

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292364 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.05

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.18

(54) СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К TSLP ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/978,201

(32) 2020.02.18

(33) US

(86) PCT/US2021/018561

(87) WO 2021/168100 2021.08.26

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Рошен Лорен, Литовски Дженнифер
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены композиции, содержащие более чем приблизительно 100 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество, пролин и буфер, содержащие более чем приблизительно 100 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество, пролин и буфер. Дополнительно предусмотрены способы лечения воспалительного заболевания у субъекта.

A1

202292364

202292364

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575355EA/032

СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К TSLP ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/978201, поданной 18 февраля 2020 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к моноклональным антителам к TSLP человека, в том числе к высококонцентрированным водным составам на основе тезепелумаба и его биологических аналогов.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛА, ПОДАННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0003] Машиночитаемый перечень нуклеотидных/аминокислотных последовательностей, включенный посредством ссылки во всей своей полноте, подается одновременно с данной заявкой и обозначен следующим образом: файл в формате ASCII (текстовый) размером 9856 байт под названием "55238_Seqlisting.txt", созданный 16 февраля 2021 года.

Предпосылки изобретения

Краткое описание родственной технологии

[0004] В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании фазы 2 тезепелумаб (также известный как AMG 157 и MED9929) вводили людям в дозах от 70 до 280 мг. Субъекты, которые получали тезепелумаб, демонстрировали частоты клинически значимых обострений астмы, которые были ниже, чем у тех, которые получали плацебо.

[0005] Повышение концентраций белка в составах на основе лекарственных средств может вызывать проблемы со стабильностью, например, агрегацию белка, что приводит к образованию высокомолекулярных разновидностей (HMWS). HMWS, в частности те, которые сохраняют большую часть нативной конфигурации мономерного аналога, могут представлять конкретную проблему в некоторых составах на основе белка. Также агрегация потенциально может воздействовать на подкожную биодоступность и фармакокинетику терапевтического белка.

[0006] Операции по наполнению и окончательному концентрированию, а также введение продукта, представляющего собой лекарственное средство, могут включать стадии пропускания растворов белка через поршневые насосы, перистальтические насосы или иглы для инъекций. Такие процессы могут создавать напряжение сдвига и механическое напряжение, которые могут вызывать денатурацию белков и приводить к агрегации. Это явление может усугубляться по мере того, как растворы белка становятся более концентрированными.

Сущность изобретения

[0007] В данном документе предусмотрен улучшенный состав для антител к TSLP, характеризующихся повышенной стабильностью и низкой вязкостью, но содержащих высокую концентрацию антитела.

[0008] В одном аспекте по настоящему изобретению представлена композиция, содержащая более чем приблизительно 100 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество, пролин и буфер. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей менее чем приблизительно 200 мг/мл или менее чем приблизительно 150 мг/мл. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 110 мг/мл $\pm$ 10% или приблизительно 140 мг/мл $\pm$ 10%. Необязательно антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 115 мг/мл. В иллюстративных аспектах поверхностно-активное вещество является амфипатическим и неионогенным. В различных аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, например, полисорбат 20 или полисорбат 80 или их смесь. В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,015% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) или меньше, например, от приблизительно 0,005% (вес/объем) до приблизительно 0,015% (вес/объем) поверхностно-активного вещества. В некоторых случаях концентрация поверхностно-активного вещества составляет приблизительно 0,005% (вес/объем), 0,010% (вес/объем) или 0,015% (вес/объем). В иллюстративных аспектах композиция содержит менее чем приблизительно 3,0% (вес/объем) пролина, например, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) пролина или от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) пролина. В иллюстративных случаях пролин представляет собой L-пролин. В определенных аспектах пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции. В иллюстративных аспектах буфер выбран из группы, состоящей из сукцинатного, глутаматного, гистидинового и ацетатного. В предпочтительных случаях буфер является ацетатным. В иллюстративных аспектах композиция содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, например, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, необязательно от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 30 мМ буфера или от приблизительно 10 мМ, приблизительно 25 мМ буфера. Необязательно буфер составляет от приблизительно 20 мМ до приблизительно 2 мМ буфера (например, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ буфера, от приблизительно 23 мМ до приблизительно 28 мМ, от приблизительно 24 мМ до приблизительно 28 мМ). В иллюстративных аспектах композиция содержит не более чем 0,001% (вес/объем) сахара или цитрата, где необязательно сахар представляет собой

дисахарид, например, трегалозу и сахарозу. В иллюстративных аспектах композиция представляет собой жидкость, и необязательно рН составляет менее чем приблизительно 6,0, необязательно менее чем приблизительно 5,5. В определенных аспектах рН составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4, или приблизительно 4,9, приблизительно 5,2 или приблизительно 5,4. В иллюстративных аспектах композиция характеризуется пониженной вязкостью относительно жидкой композиции, не содержащей пролин. Например, композиция в некоторых случаях характеризуется вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл, необязательно ~6 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 110 мг/мл, или приблизительно 15 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 140 мг/мл. В некоторых аспектах композиция характеризуется вязкостью, составляющей от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП. В различных случаях композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг. В иллюстративных случаях композиция пригодна для непродолжительного хранения при 25°C, 30°C или 40°C или для длительного хранения при температуре приблизительно -30°C или от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C. Например, менее чем 0,5% терапевтического белка разрушается после хранения в течение 6 месяцев при 2-8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. Также, например, менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при 2-8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно менее чем 2% антитела разрушается после хранения в течение 24 месяцев или 36 месяцев при 2-8°C. В различных аспектах менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение по меньшей мере 2 недель (необязательно через по меньшей мере 1 месяц, через по меньшей мере 2 месяца, через по меньшей мере 3 месяца, через по меньшей мере 4 месяца, через по меньшей мере 5 месяцев или через по меньшей мере 6 месяцев) при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC. В различных случаях менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при 2-8°C с последующим хранением в течение по меньшей мере 2 недель, или по меньшей мере 1 месяца, или по меньшей мере 2 месяцев при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC. В иллюстративных случаях антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2. В некоторых аспектах антитело к TSLP специфически связывается с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2. Необязательно оба сайта связывания антитела характеризуются идентичным связыванием с TSLP. В иллюстративных случаях антитело к TSLP содержит (A) вариабельный домен

легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP содержит: (A) переменный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из: (i) последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 11, и (B) переменный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из: (i) последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% является идентичной SEQ ID NO: 10; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 9; или (C) переменный домен легкой цепи (A) и переменный домен тяжелой цепи (B).

[0009] В другом аспекте по настоящему изобретению представлена композиция, содержащая от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба, приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП, и pH составляет менее чем приблизительно 5,5. Необязательно pH составляет 5,2, при этом необязательно вязкость составляет приблизительно 15 сП при температуре от 20 С до приблизительно 25 С.

[0010] В другом аспекте по настоящему изобретению представлена композиция, содержащая приблизительно 110 мг/мл антитела к TSLP, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где композиция характеризуется pH, составляющим приблизительно 5,2. Необязательно композиция содержит от приблизительно 22 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата или от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ.

[0011] В другом аспекте по настоящему изобретению представлена композиция, содержащая приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 5,2. Необязательно композиция содержит от приблизительно 25 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата.

[0012] В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP, 24 мМ ацетата, 2,5% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при рН, составляющем 5,2. В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP, 10 мМ ацетата, 3,0% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при рН, составляющем 5,2.

[0013] В другом аспекте по настоящему изобретению представлено готовое изделие, содержащее любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащую от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

[0014] В другом аспекте по настоящему изобретению представлен предварительно заполненный шприц, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

[0015] В другом аспекте по настоящему изобретению представлен флакон, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл) композиции.

[0016] Также предусмотрен автоинъектор, содержащий композицию, описанный в данном документе, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл) композиции. В различных вариантах осуществления автоинъектор представляет собой Ypsomed YpsoMate®. В различных вариантах осуществления автоинъектор раскрыт в WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 или PCT/US20/53176.

[0017] В другом аспекте по настоящему изобретению представлен способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из предыдущих пунктов. В иллюстративных случаях воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, заболевания, вызываемого Ig (такого как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF). В иллюстративных аспектах способ включает

введение композиции с интервалом каждые 2 недели или каждые 4 недели. Необязательно композицию вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере 4 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год или больше. В различных вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой астму. В некоторых аспектах астма представляет собой тяжелую форму астмы, эозинофильную или неэозинофильную астму или астму с низким уровнем эозинофилов. В иллюстративных случаях субъектом является взрослый человек. В альтернативных аспектах субъектом является ребенок или подросток. В иллюстративных случаях введение обеспечивает снижение уровня эозинофилов в крови, мокроте, бронхоальвеолярной жидкости или легких субъекта. В некоторых аспектах введение обеспечивает изменение количества клеток у субъекта от популяции с высоким уровнем Th2 до популяции с низким уровнем Th2. В определенных аспектах введение обеспечивает улучшение одного или нескольких показателей астмы у субъекта, выбранных из группы, состоящей из объема форсированного выдоха (FEV), обратимости FEV1, форсированной жизненной емкости (FCV), FeNO, балла по опроснику для контроля астмы, состоящему из 6 пунктов, и балла AQLQ(S)+12. В иллюстративных аспектах введение обеспечивает облегчение одного или нескольких симптомов астмы, как измерено с помощью журнала симптомов астмы. В различных вариантах осуществления введение является подкожным или внутривенным. В различных вариантах осуществления введение является подкожным.

