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17139Р в концентрации 33,3 мг/мл, Н1Н17161Р в концентрации 33,3 мг/мл, в водном забуференном растворе, рН 6,0, содержащем 10 мМ L-гистидина, 10% (вес/объем) сахарозы и 0,1% (вес/объем) полисорбата 80				
Емкость/средство укупоривания для		Флакон USP/EP объемом 20 мл из боросиликатного стекла типа 1; бутиловая пробка с одним отверстием с покрытием FluroTec [®] , 20 мм; обжимной колпачок с отламывающейся крышечкой Flip-Off [®] , 20 мм				
Анализ		Т = 0	Перемешивание (минуты)		Замораживание/оттаивание (циклы)	
			60	120	4	8
Чистота согласно UPLC (%) SE-	Главный пик	99,1	99,1	99,1	99,1	99,0
	LMW	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	HMW	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Анализ вариантов, отличающихся по заряду, посредством CEХ-UPLC (%)	Область 1С	10,9	10,8	10,9	10,9	10,4
	Область 2С	13,3	13,2	13,2	13,3	13,3
	Область 3С	18,4	18,4	18,4	18,5	18,4
	Главный пик Н1Н17203Р	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4
	Главный пик Н1Н17139Р	21,1	21,2	21,2	21,2	21,3
	Главный пик Н1Н17161Р	17,0	16,9	17,0	16,7	17,2
Твердые частицы (счетно-фотометрический метод) (частицы/емкость)	≥ 10 мкм	39	NR	102	39	53
	≥ 25 мкм	15	NR	5	0	0
Твердые частицы (MFI) (частицы/мл)	2–10 мкм	195	NR	372	534	494

HMW: высокомолекулярные; LEFVP: жидкость, практически не содержащая видимых частиц; LMW: низкомолекулярные; MCE: капиллярный электрофорез на микрочипе; MFI: Micro-Flow Imaging[™]; NGHC: негликозилированная тяжелая цепь; SE: эксклюзионный метод; UPLC: жидкостная хроматография сверхвысокого давления; CEХ: катионообменная хроматография; ADCC: антителозависимая клеточная цитотоксичность; NR: не требуется

Последовательности антител

[000256] В таблице 74 изложены идентификаторы аминокислотных последовательностей переменных областей тяжелой и легкой цепи и CDR выбранных антител к вирусу Эбола. В таблице 75 представлены идентификаторы последовательностей для полноразмерных аминокислотных последовательностей тяжелой и легкой цепей.

Таблица 74. Идентификаторы аминокислотных последовательностей

Обозначение антитела	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H17203P	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H17139P	20	22	24	26	28	30	32	34
H1H17161P	38	40	42	44	46	48	50	52

Таблица 75. Идентификаторы последовательностей для полноразмерных последовательностей тяжелых и легких цепей

Обозначение антитела	SEQ ID NO:	
	Полноразмерная тяжелая цепь	Полноразмерная легкая цепь
	Аминокислота	Аминокислота
H1H17203P	17	18
H1H17139P	35	36
H1H17161P	53	54

[000257] Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. И действительно, разные модификации настоящего изобретения помимо описанных в данном документе будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеизложенного описания и сопутствующих фигур. Предполагается, что такие модификации охватываются объемом прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) стабилизатор;

(b) буфер, содержащий гистидин;

(c) органический соразтворитель, содержащий полисорбат; и

(d) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с вирусом Эбола (EBOV) и содержит три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранной из группы, состоящей из (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46;

где состав содержит следующие: (i), (ii), (iii), (i) + (ii), (i) + (iii), (ii) + (iii) или (i) + (ii) + (iii); и

где состав характеризуется показателем pH $6,0 \pm 0,3$.

2. Фармацевтический состав по п. 1, где концентрация суммарного антитела составляет от $5 \text{ мг/мл} \pm 0,75 \text{ мг/мл}$ до $250 \text{ мг/мл} \pm 37,5 \text{ мг/мл}$.

3. Фармацевтический состав по п. 2, где концентрация суммарного антитела составляет $25 \text{ мг/мл} \pm 3,75 \text{ мг/мл}$.

4. Фармацевтический состав по п. 2, где концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$.

5. Фармацевтический состав по п. 2, где концентрация суммарного антитела составляет $100 \text{ мг/мл} \pm 15,0 \text{ мг/мл}$.

6. Фармацевтический состав по п. 2, где концентрация суммарного антитела составляет $150 \text{ мг/мл} \pm 22,5 \text{ мг/мл}$.

7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–6, где концентрация гистидинового буфера составляет от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$.