[0018] В другом аспекте по настоящему изобретению представлена форма выпуска композиции для хранения и применения, например, в одноразовом флаконе, одноразовом шприце, или стеклянном, футерованном стеклом или покрытом стеклом первичном контейнере.

[0019] Другой аспект по настоящему изобретению предусматривает применение тезепелумаба или другого моноклонального антитела к TSLP человека или его антигенсвязывающей области при производстве описываемого в данном документе лекарственного препарата для лечения субъекта, нуждающегося в моноклональном антителе к TSLP.

[0020] В другом аспекте по настоящему изобретению представлен набор, содержащий композицию или изделие, описанные в данном документе, вместе с листком-вкладышем, этикеткой, инструкциями или другой маркировкой, в которой указаны или раскрыты любые из способов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

[0021] В другом аспекте по настоящему изобретению представлен способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП, и содержащей менее чем приблизительно 200 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество и буфер, при этом указанный способ, включает (i) объединение первого раствора, содержащего антитело в первой концентрации, ацетат и пролин, с буфером, содержащим ацетат и пролин, с получением раствора, содержащего от приблизительно 110 мг/мл до

приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба, пролин и ацетат, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) поверхностно-активного вещества. В некоторых аспектах вязкость стабильной жидкой композиции после добавления пролина составляет менее чем приблизительно 20 сП. В иллюстративных аспектах раствор, содержащий от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ пролина, объединяют с первым раствором. В иллюстративных аспектах пролин представляет собой L-пролин. В определенных случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20. В иллюстративных аспектах буфер получен из ледяной уксусной кислоты. В различных аспектах буфер содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, необязательно от приблизительно 5 мМ до приблизительно 15 мМ ацетата. В некоторых случаях pH стабильной жидкой композиции на основе антитела составляет приблизительно 5,2.

[0022] В дополнительном аспекте предусмотрен способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП, и содержащей менее чем приблизительно 200 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество и буфер, при этом указанный способ включает составление антитела к TSLP с буфером, содержащим от приблизительно 10 мМ до приблизительно 20 мМ ацетата и составляющим от приблизительно 2,7% (вес/объем) до приблизительно 3,3% (вес/объем), с pH от приблизительно 4,9 до приблизительно 5,5, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,005% (вес/объем) $\pm$ 0,015% (вес/объем) поверхностно-активного вещества. В различных вариантах осуществления буфер получен с применением ледяной уксусной кислоты. В различных вариантах осуществления буфер титруют до pH 5,2 с применением гидроксида натрия.

[0023] Также предусмотрен раствор для инъекции, (i) содержащий от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 115 мг/мл тезепелумаба, от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата, полученного с применением ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 2,4% до приблизительно 2,6% (вес/объем) L-пролина, приблизительно 0,01% полисорбата 80, гидроксид натрия и воду для инъекций, (ii) характеризующийся pH, составляющим приблизительно 5,2, и сроком годности, составляющим приблизительно 3 года. В различных вариантах осуществления предусмотрен предварительно заполненный шприц, содержащий приблизительно 1,91 мл стабильной жидкой композиции на основе антитела.

[0024] Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники при ознакомлении со следующим подробным описанием, приведенном в сочетании с графическими материалами. Несмотря на то, что композиции, изделия и способы допускают варианты осуществления в различных формах, приведенное ниже описание включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что настоящее раскрытие является иллюстративным и не предназначено

для ограничения настоящего изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. Предусмотрено, что в случае композиций, изделий и способов, описанных в данном документе, необязательные признаки, в том числе без ограничения компоненты, их диапазоны в композициях, заместители, условия и стадии, следует выбирать из различных аспектов, вариантов осуществления и примеров, представленных в данном документе.

Краткое описание графических материалов

[0025] На фигуре 1А представлен график вязкости (сП) в зависимости от концентрации (мг/мл) белка (тезепелумаба) в составах, содержащих либо сахарозу (круги), либо пролин (квадраты). Составы были получены в лабораторных условиях и не содержали поверхностно-активное вещество в ходе измерений вязкости. Температура анализа: 20°C.

[0026] На фигуре 1В представлен график % главного пика согласно эксклюзионной хроматографии (SEC) серии составов, содержащих ~130 мг/мл тезепелумаба и либо пролин, либо сорбит, после хранения при 40 С, 30 С или 2-8 С, в зависимости от времени (месяцы). Составы были получены в лабораторных условиях и содержали поверхностно-активное вещество.

[0027] На фигуре 2 представлен график % главного пика согласно SEC состава, содержащего тезепелумаб (~130 мг/мл) и пролин (круги), пролин и ацетат кальция (квадраты) или пролин и ацетат магния (треугольники), хранившегося при 40 С, в зависимости от времени (месяцы). Составы были получены в лабораторных условиях и содержали поверхностно-активное вещество.

[0028] На фигуре 3 представлен график % главного пика согласно SEC серии составов, содержащих ~110 мг/мл тезепелумаба, хранившихся при 2-8 С, в зависимости от времени (месяцы). Применяли две разные партии антитела (партию А и партию В). Составы были получены в лабораторных условиях и содержали поверхностно-активное вещество.

[0029] На фигуре 4 представлен график % главного пика согласно SEC трех партий тезепелумаба (~140 мг/мл), хранившихся при -30 С, в зависимости от времени (месяцы), причем применяли тезепелумаб, хранившийся в одноразовых системных пакетах. Партии лекарственного вещества были получены при крупномасштабном производстве и содержали поверхностно-активное вещество.

[0030] На фигуре 5А представлен график % главного пика согласно SEC четырех партий тезепелумаба (~110 мг/мл), хранившихся при 40°C, в зависимости от времени (месяцы). Один образец партии 1 помещали в шприц предварительного наполнения (PFS) и затем хранили. Образцы партий 1-4 помещали во флакон и затем хранили. Партии продукта, представляющего собой лекарственное средство, были получены при крупномасштабном производстве и содержали поверхностно-активное вещество.

[0031] На фигуре 5В представлен график % главного пика согласно SEC четырех партий тезепелумаба (~110 мг/мл), хранившихся при 30°C, в зависимости от времени

(месяцы). Образец каждой из партий 1-3 помещали в шприц предварительного наполнения (PFS) и затем хранили. Образец партии 5 помещали во флакон и затем хранили. Партии продукта, представляющего собой лекарственное средство, были получены при крупномасштабном производстве и содержали поверхностно-активное вещество.

[0032] На фигуре 6A представлен график % главного пика согласно SEC пяти партий тезепелумаба (~110 мг/мл), хранившихся при 25°C, в зависимости от времени (месяцы). Образец каждой из партий 1-3 помещали в шприц предварительного наполнения (PFS) и затем хранили. Образцы партий 1-5 помещали во флакон и затем хранили. Партии продукта, представляющего собой лекарственное средство, были получены при крупномасштабном производстве и содержали поверхностно-активное вещество.

[0033] На фигуре 6B представлен график % главного пика согласно SEC пяти партий тезепелумаба (~110 мг/мл), хранившихся при 2-8 C, в зависимости от времени (месяцы). Образец каждой из партий 1-2 помещали в шприц предварительного наполнения (PFS) и затем хранили. Образец каждой из партий 1-5 помещали во флакон и затем хранили. Партии продукта, представляющего собой лекарственное средство, были получены при крупномасштабном производстве и содержали поверхностно-активное вещество.

[0034] На фигурах 7A-7B показан % главного пика согласно SEC для составов на основе пролина из таблицы 6 при хранении при 2-8 C или 25 C вплоть до 6 месяцев или при хранении в течение 1 месяца при 40 C в шприце предварительного наполнения (фигура 7A) или в стеклянных флаконах (фигура 7B). Составы были получены в лабораторных условиях.

[0035] На фигурах 8A-8B показан % HWM-разновидностей согласно SEC для составов на основе пролина из таблицы 6 при хранении при 2-8 C или 25 C вплоть до 6 месяцев или при хранении в течение 1 месяца при 40°C в шприце предварительного наполнения (фигура 8A) или в стеклянных флаконах (фигура 8B). Составы были получены в лабораторных условиях.

[0036] На фигурах 9A-9B показан % главного пика согласно CEX для составов на основе пролина из таблицы 6 при хранении при 2-8 C или 25 C вплоть до 6 месяцев или при хранении в течение 1 месяца при 40°C в шприце предварительного наполнения (фигура 9A) или в стеклянных флаконах (фигура 9B). Составы были получены в лабораторных условиях.

[0037] На фигурах 10A-10B показан % пика тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC) согласно rCE-SDS для составов на основе пролина из таблицы 6 при хранении при 2-8 C или 25 C вплоть до 6 месяцев или в течение 1 месяца при 40°C в шприце предварительного наполнения (фигура 10A) или в стеклянных флаконах (фигура 10B). Составы были получены в лабораторных условиях.

Подробное описание

[0038] Определения

[0039] Вышеприведенное описание приведено только для ясности понимания, и оно не должно подразумевать каких-либо нежелательных ограничений, так как модификации в пределах объема настоящего изобретения могут быть очевидны для рядовых специалистов в данной области техники.

[0040] На протяжении всего настоящего описания и нижеследующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", будут подразумевать включение заявленного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но без исключения любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий.

[0041] На протяжении всего настоящего описания, где композиции описаны как содержащие компоненты или материалы, предполагается, что композиции также могут фактически состоять или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, если способы описаны как включающие конкретные стадии, предполагается, что способы также могут фактически состоять или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Настоящее изобретение, раскрытое в данном документе иллюстративным образом, может быть осуществлено на практике соответствующим образом при отсутствии любого элемента или стадии, которые конкретно не раскрыты в данном документе.

[0042] Осуществление на практике способа, раскрытого в данном документе, и его индивидуальных стадий может проводиться вручную и/или с применением автоматической обработки, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, рядовой специалист в данной области техники легко поймет, что можно использовать другие пути выполнения действий, ассоциированных с указанными способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий могут быть объединены, удалены или дополнительно подразделены на дополнительные стадии.

[0043] Предполагается, что композиции и способы включают варианты осуществления, включающие любую комбинацию одного или нескольких дополнительных необязательных элементов, признаков и стадий, дополнительно описанных ниже (в том числе показанных на фигурах), если не указано иное.

[0044] В странах и на территориях, где запрещено патентование способов, осуществляемых на практике в отношении организма человека, значение "введения" композиции субъекту-человеку должно ограничиваться назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет самостоятельно вводить посредством любой методики (например, перорально, посредством ингаляции, местного нанесения, инъекции, вставки и т. п.). Предусматривается самая широкая приемлемая интерпретация, которая согласуется с законами или правилами, определяющими патентоспособность объекта изобретения. В странах и на территориях, где не запрещено патентование способов,

осуществляемых на практике в отношении организма человека, "введение" композиций предусматривает как способы, осуществляемые на практике в отношении организма человека, так и вышеупомянутые действия.

[0045] Следует понимать, что каждое максимальное числовое ограничение, приводимое на протяжении всего настоящего описания, в качестве альтернативных аспектов включают диапазоны, образованные каждым соответствующим более низким числовым ограничением, как если бы такие диапазоны были указаны явным образом. Каждое минимальное числовое ограничение, приводимое на протяжении всего настоящего описания, в качестве альтернативных аспектов будет включать диапазоны, образованные каждым более высоким числовым ограничением, как если бы такие диапазоны были указаны явным образом. Каждый числовой диапазон, приводимый на протяжении всего настоящего описания, будет включать каждый более узкий числовой диапазон, который находится в пределах такого более широкого числового диапазона, как если бы все такие более узкие числовые диапазоны были указаны явным образом в данном документе. Следует понимать, что размеры и значения, раскрытые в данном документе, охватывают раскрытие и приведенного значения, и соответствующего точного числового значения, например, следует понимать, что значение, описанное как "приблизительно 10 мМ", включает в качестве альтернативного раскрытия "10 мМ".

[0046] Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в данном документе, настоящим полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим раскрытием и включенными патентами, публикациями и ссылками настоящее раскрытие должно иметь преимущественную силу.

[0047] Если не указано иное, то следующие термины, используемые в настоящей заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, представленные ниже.

[0048] Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного и множественного числа включают ссылки как во множественном, так и в единственном числе, если контекст явно не диктует иное.

[0049] Если не указано иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Следующие ссылки предоставляют специалисту общее определение многих терминов, используемых в настоящем изобретении, включая без ограничения: Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d Ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker Ed., 1988); THE GLOSSARY OF GENETICS, 5th Ed., R. Rieger et al. (Eds.), Springer Verlag (1991) и Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).

[0050] Термины "приблизительно" или "примерно" означают приемлемую ошибку для конкретного значения, определенную специалистом средней квалификации в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измеряется или

определяется. В определенных вариантах осуществления термины "приблизительно" или "примерно" означают в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термины "приблизительно" или "примерно" означают в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона. Всякий раз, когда термины "приблизительно" или "примерно" предшествуют первому числовому значению в ряду из двух или более числовых значений, подразумевается, что термины "приблизительно" или "примерно" применяются к каждому из числовых значений в данном ряду.

[0051] Используемый в данном документе термин "астма" относится к аллергической, неаллергической, эозинофильной и неэозинофильной астме.

[0052] Термин "аллергическая астма", используемый в данном документе, относится к астме, которая вызывается одним или несколькими вдыхаемыми аллергенами. Такие пациенты характеризуются положительным уровнем IgE согласно флуоресцентному иммуноферментному анализу (FEIA) в отношении одного или нескольких аллергенов, которые вызывают астматический ответ.

[0053] Обычно в большинстве случаев аллергическая астма ассоциирована с воспалением Th2-типа.

[0054] Термин "неаллергическая астма" относится к пациентам, которые характеризуются низким уровнем эозинофилов, низким уровнем Th2 или низким уровнем IgE на момент постановки диагноза. Пациент, у которого имеется "неаллергическая астма", обычно характеризуется отрицательным результатом в отношении IgE согласно флуоресцентному иммуноферментному анализу (FEIA) в ответ на панель аллергенов, включая регион-специфические аллергены. В дополнение к низкому уровню IgE эти пациенты часто характеризуются низкими количествами эозинофилов или их отсутствием, а также низкими количествами Th2 на момент постановки диагноза.

[0055] Термин "тяжелая форма астмы", используемый в данном документе, относится к астме, которая требует высокоинтенсивного лечения (например, стадия 4 и стадия 5 согласно GINA) для поддержания надлежащего контроля, или когда надлежащий контроль не достигается, несмотря на высокоинтенсивное лечение (GINA, Глобальная стратегия контроля и предупреждения астмы. Глобальная инициатива по астме (GINA), декабрь 2012 г.).

[0056] Термин "эозинофильная астма", используемый в данном документе, относится к пациенту с астмой, характеризующемуся количеством эозинофилов в крови при скрининге, составляющим ≥ 300 клеток/мкл или ≥ 250 клеток/мкл. В различных вариантах осуществления количество эозинофилов в крови составляет ≥ 300 клеток/мкл, ≥ 250 клеток/мкл, ≥ 200 клеток/мкл или ≥ 150 клеток/мкл. Астма с "низким уровнем эозинофилов" относится к пациентам с астмой, имеющим менее чем 250 клеток/мкл крови или сыворотки крови.

[0057] Термин "воспаление Th2-типа", используемый в данном документе, относится к субъекту, характеризующемуся количеством эозинофилов в крови при

скрининге, составляющим ≥ 140 клеток/мкл, и уровнем общего IgE в сыворотке крови, составляющим > 100 МЕ/мл (Corren et al., N Engl J Med. 22; 365(12):1088-98, 2011). Популяция пациентов с астмой или профиль астмы с "высоким уровнем Th2" относятся к субъекту, характеризующемуся уровнем IgE, составляющим > 100 МЕ/мл, и количеством эозинофилов в крови, составляющим ≥ 140 клеток/мкл. Популяция пациентов с астмой с "низким уровнем Th2" относится к субъекту, характеризующемуся уровнем IgE, составляющим < 100 МЕ/мл, и количеством эозинофилов в крови, составляющим ≤ 140 клеток/мкл.

[0058] Термин "повышенный уровень FeNO" (фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе), используемый в данном документе, относится к исходному значению измерения FeNO, превышающему среднее значение среди всех рандомизированных субъектов в исследовании или равному таковому. Повышенный уровень FeNO относится к уровням FeNO, составляющим 24 или выше.

[0059] Термин "повышенный уровень периостина в сыворотке крови", используемый в данном документе, относится к пациенту, имеющему исходный уровень периостина в сыворотке крови, превышающий среднее значение среди всех рандомизированных субъектов в исследовании или равный таковому. Было показано, что периостин принимает участие в определенных аспектах аллергического воспаления, в том числе увеличении количества эозинофилов, ремоделировании дыхательных путей и развитии Th2-фенотипа (Li et al., Respir Res. 16(1):57, 2015).

[0060] Термин «текущая обратимость объема воздуха при форсированном выдохе за 1 секунду (FEV₁) после приема бронходилататора (BD)», используемый в данном документе, относится к изменению в FEV₁ после приема BD, составляющему $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл.