8. Фармацевтический состав по п. 7, где концентрация гистидинового буфера составляет $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–8, где концентрация полисорбата составляет от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем.

10. Фармацевтический состав по п. 9, где концентрация полисорбата составляет $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем.

11. Фармацевтический состав по п. 9, где концентрация полисорбата составляет $0,2\% \pm 0,1\%$ вес/объем.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 9–11, где полисорбат представляет собой полисорбат 80.

13. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–12, где стабилизатор представляет собой сахарозу, и при этом концентрация сахарозы составляет от 0% до $20\% \pm 4\%$ вес/объем.

14. Фармацевтический состав по п. 13, где концентрация сахарозы составляет от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем.

15. Фармацевтический состав по п. 14, где концентрация сахарозы составляет $10\% \pm 2\%$ вес/объем.

16. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий (i) + (ii).

17. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий (i) + (iii).

18. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий (ii) + (iii).

19. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий (i) + (ii) + (iii).

20. Фармацевтический состав по любому из пп. 16–19, содержащий:

(a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы,

(b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,

(c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и

(d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

21. Фармацевтический состав по любому из пп. 16–19, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

22. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10.

23. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28.

24. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,

- (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,
- (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и
- (d) 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

25. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы,
- (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,
- (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и
- (d) 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28.

26. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы,
- (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,
- (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и
- (d) 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре

аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

27. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

28. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело

содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

29. Фармацевтический состав по любому из пп. 16–19, содержащий:

- (a) от $5\% \pm 1\%$ до $15\% \pm 3\%$ вес/объем сахарозы,
- (b) от $5 \text{ мМ} \pm 1 \text{ мМ}$ до $20 \text{ мМ} \pm 4 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
- (c) от $0,01\% \pm 0,005\%$ до $0,5\% \pm 0,25\%$ вес/объем полисорбата и
- (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

30. Фармацевтический состав по любому из пп. 16–19, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
- (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
- (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
- (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

31. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
- (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
- (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
- (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10.

32. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,

(b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,

(c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и

(d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28.

33. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

(a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы,

(b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,

(c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и

(d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

34. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

(a) 10% ± 2% вес/объем сахарозы,

(b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера,

(c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата и

(d) 100 мг/мл ± 15 мг/мл суммарного антитела,

при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три

CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28.

35. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

36. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

37. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий:

- (a) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы,
 - (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера,
 - (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата и
 - (d) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела,
- при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$;

где первое антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (i) SEQ ID NO: 2/10, второе антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (ii) SEQ ID NO: 20/28, и третье антитело содержит три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под (iii) SEQ ID NO: 38/46.

38. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–37, где состав характеризуется вязкостью менее 10 сП.

39. Фармацевтический состав по любому из пп. 29–37, где состав характеризуется вязкостью менее 5 сП.

40. Фармацевтический состав по любому из пп. 20–28, где состав характеризуется вязкостью менее приблизительно 2,5 сП.

41. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–40, где по меньшей мере 90% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 28 дней при 45°C .

42. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–41, где по меньшей мере 18% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 28 дней при 45°C .

43. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–42, где по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение трех месяцев при 25°C .

44. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–43, где по меньшей мере 30% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение трех месяцев при 25°C.

45. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–44, где по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C.

46. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–45, где по меньшей мере 34% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после хранения в течение 12 месяцев при 5°C.

47. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–46, где по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания.

48. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–47, где по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 120 минут перемешивания.

49. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–48, где по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

50. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–49, где по меньшей мере 35% антител представляют собой основной вариант, отличающийся по заряду, антитела после 8 циклов замораживания/оттаивания.

51. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5 и пп. 29–37, где состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% согласно результатам биологического анализа ADCC после хранения при 5°C в течение 6 месяцев по сравнению с таким же составом до хранения при 5°C в течение 6 месяцев.

52. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 51, где состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 6 месяцев по сравнению с таким же составом до хранения при 5°C в течение 6 месяцев.

53. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 52, где состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 85% согласно результатам биологического анализа ADCC после хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же составом до хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев.

54. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 53, где состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же составом до хранения при 25°C/60% RH в течение 6 месяцев.

55. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 54, где состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 40°C/75% RH в течение 6 месяцев по сравнению с таким же составом до хранения при 40°C/75% RH в течение 6 месяцев.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 55, где состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 95% согласно результатам биологического анализа ADCC после перемешивания в течение 120 минут по сравнению с таким же составом до перемешивания в течение 120 минут.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 56, где состав сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 85% согласно результатам биологического анализа ADCC после 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с таким же составом до 8 циклов замораживания/оттаивания.

58. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 57, где состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут по сравнению с таким же составом до перемешивания в течение 120 минут.

59. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 5, 29–37 и п. 58, где состав сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 95% после 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с таким же составом до 8 циклов замораживания/оттаивания.

60. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–59, где антитело в составе характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующего:

(i) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% после хранения при -80°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(ii) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 90% после хранения при -30°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(iii) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -20°C в течение 3 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(iv) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 56 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(v) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\%$ относительной влажности (RH) в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(vi) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; и

(vii) антитело сохраняет ADCC-активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут или 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с активностью такого же антитела до перемешивания или замораживания/оттаивания соответственно.

61. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–60, где антитело в составе характеризуется свойством, выбранным из группы, состоящей из следующего:

(i) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -80°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до

хранения;

(ii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -30°C в течение 12 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(iii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при -20°C в течение 3 месяцев по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(iv) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при 5°C в течение 56 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(v) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $25^{\circ}\text{C}/60\%$ относительной влажности (RH) в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения;

(vi) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95% после хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH в течение 28 дней по сравнению с активностью такого же антитела до хранения; и

(vii) антитело сохраняет псевдовируснейтрализующую активность на по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% после перемешивания в течение 120 минут или 8 циклов замораживания/оттаивания по сравнению с активностью такого же антитела до перемешивания или замораживания/оттаивания соответственно.

62. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с EBOV, где по меньшей мере одно антитело содержит пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$,

(b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$,

(c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и

(d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C ;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания или

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

63. Фармацевтический состав по п. 62, состоящий из следующего: (a) $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, (b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

64. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) по меньшей мере два антитела, которые специфически связываются с EBOV, где по меньшей мере два антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет $50 \text{ мг/мл} \pm 7,5 \text{ мг/мл}$,

(b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$,

(c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата 80 и

(d) 10% ± 2% вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания и

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

65. Фармацевтический состав по п. 64, состоящий из следующего: (a) 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% ± 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$.

66. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46 соответственно, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 50 мг/мл ± 7,5 мг/мл,

(b) 10 мМ ± 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель рН составляет $6,0 \pm 0,3$,

(c) 0,1% ± 0,05% вес/объем полисорбата 80 и

(d) 10% ± 2% вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания и

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

67. Фармацевтический состав по п. 66, состоящий из следующего: (a) 50 мг/мл \pm 7,5 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

68. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с EBOV, где по меньшей мере одно антитело содержит пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 100 мг/мл \pm 15 мг/мл,

(b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3,

(c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и

(d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания и

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

69. Фармацевтический состав по п. 68, состоящий из следующего: (a) 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

70. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) по меньшей мере два антитела, которые специфически связываются с EBOV, где по меньшей мере два антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранную из группы, состоящей из последовательностей под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 100 мг/мл \pm 15 мг/мл,

(b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3,

(c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и

(d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания и

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

71. Фармацевтический состав по п. 70, состоящий из следующего: (a) 100 мг/мл \pm 15 мг/мл суммарного антитела, (b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, (c) 0,1% \pm 0,05% вес/объем полисорбата 80 и (d) 10% \pm 2% вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3.

72. Стабильный жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(a) комбинацию из трех антител, которые специфически связываются с EBOV, где три антитела содержат пару аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи/вариабельной области легкой цепи (HCVR/LCVR) под (i) SEQ ID NO: 2/10, (ii) SEQ ID NO: 20/28 и (iii) SEQ ID NO: 38/46 соответственно, и при этом концентрация суммарного антитела составляет 100 мг/мл \pm 15 мг/мл,

(b) 10 мМ \pm 2 мМ гистидинового буфера, при этом показатель pH составляет 6,0 \pm 0,3,

(c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и

(d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы; где:

(i) по меньшей мере 96% антител представляют собой нативные молекулы после хранения в течение 12 месяцев при 5°C ;

(ii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 120 минут перемешивания и

(iii) по меньшей мере 97% антител представляют собой нативные молекулы после 8 циклов замораживания/оттаивания.

73. Фармацевтический состав по п. 72, состоящий из следующего: (a) $100 \text{ мг/мл} \pm 15 \text{ мг/мл}$ суммарного антитела, (b) $10 \text{ мМ} \pm 2 \text{ мМ}$ гистидинового буфера, (c) $0,1\% \pm 0,05\%$ вес/объем полисорбата 80 и (d) $10\% \pm 2\%$ вес/объем сахарозы в воде, при этом показатель pH составляет $6,0 \pm 0,3$.

74. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 4, HCDR2 под SEQ ID NO: 6, HCDR3 под SEQ ID NO: 8, LCDR1 под SEQ ID NO: 12, LCDR2 под SEQ ID NO: 14 и LCDR3 под SEQ ID NO: 16.

75. Фармацевтический состав по п. 74, где антитело содержит HCVR под SEQ ID NO: 2 и LCVR под SEQ ID NO: 10.

76. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 2.

77. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 10.

78. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 2, и LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 10.

79. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17.

80. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где легкая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18.

81. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь/легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 17/18.

82. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 22, HCDR2 под SEQ ID NO: 24, HCDR3 под SEQ ID NO: 26, LCDR1 под SEQ ID NO: 30, LCDR2 под SEQ ID NO: 32 и LCDR3 под SEQ ID NO: 34.

83. Фармацевтический состав по п. 82, где антитело содержит HCVR под SEQ ID NO: 20 и LCVR под SEQ ID NO: 28.

84. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 20.

85. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 28.

86. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 20, и LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 28.

87. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35.

88. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где легкая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36.

89. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь/легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 35/36.

90. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 42, HCDR3 под SEQ ID NO: 44, LCDR1 под SEQ ID NO: 48, LCDR2 под SEQ ID NO: 50 и LCDR3 под SEQ ID NO: 52.

91. Фармацевтический состав по п. 90, где антитело содержит HCVR под SEQ ID NO: 38 и LCVR под SEQ ID NO: 46.

92. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 38.

93. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 46.

94. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит HCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 38, и LCVR, характеризующуюся 90% идентичностью последовательности с последовательностью под SEQ ID NO: 46.

95. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53.

96. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где легкая цепь содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54.

97. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–15, где антитело содержит тяжелую цепь/легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 53/54.

98. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–86, где указанный состав содержится в емкости.

99. Фармацевтический состав по п. 98, где емкость представляет собой флакон.

100. Фармацевтический состав по п. 99, где флакон представляет собой флакон объемом 10 мл из прозрачного стекла типа 1.

101. Фармацевтический состав по п. 98, где емкость представляет собой шприц.

102. Фармацевтический состав по п. 101, где шприц изготовлен из стекла с низким содержанием вольфрама.

103. Фармацевтический состав по п. 98, где емкость представляет собой предварительно заполненный шприц.

104. Фармацевтический состав по п. 103, содержащийся в автоинъекторе.

105. Набор, содержащий фармацевтический состав по любому из пп. 1–97, емкость и инструкции.

106. Набор по п. 105, где емкость представляет собой стеклянный флакон.

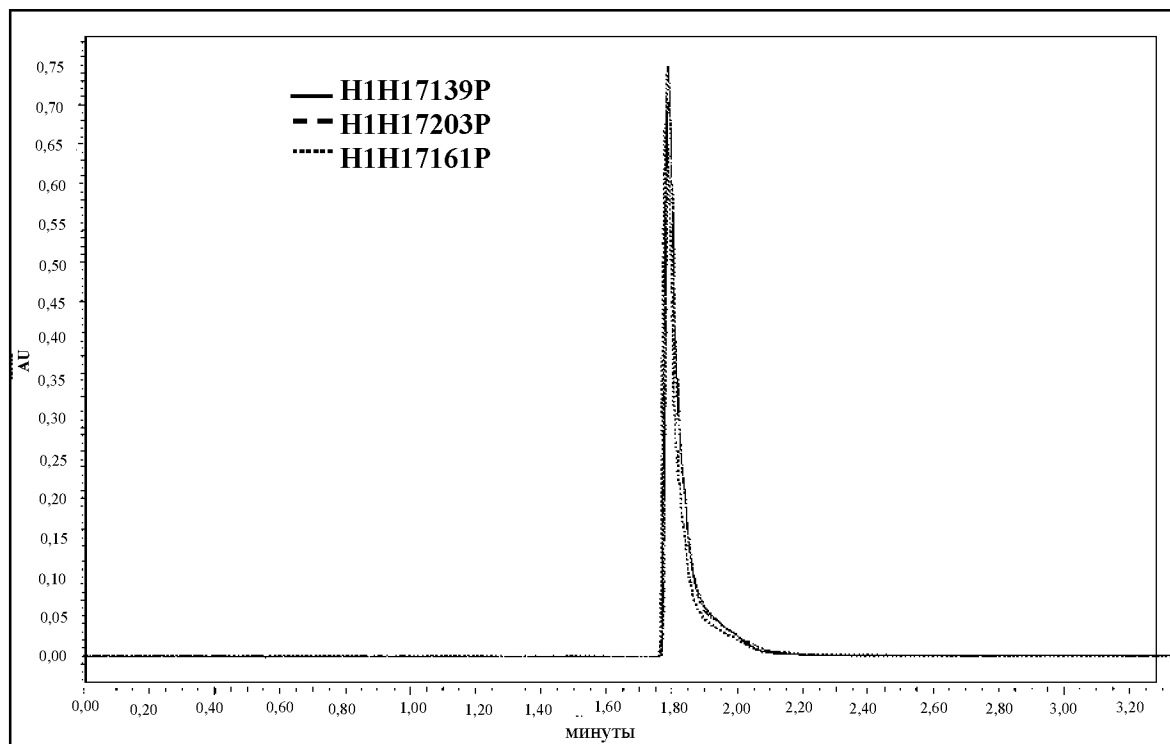
107. Набор по п. 105, где емкость представляет собой предварительно заполненный шприц.