[0061] Термин "обострение астмы", используемый в данном документе, относится к ухудшению течения астмы, которое приводит к любому из следующего: применение системных кортикостероидов в течение по меньшей мере 3 дней; однократная депонизирующая доза кортикостероидов считается эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов; для субъектов, получающих поддерживающие ОКС, допускается временное удвоение поддерживающей дозы в течение по меньшей мере 3 дней; посещение ED вследствие астмы, которая требовала системных кортикостероидов (как указано выше); госпитализация в стационар вследствие астмы. Дополнительные меры, связанные с обострениями астмы, также исследуются для определения эффекта. Они включают события госпитализации, связанные с обострениями астмы (т. е. тяжелыми обострениями астмы), время до первого обострения астмы и соотношение субъектов с одним или несколькими обострениями астмы/тяжелыми обострениями астмы.

[0062] Термин "ухудшение течения астмы" относится к появлению новых или утяжелению имеющихся симптомов и/или признаков (осмотр или функция легких), которые могут либо вызывать беспокойство субъекта (управляемые субъектом), либо связаны с предупредительным сигналом журнала астмы для ежедневного заполнения

(управляемые журналом), поступающим от устройства ePRO. Пороговые величины ухудшения течения астмы включают: снижение утренней пиковой скорости потока воздуха на $\geq 30\%$ в течение по меньшей мере 2 из 3 последовательных дней по сравнению с исходным уровнем (последние 7 дней вводного периода), и/или увеличение на $\geq 50\%$ применения лекарственного препарата экстренной терапии (минимальное увеличение на 2 или более ингаляций или один новый или дополнительный небулизированный $\beta 2$ -агонист) в течение по меньшей мере 2 из 3 последовательных дней по сравнению со средним применением в течение предыдущей недели, и/или частые ночные пробуждения вследствие астмы, требующие применения лекарственного препарата экстренной терапии в течение по меньшей мере 2 из 3 последовательных ночей, и/или увеличение общего балла симптомов астмы (сумма дневного [вечерняя оценка] и ночного [утренняя оценка] баллов) на по меньшей мере 2 единицы выше среднего значения скринингового/вводного периода (последние 10 дней скринингового/вводного периода) или наивысший возможный балл (ежедневный балл равняется 6) в течение по меньшей мере 2 из 3 последовательных дней.

[0063] Термин "цитокин", используемый в данном документе, относится к одному или нескольким небольшим (5-20 кДа) белкам, высвобождаемым клетками, которые оказывают специфический эффект на взаимодействия и связи между клетками или на поведение клеток, такой как пролиферация и дифференцировка иммунных клеток. Функции цитокинов в иммунной системе предусматривают стимулирование притока циркулирующих лейкоцитов и лимфоцитов в участок иммунологического столкновения; стимулирование развития и пролиферации В-клеток, Т-клеток, мононуклеарных клеток периферической крови (P BMC) и других иммунных клеток и обеспечение противомикробной активности. Примеры иммунных цитокинов включают без ограничения IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, интерферон (включая IFN альфа, бета и гамма), фактор некроза опухоли (включая TNF альфа, бета), трансформирующий фактор роста (включая TGF альфа, бета), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GMCSF) и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP).

[0064] "Цитокин, продуцируемый Т-хелперами (Th) 1" или "Th1-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th1, и предусматривает IFN-g, TNF-a, IL-12. "Th2-цитокин" или "Th2-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th2, включая IL-4, IL-5, IL-13 и IL-10. "Th17-цитокин" или "Th17-специфический цитокин" относится к цитокинам, которые экспрессируются (внутриклеточно и/или секретируются) Т-клетками Th17, включая IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-21. Определенные популяции клеток Th17 экспрессируют IFN-g и/или IL-2 в дополнение к цитокинам Th17, перечисленным в данном документе. Полифункциональный цитокин CTL предусматривает IFN-g, TNF-a, IL-2 и IL-17.

[0065] Термины "специфически связывает", "антигенспецифический", "специфический по отношению к", "селективное связывающее средство", "специфическое связывающее средство", "антиген-мишень" или "иммунореактивный" в отношении антигена относятся к антителу или полипептиду, которые связывают антиген-мишень с большей аффинностью, чем другие антигены родственных белков. В данном документе предполагается, что средство специфически связывает целевые белки, применимые в идентификации типов иммунных клеток, например, поверхностный антиген (например, Т-клеточный рецептор, CD3), цитокин (например, TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN-g, TNF-a) и т. п.

[0066] Термины "антитело" или "иммуноглобулин" относятся к каноническому тетрамерному гликопротеину, который состоит из двух по сути полноразмерных тяжелых цепей и двух по сути полноразмерных легких цепей, каждая из которых содержит переменную область и по сути полноразмерную константную область. Антигенсвязывающие области могут быть получены с применением методик рекомбинантной ДНК либо посредством ферментативного, либо химического расщепления интактных антител. Термин "антитело" предусматривает моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, человеческие антитела и гуманизированные антитела. Термины "антитело" или "иммуноглобулин" также может относиться к химерным антителам или антителам с привитыми CDR.

[0067] Варианты антител включают фрагменты антител и антителоподобные белки с изменениями структуры канонических тетрамерных антител. Типичные варианты антител содержат V-области с изменением константных областей или в качестве альтернативы предусматривают добавление V-областей к константным областям, необязательно неклассическим способом. Примеры включают полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела с дополнительными V-областями), фрагменты антитела, которые могут связывать антиген (например, Fab', F'(ab)₂, Fv, одноцепочечные антитела, диатела), бипаратопные, одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, диатела, триатела, тетратела, миниантитело, линейное антитело; хелатирующее рекомбинантное антитело, триспецифическое антитело или биспецифическое антитело, интратело, нанотело, иммунофармацевтическое средство на основе модульного белка малого размера (SMIP), слитый белок на основе антигенсвязывающего домена иммуноглобулина, однодоменные антитела (в том числе верблюжье антитело), VHH-содержащее антитело или его вариант или производное и полипептиды, которые содержат по меньшей мере часть иммуноглобулина, которая является достаточной для обеспечения специфического связывания антигена с полипептидом, например, одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR, до тех пор, пока антитело сохраняет требуемую биологическую активность, и рекомбинантные полипептиды, содержащие вышеуказанное, до тех пор, пока они характеризуются требуемой биологической активностью.

[0068] Фрагменты антител включают антигенсвязывающие области антитела,

включая, среди прочего, Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, доменное антитело (dAb), фрагменты определяющей комплементарности области (CDR), одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, диатела, триатела, тетратела, миниантитело, линейное антитело; хелатирующее рекомбинантное антитело, триспецифическое антитело или биспецифическое антитело, интратело, нанотело, иммунофармацевтическое средство на основе модульного белка малого размера (SMIP), слитый белок на основе антигенсвязывающего домена иммуноглобулина, однодоменные антитела (в том числе верблюжье антитело), VHH-содержащее антитело или его вариант или производное и полипептиды, которые содержат по меньшей мере часть иммуноглобулина, которая является достаточной для обеспечения специфического связывания антигена с полипептидом, например, одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR, до тех пор, пока антитело сохраняет требуемую биологическую активность.

[0069] "Валентность" относится к количеству антигенсвязывающих участков в каждом антителе или фрагменте антитела, которые нацеливаются на эпитоп. Типичная полноразмерная молекула IgG или F(ab)₂ является "бивалентной" в том смысле, что она содержит два идентичных участка связывания мишени. Фрагмент "моновалентного" антитела, такой как F(ab) или scFc, с одним участком связывания антигена. Тривалентные или тетравалентные антигенсвязывающие белки также могут быть сконструированы таким образом, чтобы они были поливалентными.

[0070] "Моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции по сути гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

[0071] Термин "подавляет активность TSLP" предусматривает подавление любого одного или нескольких из следующего:

- связывания TSLP с его рецептором;
- пролиферации, активации или дифференцировки клеток, экспрессирующих TSLPR, в присутствии TSLP;
- подавления выработки цитокинов Th2 в поляризационном анализе в присутствии TSLP;
- активации или созревания дендритных клеток в присутствии TSLP;
- высвобождения цитокинов тучными клетками в присутствии TSLP.

См., например, патент США 7982016 B2, столбец 6 и пример 8, и US 2012/0020988 A1, примеры 7-10.

[0072] Термины "образец" или "биологический образец" относятся к пробе, полученной от субъекта для применения в способах по настоящему изобретению, и предусматривают мочу, цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови, слюну, мокроту, биоптаты тканей, спинномозговую жидкость, моноклеарные клетки периферической крови со стимуляцией *in vitro*, моноклеарные клетки периферической крови без стимуляции *in vitro*, лимфоидные ткани кишечника со стимуляцией *in vitro*, лимфоидные

ткани кишечника без стимуляции *in vitro*, лаваж кишечника, бронхоальвеолярный лаваж, назальный лаваж и индуцированную мокроту.