108. Набор по п. 105, где емкость представляет собой автоинъектор.

109. Фармацевтический состав по п. 19, предусматривающий соотношение 1:1:1.

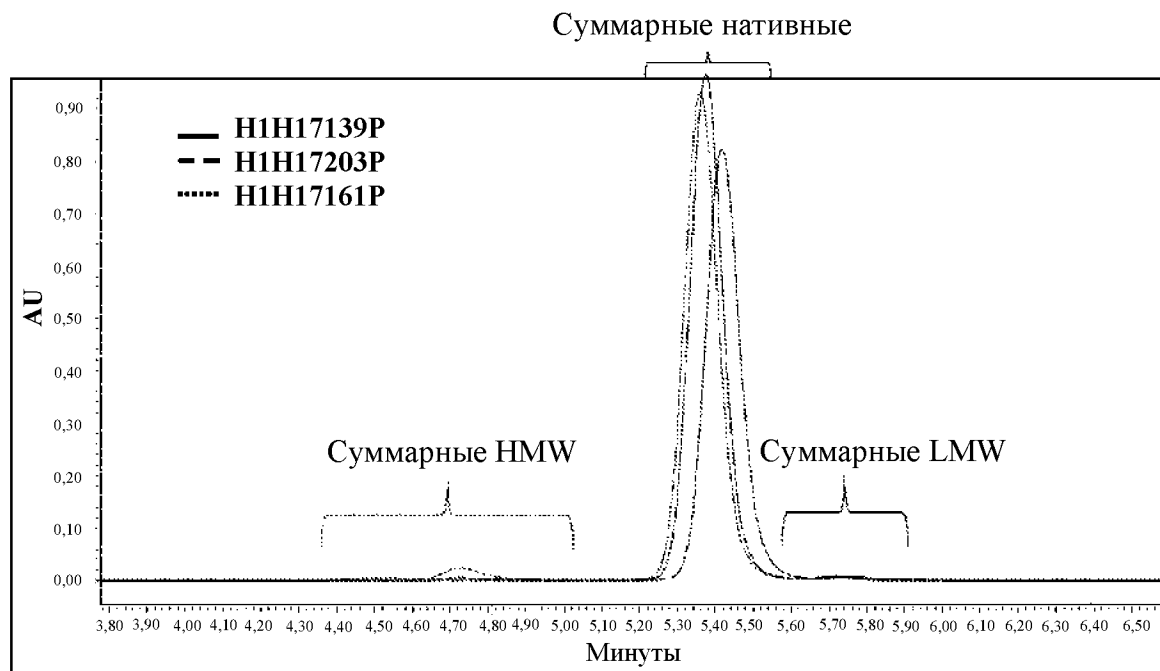
110. Фармацевтический состав по любому из пп. 1–97, составленный для внутривенного введения, внутримышечного введения, подкожного введения, внутривентрикулярного введения, чрескожного введения, трансмукозального введения, интраназального введения, легочного введения или перорального введения.

Фигура 1: наложение хроматограмм RP-UPLC для H1H17203P, H1H17139P и H1H17161P



Хроматограммы RP-UPLC для H1H17203P в конц. 50 мг/мл (пункт. лин. ----), 50 мг/мл H1H17139P (сплош. лин. —) и 50 мг/мл H1H17161P (точеч. лин.)

Фигура 2:
наложение хроматограмм SE-UPLC для Н1Н17203Р, Н1Н17139Р и Н1Н17161Р



Хроматограммы SE-UPLC для Н1Н17203Р (пункт. лин. -----),
Н1Н17139Р (сплош. лин. —), Н1Н17161Р (точеч. лин.)