[0073] Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" относятся к устранению, снижению проявления, супрессии или улучшению, либо временно, либо постоянно, либо частично, либо полностью, клинического симптома, проявления или прогрессирования явления, заболевания или состояния, ассоциированных с воспалительным нарушением, описанным в данном документе. Как известно в соответствующей области, лекарственные средства, применяемые в качестве терапевтических средств, способны снижать тяжесть данного болезненного состояния, но не обязательно устранять все проявления заболевания, чтобы считаться пригодными терапевтическими средствами. Сходным образом, введенное в целях профилактики средство лечения не обязательно должно быть полностью эффективным в предупреждении возникновения состояния, чтобы представлять собой действенное профилактическое средство. Простое снижение воздействия заболевания (например, за счет уменьшения количества или тяжести его симптомов, или за счет повышения эффективности другого лечения, или за счет получения другого благоприятного эффекта) или снижение вероятности того, что заболевание возникнет или ухудшится у субъекта, является достаточным. Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ определения эффективности лечения, включающий введение пациенту терапевтического средства в количестве и в течение периода времени, достаточных для того, чтобы индуцировать устойчивое улучшение по сравнению с исходным уровнем показателя, который отражает тяжесть конкретного нарушения.

[0074] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое является эффективным для облегчения или ослабления симптомов или признаков заболевания, ассоциированных с заболеванием или нарушением.

[0075] Композиции на основе антитела к TSLP с низкой вязкостью

[0076] Тезепелумаб продемонстрировал эффективность в дозах, находящихся в диапазоне от 70 мг до 280 мг, а антитело к TSLP в некоторых случаях будет состояться в дозах 110 мг/мл или 140 мг/мл. Составы с высокими концентрациями белка могут демонстрировать повышенную вязкость до такой степени, что функциональность устройства, используемого для введения антитела пациенту, может нарушаться. Сходным образом может быть поставлена под угрозу способность поставщика медицинских услуг вручную вводить лекарственное средство пациенту. Кроме того, высокая вязкость может быть недопустимой во время изготовления. Составы с высокими концентрациями белка также являются проблематичными с точки зрения стабильности белка. Например, агрегация, приводящая к образованию высокомолекулярных разновидностей (HMWS), может происходить в составах, содержащих высокие концентрации белка. Поэтому желательно обеспечить изотонический жидкий состав на основе антитела к TSLP с низкой вязкостью, такого как тезепелумаб, подходящий для парентерального введения, который

можно хранить в течение длительного времени при низких температурах (например, при 2-8°C и -30°C) или кратковременно при комнатной температуре (например, 20-25°C, для удобства пациента).

[0077] В данном документе представлены жидкие составы (т. е. жидкие композиции), подходящие для парентерального введения, которые можно хранить в течение длительного времени или непродолжительного времени, содержащие антитело к TSLP с высокой концентрацией (например, более чем приблизительно 100 мг/мл), поверхностно-активное вещество, пролин и буфер. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей более чем приблизительно 100 мг/мл и необязательно менее чем 200 мг/мл или менее чем приблизительно 150 мг/мл. В некоторых аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 105 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 190 мг/мл, приблизительно 195 мг/мл, приблизительно 196 мг/мл, приблизительно 197 мг/мл, приблизительно 198 мг/мл, приблизительно 199 мг/мл. В различных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно от 105 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 130 мг/мл, от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 120 мг/мл, от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 120 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 150 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 160 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл, от приблизительно 170 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл или от приблизительно 180 мг/мл до приблизительно 190 мг/мл. В различных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 105 мг/мл до приблизительно 115 мг/мл, или от приблизительно 108 мг/мл до приблизительно 112 мг/мл, или от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, или от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 145 мг/мл. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл, например, приблизительно 110 мг/мл $\pm$ 10%, приблизительно 140 мг/мл $\pm$ 10%.

[0078] Композиции по настоящему изобретению содержат поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные средства, которые являются амфипатическими (содержат полярную головку и гидрофобный хвост). Поверхностно-активные вещества преимущественно накапливаются

на границах раздела, что приводит к снижению поверхностного натяжения на границе раздела фаз. Применение поверхностно-активного вещества также может содействовать снижению образования крупных белковых частиц. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество, присутствующее в композициях по настоящему изобретению, представляет собой амфипатическое и/или неионогенное поверхностно-активное вещество. Иллюстративные поверхностно-активные вещества включают полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты (например, полисорбат 20, полисорбат 80), алкилариловые полиэфиры, например оксиэтилированный алкилфенол (например, Triton™ X-100), и полоксамеры (например, Pluronic®, например, Pluronic® F68), и комбинации любых из вышеперечисленных, причем либо в пределах одного класса поверхностно-активных веществ, либо между разными классами поверхностно-активных веществ. В частности рассматриваются полисорбат 20 и полисорбат 80 (и необязательно их смеси). Поверхностно-активное вещество в иллюстративных случаях присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,015% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) или меньше. Например, состав может содержать от приблизительно 0,005% (вес/объем) до приблизительно 0,015% (вес/объем) поверхностно-активного вещества, например, приблизительно 0,005% (вес/объем), приблизительно 0,006% (вес/объем), приблизительно 0,007% (вес/объем), приблизительно 0,008% (вес/объем), приблизительно 0,009% (вес/объем), приблизительно 0,010% (вес/объем), приблизительно 0,011% (вес/объем), приблизительно 0,012% (вес/объем), приблизительно 0,013% (вес/объем), приблизительно 0,014% (вес/объем), приблизительно 0,015% (вес/объем). В иллюстративных аспектах состав содержит приблизительно 0,005% (вес/объем), 0,010% (вес/объем) или 0,015% (вес/объем) поверхностно-активного вещества.

[0079] Композиции по настоящему изобретению содержат пролин, например, L-пролин, D-пролин. В некоторых аспектах композиция содержит менее чем приблизительно 3,0% (вес/объем) пролина. Например, в иллюстративных аспектах композиция содержит приблизительно 2,0% (вес/объем), приблизительно 2,1% (вес/объем), приблизительно 2,2% (вес/объем), приблизительно 2,3% (вес/объем), приблизительно 2,4% (вес/объем), приблизительно 2,5% (вес/объем), приблизительно 2,6% (вес/объем), приблизительно 2,7% (вес/объем), приблизительно 2,8% (вес/объем), приблизительно 2,9% (вес/объем) или приблизительно 3,0% (вес/объем) пролина, например L-пролина. Например, в иллюстративных аспектах композиция содержит от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,1% (вес/объем), от приблизительно 2,0 (вес/объем) до приблизительно 2,2% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,3% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,4% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,5% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,6% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,7% (вес/объем), от приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) или от

приблизительно 2,0% (вес/объем) до приблизительно 2,9% (вес/объем) пролина, например L-пролина. В различных случаях композиция содержит от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем), или от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем), или от приблизительно 2,6% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем), или от приблизительно 2,7% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем). В некоторых аспектах пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции. В различных вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 140 мМ до приблизительно 280 мМ пролина, от приблизительно 150 мМ до приблизительно 250 мМ пролина, от приблизительно 160 мМ до приблизительно 240 мМ пролина, от приблизительно 170 мМ до приблизительно 230 мМ пролина или от приблизительно 180 мМ до приблизительно 220 мМ пролина. В различных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 140 мМ пролина, приблизительно 150 мМ пролина, приблизительно 160 мМ пролина, приблизительно 170 мМ пролина, приблизительно 180 мМ пролина, приблизительно 190 мМ пролина, приблизительно 200 мМ пролина, приблизительно 210 мМ пролина, приблизительно 220 мМ пролина, приблизительно 230 мМ пролина, приблизительно 240 мМ пролина, приблизительно 250 мМ пролина, приблизительно 260 мМ пролина, приблизительно 270 мМ пролина или приблизительно 280 мМ пролина. В иллюстративных случаях пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции, которая снижает вязкость композиции.

[0080] Композиция по настоящему изобретению содержит буфер. Буфер может представлять собой, например, органический буфер. В некоторых аспектах буфер может быть центрирован при 25°C, например, вокруг pH 4-5,5, или 4,5-5,5, или 4,5-5. В различных вариантах осуществления буфер может характеризоваться рКа в пределах одной единицы pH, pH 5,0-5,2, при 25°C. Один такой буфер представляет собой уксусную кислоту/ацетат, характеризующиеся рКа, составляющей приблизительно 4,75 при 25°C. Другой такой буфер представляет собой глутаминовую кислоту/глутамат, характеризующиеся рКа, составляющей приблизительно 4,27 при 25°C. Другие рассматриваемые альтернативные буферы предусматривают буферы на основе ионов, включая сукцинатный (рКа 4,21 при 25°C), пропионатный (рКа 4,87 при 25°C), малатный (рКа 5,13 при 25°C), пиридиновый (рКа 5,23 при 25°C) и пиперазиновый (рКа 5,33 при 25°C). Предусматривается, что буфер может быть представлен в виде натриевой соли (или динатриевой соли, в зависимости от ситуации) или, в качестве альтернативы, в виде калиевой, магниевой или аммониевой соли. В частности, предусматриваются буферы на основе ацетата, глутамата и сукцината, например, ацетата или глутамата. В некоторых аспектах буфер получен из ледяной уксусной кислоты или из глутаминовой кислоты. Необязательно гидроксид натрия добавляют, пока не будет достигнуто целевое значение pH.

[0081] В иллюстративных аспектах буфер выбран из группы, состоящей из глутаматного, гистидинового и ацетатного. В некоторых аспектах буфер является

ацетатным и необязательно буфер получен из ледяной уксусной кислоты. В иллюстративных случаях композиция содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ буфера, например, от приблизительно 1 мМ до приблизительно 40 мМ буфера или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ. В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 40 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, необязательно от приблизительно 15 мМ до приблизительно 30 мМ буфера, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 30 мМ буфера или от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ буфера. В иллюстративных аспектах буфер присутствует в композиции при концентрации, составляющей приблизительно 10 мМ, приблизительно 11 мМ, приблизительно 12 мМ, приблизительно 13 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 16 мМ, приблизительно 17 мМ, приблизительно 18 мМ, приблизительно 19 мМ, приблизительно 20 мМ, приблизительно 21 мМ, приблизительно 22 мМ, приблизительно 23 мМ, приблизительно 24 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 26 мМ, приблизительно 27 мМ, приблизительно 28 мМ, приблизительно 29 мМ или приблизительно 30 мМ буфера. В определенных вариантах осуществления буфер представляет собой ацетатный буфер, необязательно полученный из ледяной уксусной кислоты, где гидроксид натрия добавляют до тех пор, пока не будет достигнуто целевое значение pH. В различных случаях композиция содержит от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ буфера, необязательно от приблизительно 23 мМ до приблизительно 28 мМ или от приблизительно 24 мМ до приблизительно 28 мМ буфера (например, ацетата). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 22 мМ до приблизительно 26 мМ буфера (например, ацетата). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ буфера (например, ацетата). Как описано в данном документе, в различных аспектах концентрация буфера зависит от концентрации антитела к TSLP. В различных аспектах концентрация буфера (например, ацетата) составляет от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ, если концентрация антитела составляет от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл. Необязательно, если концентрация антитела составляет приблизительно 110 мг/мл, то композиция содержит от приблизительно 22 мМ до приблизительно 26 мМ или от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ буфера (например, ацетата). Необязательно, если концентрация антитела составляет приблизительно 140 мг/мл, то композиция содержит от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ или от приблизительно 25 мМ до приблизительно 26 мМ буфера (например, ацетата).

[0082] В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP с 10 мМ ацетата, 3,0% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при конечном значении pH, составляющем 5,2. В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP, составленного в 24 мМ ацетата, 2,5% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH,

составляющем 5,2. В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл тезепелумаба, составленного в 24 мМ ацетата, 2,5% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH, составляющем 5,2.

[0083] В иллюстративных аспектах композиция по настоящему изобретению может содержать дополнительные компоненты. Композиция в различных аспектах содержит любой фармацевтически приемлемый ингредиент, включая, например, подкисляющие средства, добавки, адсорбенты, аэрозольные пропелленты, средства для вытеснения воздуха, подщелачивающие средства, противослеживающие средства, антикоагулянты, противомикробные консерванты, антиоксиданты, антисептики, основания, связующие средства, буферные средства, хелатирующие средства, средства для нанесения покрытий, окрашивающие средства, высушивающие средства, детергенты, разбавители, дезинфицирующие средства, разрыхлители, диспергирующие средства, средства для усиления растворения, красители, смягчающие средства, эмульгирующие средства, стабилизаторы эмульсий, наполнители, пленкообразующие средства, усилители вкуса, ароматизирующие средства, средства, препятствующие слеживанию и комкованию, гелеобразующие средства, гранулирующие средства, увлажняющие вещества, смазывающие вещества, мукоадгезивные средства, основы для мазей, мази, маслянистые среды-носители, органические основания, основы для пастилок, пигменты, пластификаторы, полирующие средства, консерванты, секвестрирующие средства, средства, способствующие проникновению через кожу, солюбилизующие средства, растворители, стабилизирующие средства, основы для суппозиторий, поверхностно-активные средства, поверхностно-активные вещества, суспендирующие средства, подсластители, терапевтические средства, загустители, средства, регулирующие тоничность, противотоксические средства, средства, повышающие вязкость, водопоглощающие вещества, сорастворители, смешивающиеся с водой, вещества для умягчения воды или смачивающие средства. См., например, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

[0084] В альтернативных аспектах композиция состоит по сути из или состоит из антитела к TSLP, поверхностно-активного вещества, пролина и буфера. В иллюстративных случаях композиция по настоящему изобретению не содержит более чем 0,001% (вес/объем) сахара или цитрата, где необязательно сахар представляет собой дисахарид, например, трегалозу и сахарозу.

[0085] В альтернативных аспектах композиция по настоящему изобретению представляет собой жидкость. В определенных аспектах жидкость характеризуется значением pH, которое составляет менее чем приблизительно 6,0, необязательно менее чем приблизительно 5,5. В некоторых аспектах значение pH составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5, или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4, например,

приблизительно 4,8, приблизительно 4,9, приблизительно 5,0, приблизительно 5,1, приблизительно 5,2, приблизительно 5,3, приблизительно 5,4. В некоторых аспектах значение pH составляет приблизительно 4,9, 5,2 или 5,4. В некоторых аспектах композиция характеризуется пониженной вязкостью относительно жидкой композиции, не содержащей пролин. В иллюстративных случаях композиция характеризуется вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сантипуаз (сП) при 20°C, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл, необязательно ~6 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 110 мг/мл, или приблизительно 15 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 140 мг/мл. В определенных аспектах композиция характеризуется вязкостью от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, например, от приблизительно 5 сП до приблизительно 15 сП, от приблизительно 5 сП до приблизительно 10 сП, от приблизительно 10 сП до приблизительно 20 сП, от приблизительно 15 сП до приблизительно 20 сП или приблизительно 5 сП, приблизительно 6 сП, приблизительно 7 сП, приблизительно 8 сП, приблизительно 9 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 11 сП, приблизительно 12 сП, приблизительно 13 сП, приблизительно 14 сП, приблизительно 15 сП, приблизительно 16 сП, приблизительно 17 сП, приблизительно 18 сП, приблизительно 19 сП, приблизительно 20 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл (например, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл). В иллюстративных аспектах композиция характеризуется вязкостью, которая составляет приблизительно 15 сП $\pm$ 5 сП, если концентрация антитела составляет от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл. Если не указано иное, то все раскрытые в данном документе значения вязкости относятся к вязкости, измеренной с применением ротационного вискозиметра при 20°C и скорости сдвига, составляющей приблизительно 1000 1/с.

[0086] В иллюстративных аспектах композиция предназначена для подкожного введения субъекту, и таким образом композиция является изотонической с предполагаемым участком введения. Например, осмоляльность композиции в некоторых аспектах находится в диапазоне от приблизительно 270 до приблизительно 350 мОсм/кг, или от приблизительно 285 до приблизительно 345 мОсм/кг, или от приблизительно 300 до приблизительно 315 мОсм/кг. Например, если раствор находится в форме, предназначенной для парентерального введения, он может быть изотоническим относительно крови (осмоляльность составляет приблизительно 300 мОсм/кг). В иллюстративных аспектах водный фармацевтический состав характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.

[0087] Композиция по настоящему изобретению является преимущественно подходящей для хранения в течение длительного времени или непродолжительного времени. В иллюстративных аспектах композиция является подходящей для хранения в

течение длительного времени или непродолжительного времени при температурах замораживания или охлаждения или при более высоких температурах. Соответственно, композиции по настоящему изобретению можно хранить при температурах ниже 0°C (например, от приблизительно -80°C до приблизительно -10°C, от приблизительно -60°C до приблизительно -20°C или составляющих приблизительно 30°C) или при температурах от приблизительно 1°C до приблизительно 10°C (например, от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C). Необязательно хранение при данных температурах (ниже 10°C) может предусматривать хранение в течение длительного времени, например, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев. Композиции по настоящему изобретению можно хранить при комнатной температуре (например, от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C, от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C, приблизительно 25°C или приблизительно 30°C). В различных аспектах композиции по настоящему изобретению можно хранить при температурах выше комнатной температуры (например, более чем 30°C, например, от приблизительно 35°C до приблизительно 45°C, приблизительно 40°C).

[0088] В различных аспектах композиция по настоящему изобретению является высокостабильной и может выдерживать хранение в течение длительного времени при температурах охлаждения или замораживания. Композиция по настоящему изобретению является высокостабильной в виде жидкости или в виде твердого вещества. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C (например, приблизительно -35°C, приблизительно -30°C, приблизительно -25°C, приблизительно -20°C). В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение 6 месяцев или 12 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение 24 месяцев или 36 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В различных вариантах осуществления более чем 95% терапевтического белка является интактным после хранения в течение 24 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых аспектах менее

чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела в композиции по настоящему изобретению разрушается после хранения в течение приблизительно 24 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C, как определено посредством SEC, где необязательно менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение 36 месяцев при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно -20°C. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C (например, приблизительно 2°C, приблизительно 3°C, приблизительно 4°C, приблизительно 5°C, приблизительно 6°C, приблизительно 7°C, приблизительно 8°C). В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение 6 месяцев или 12 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение 24 месяцев или 36 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В различных вариантах осуществления более чем 95% терапевтического белка является интактным после хранения в течение 24 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела в композиции по настоящему изобретению разрушается после хранения в течение приблизительно 24 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, как определено посредством SEC, где необязательно менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение 36 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C.

[0089] В различных аспектах композиция по настоящему изобретению является высокостабильной и может выдерживать хранение в течение длительного времени при комнатных температурах. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее

чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C (например, приблизительно 23°C, приблизительно 24°C, приблизительно 25°C, приблизительно 26°C, приблизительно 27°C). В различных аспектах менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение по меньшей мере 2 недель (необязательно через по меньшей мере 1 месяц, через по меньшей мере 2 месяца, через по меньшей мере 3 месяца, через по меньшей мере 4 месяца, через по меньшей мере 5 месяцев или через по меньшей мере 6 месяцев) при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение от 6 месяцев до 12 месяцев при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В различных вариантах осуществления более чем 95% терапевтического белка является интактным после хранения в течение 24 месяцев при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела в композиции по настоящему изобретению разрушается после хранения в течение приблизительно 24 месяцев при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C, как определено посредством SEC, где необязательно менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение 36 месяцев при температуре от приблизительно 23°C до приблизительно 27°C.

[0090] В различных аспектах композиция по настоящему изобретению является высокостабильной и может выдерживать непродолжительное хранение при более высоких температурах, например температурах, превышающих комнатную температуру. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C (например, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C, приблизительно 30°C, приблизительно 31°C, приблизительно 32°C). В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C (например, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C, приблизительно 30°C, приблизительно 31°C, приблизительно 32°C). В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C (например, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C, приблизительно 30°C, приблизительно 31°C, приблизительно 32°C).

терапевтического белка разрушается после хранения в течение 6 месяцев или 12 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C, как определено посредством SEC, при этом необязательно терапевтический белок содержится в стеклянных флаконах или шприцах. В различных вариантах осуществления более чем 95% терапевтического белка является интактным после хранения в течение 24 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C в стеклянных флаконах или шприцах, как определено посредством SEC. В некоторых аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела в композиции по настоящему изобретению разрушается после хранения в течение приблизительно 24 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C, как определено посредством SEC, где необязательно менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение 36 месяцев при температуре от приблизительно 28°C до приблизительно 32°C. В иллюстративных аспектах менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение 6 месяцев при приблизительно 30°C, как определено посредством SEC.

[0091] В различных аспектах композиция по настоящему изобретению является высокостабильной и может выдерживать непродолжительное хранение в стрессовых условиях хранения. Необязательно менее чем приблизительно 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) терапевтического белка разрушается после хранения в течение приблизительно 1 недели, или приблизительно 2 недель, или после хранения в течение от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев при температуре от приблизительно 38°C до приблизительно 42°C (например, приблизительно 38°C, приблизительно 39°C, приблизительно 40°C, приблизительно 41°C, приблизительно 42°C).

[0092] В различных аспектах композиция по настоящему изобретению является высокостабильной и может выдерживать смешанные или комбинированные условия хранения. Необязательно менее чем 5% (например, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%) антитела разрушается после хранения в течение 24 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C с последующим хранением в течение 2 недель или более при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC. В различных аспектах менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение 2 недель при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC. Необязательно менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C с последующим хранением в течение от приблизительно 4 недель до приблизительно

8 недель при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC. В различных случаях менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при температуре 2-8°C с последующим хранением в течение по меньшей мере 2 недель, или по меньшей мере приблизительно 1 месяца, или по меньшей мере приблизительно 2 месяцев при приблизительно комнатной температуре (например, 25°C), как определено посредством SEC.

[0093] В иллюстративных аспектах по настоящему изобретению композиция предусмотрена для хранения или применения, например, в одноразовом флаконе, одноразовом шприце, или стеклянном, футерованном стеклом, покрытом стеклом первичном контейнере. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в одноразовом системном пакете или поликарбонатной бутылки для хранения в замороженном виде. В альтернативных аспектах композиция содержится в стеклянных флаконах или шприцах для хранения, например, длительного хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C или хранения при более высоких температурах (например, приблизительно 25°C, приблизительно 30°C, приблизительно 40°C).

[0094] В иллюстративных случаях композиция предусмотрена для применения в системе доставки, которая имеется в наличии и/или разработана для самостоятельного введения. В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена в шприце предварительного наполнения или автоинъекторе, инъекторе в виде шприца-ручки, двухкамерном шприце-ручке и т. п. Такие продукты известны из уровня техники и являются коммерчески доступными. См., например, Shire, Steven, Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product, Chapter 8: Development of delivery device technology to deal with the challenges of highly viscous mAb formulations at high concentration, Woodhead Publishing, Cambridge, UK, pages 153-162 (2015). В иллюстративных аспектах композиция предусмотрена для применения в устройстве для автоинъекций YpsoMate™, автоинъекторе YpsoMate™ 2.25 или VarioJect™ (YpsoMed, Бургдорф, Швейцария). Другие автоинъекторы предусматривают, например, управляемый пациентом инъектор SelfDose™, одноразовый автоинъектор BD Physioject™, шприц-инъектор Autoject® II (Owen Mumford, Оксфордшир, Великобритания). В различных вариантах осуществления автоинъектор представляет собой автоинъектор Ypsomed YpsoMate®. Дополнительные автоинъекторы, предусмотренные в способах, раскрыты в международных патентных публикациях WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO 2020/081479, WO 2020/081480 и международных патентных заявках №№ PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 и PCT/US20/53176, включенных в данный документ посредством ссылки.

[0095] Композиция по настоящему изобретению может подходить для введения любым приемлемым путем, включая парентеральный и особенно подкожный. Например, подкожное введение может осуществляться в плечо, верхнюю часть бедра или живот.

Другие пути введения предусматривают, например, внутривенный, внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутриузеловой и внутриселезеночный. Подкожный путь введения является предпочтительным.

[0096] Если композиция находится в форме, предназначенной для введения субъекту, то ее можно сделать изотонической относительно предполагаемого участка введения. Например, если раствор находится в форме, предназначенной для парентерального введения, то он может быть изотоническим относительно крови. Композиция обычно является стерильной. В определенных вариантах осуществления этого можно достигнуть за счет фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. В определенных вариантах осуществления композиции для парентерального введения, как правило, помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет для раствора для внутривенного введения, или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций, или предварительно заполненный шприц. В определенных вариантах осуществления композицию можно хранить в форме, подготовленной для применения.

[0097] Композиция по настоящему изобретению содержит антитело к TSLP. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к TSLP специфически связывается с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2. Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) представляет собой цитокин, происходящий из эпителиальных клеток, который вырабатывается в ответ на провоспалительные стимулы и вызывает аллергические воспалительные реакции, главным образом вследствие своей активности в отношении дендритных клеток (Gilliet, *J Exp Med.* 197:1059-1067, 2003; Soumelis, *Nat Immunol.* 3:673-680, 2002; Reche, *J Immunol.* 167:336-343, 2001), тучных клеток (Allakhverdi, *J Exp Med.* 204:253-258, 2007) и клеток, являющихся предшественниками CD34+ клеток. Swedin et al., *Pharmacol Ther* 169: 13-34 (2017). TSLP передает сигнал посредством гетеродимерного рецептора, состоящего из альфа-цепи рецептора интерлейкина (IL)-7 (IL-7R α) и общего рецептора, подобного γ -цепи (TSLPR) (Pandey, *Nat Immunol.* 1:59-64, 2000; Park, *J Exp Med.* 192:659-669, 2000).

[0098] Уровни mRNA (Brightling et al., *J Allergy Clin Immunol* 121:5-10 quiz 1-2 (2008); Ortega et al., *NEJM* 371:1198-1207 (2014)) и белка TSLP человека (Ortega et al., (2014), выше) повышены в дыхательных путях индивидуумов с астмой по сравнению с контролями, и величина этой экспрессии коррелирует с тяжестью заболевания. Brightling et al, (2008), выше. Недавние исследования продемонстрировали связь однонуклеотидного полиморфизма в локусе TSLP человека с защитой от астмы, атопической астмы и гиперреактивности дыхательных путей, что позволяет предположить, что дифференциальная регуляция экспрессии гена TSLP может оказывать влияние на восприимчивость к заболеванию. (To et al., *BMC Public Health* 12: 204 (2012); XOLAIR® (омализумаб): Highlights of Prescribing Information 2016. (по ссылке https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.); Bleecker et al., *The Lancet* 388: 2115-2127 (2016). Эти данные свидетельствуют о том, что нацеливание на TSLP может

подавлять несколько биологических сигнальных путей, вовлеченных в развитие астмы.

[0099] Более ранние неклинические исследования TSLP продемонстрировали, что после того, как TSLP высвобождается из эпителиальных клеток дыхательных путей или стромальных клеток, он активирует тучные клетки, дендритные клетки и Т-клетки для высвобождения цитокинов Th2 (например, IL-4/13/5). Недавно опубликованные данные, полученные при исследовании на людях, продемонстрировали хорошую корреляцию между геном TSLP и экспрессией белка в тканях, оценкой профиля экспрессии гена Th2 и уровнем эозинофилов в тканях при тяжелой форме астмы. Следовательно, нацеливающееся средство терапии на основе антитела к TSLP может быть эффективным у пациентов с астмой и воспалением Th2-типа (Shikotra et al., *J Allergy Clin Immunol.* 129(1):104-11, 2012).

[00100] Данные из других исследований свидетельствуют о том, что TSLP может способствовать воспалению дыхательных путей через независимые от Th2 сигнальные пути, такие как взаимодействие между гладкими мышцами дыхательных путей и тучными клетками (Allakhverdi et al, *J Allergy Clin Immunol.* 123(4):958-60, 2009; Shikotra et al, выше). TSLP также может способствовать индуцированию дифференцировки Т-клеток в клетки, вырабатывающие Th-17-цитокин, что приводит к усилению нейтрофильного воспаления, обычно наблюдаемого при более тяжелой форме астмы (Tanaka et al., *Clin Exp Allergy.* 39(1):89-100, 2009). Эти данные и другие новые доказательства свидетельствуют о том, что блокирование TSLP может служить для супрессии многих биологических сигнальных путей, включая пути, в которых участвуют цитокины Th2 (IL-4/13/5).

[00101] Предполагается, что антитела, специфические в отношении TSLP, применимы в лечении астмы, включая тяжелую форму астмы, эозинофильную астму, неэозинофильную астму/астму с низким уровнем эозинофилов и другие формы астмы, описанные в данном документе.

[00102] Специфические связывающие средства, такие как антитела и варианты или фрагменты антител, которые связываются с их антигеном-мишенью, например TSLP, применимы в способах по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления специфическое связывающее средство представляет собой антитело. Антитела могут быть моноклональными (MAb); рекомбинантными; химерными; гуманизированными, такие как антитела с привитыми определяющими комплементарность областями (CDR); человеческими; представлять собой варианты антител, включая одноцепочечные и/или биспецифические антитела, а также фрагменты; варианты или их производные. Фрагменты антител предусматривают те части антитела, которые связываются с эпитопом на полипептиде, представляющем интерес. Примеры таких фрагментов включают Fab- и F(ab')-фрагменты, полученные посредством ферментативного расщепления полноразмерных антител. Другие связывающие фрагменты предусматривают фрагменты, полученные посредством методик рекомбинантной ДНК, таких как экспрессия рекомбинантных плазмид, содержащих последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие вариабельные области антител.

[00103] Моноклональные антитела могут быть модифицированы для применения в качестве терапевтических средств или диагностических средств. Один вариант осуществления представляет собой "химерное" антитело, в котором часть тяжелой (H) и/или легкой (L) цепи идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, тогда как остальная(остальные) часть(части) цепи(цепей) идентична(идентичны) или гомологична(гомологичны) соответствующей последовательности в антителах, полученных из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител. Также включены фрагменты таких антител, если они характеризуются требуемой биологической активностью. См. патент США № 4816567; Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55.

[00104] В другом варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой "гуманизированное" антитело. Способы гуманизации антител, отличных от человеческих, хорошо известны из уровня техники. См. патенты США № 5585089 и № 5693762. Как правило, гуманизированное антитело содержит один или несколько аминокислотных остатков, введенных в него из источника, отличного от человеческого. Гуманизацию можно осуществлять, например, с применением способов, описанных в данной области техники (Jones et al., 1986, Nature 321:522-25; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-36), посредством замены по меньшей мере части определяющей комплементарность области грызуна на соответствующие области человеческого антитела.

[00105] Настоящее изобретение также охватывает человеческие антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), которые связывают TSLP. С применением трансгенных животных (например, мышей), которые способны вырабатывать репертуар человеческих антител в отсутствие выработки эндогенных иммуноглобулинов, такие антитела получают посредством иммунизации полипептидным антигеном (т. е. содержащим по меньшей мере 6 смежных аминокислот), необязательно конъюгированным с носителем. См., например, Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55; Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-58; Bruggermann et al., 1993, Year in Immuno. 7:33. См. также заявки согласно PCT №№ PCT/US96/05928 и PCT/US93/06926. Дополнительные способы описаны в патенте США № 5545807, заявках согласно PCT №№ PCT/US91/245 и PCT/GB89/01207, а также в европейских патентах №№ 546073B1 и 546073A1. Человеческие антитела также могут быть получены посредством экспрессии рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или посредством экспрессии в гибридных клетках, как описано в данном документе.

[00106] Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела и/или варианты антител обычно получают рекомбинантными способами. Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, вводят в клетки-хозяева и экспрессируют с применением материалов и процедур, описанных в данном документе. В предпочтительном варианте осуществления антитела получают в клетках-хозяевах млекопитающих, таких как клетки

СНО. Моноклональные (например, человеческие) антитела могут быть получены посредством экспрессии рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или посредством экспрессии в гибридных клетках, как описано в данном документе.

[00107] Антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), применимые в способах по настоящему изобретению, предусматривают антитело к TSLP, содержащее (A) переменный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

[00108] Также рассматриваются антитело или вариант антитела, содержащие (A) переменный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из (i) последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентичной SEQ ID NO: 12; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 11; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 11, и (B) переменный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из (i) последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 10; (ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% (например, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, более чем 95%) идентична SEQ ID NO: 9; (iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с комплементарным полинуклеотидом, состоящим из SEQ ID NO: 9, или (C) переменный домен легкой цепи (A) и переменный домен тяжелой цепи (A), где антитело или вариант антитела специфически связываются с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2.

[00109] В иллюстративных случаях антитело к TSLP содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14, или тяжелую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

[00110] Тезепелумаб представляет собой иллюстративное антитело к TSLP, содержащее (A) переменный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

[00111] Тезепелумаб также содержит:

(A) переменный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;

(ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11,

(iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11, и

(B) переменный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;

(ii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9,

(iii) последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9, или

(C) переменный домен легкой цепи из (A) и переменный домен тяжелой цепи из (B).

[00112] Другие иллюстративные антитела к TSLP известны из уровня техники. См., например, публикации международных заявок на патенты №№ WO2017/042701, WO2016/142426, WO2010/017468, публикацию заявки на патент США № US2012/0020988 и патент США № 8637019. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP представляет собой антитело, раскрытое в одной из этих публикаций.

[00113] В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или его вариант антитела являются бивалентными и выбраны из группы, состоящей из человеческого

антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, антитела IgG1, антитела IgG2, антитела IgG3 и антитела IgG4. В иллюстративных аспектах антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2.

[00114] В различных вариантах осуществления вариант антитела к TSLP выбран из группы, состоящей из диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, однодоменного антитела, scFv, где дозу регулируют таким образом, чтобы участки связывания были эквимоларны участкам, для связывания которых введена доза бивалентных антител. В иллюстративных аспектах оба участка связывания антитела характеризуются идентичным связыванием с TSLP.

[00115] Рассматривается, что антитело или вариант антитела представляют собой антитело IgG2. Иллюстративные последовательности константной области IgG2 человека, доступные в базе данных Uniprot под номером Uniprot P01859, включены в данный документ посредством ссылки. Информация, включая информацию о последовательностях других константных областей тяжелой и легкой цепей антител, также общедоступна в базе данных Uniprot, а также в других базах данных, хорошо известных специалистам в области конструирования и получения антител.

[00116] В определенных вариантах осуществления производные антител предусматривают тетрамерные гликозилированные антитела, где количество и/или тип участка гликозилирования были изменены по сравнению с аминокислотными последовательностями исходного полипептида. В определенных вариантах осуществления варианты содержат большее или меньшее количество участков N-связанного гликозилирования, чем нативный белок. В качестве альтернативы, замены, которые устраняют эту последовательность, будут удалять существующую N-связанную углеводную цепь. Также предусмотрена перегруппировка N-связанных углеводных цепей, где один или несколько N-связанных участков гликозилирования (обычно тех, которые встречаются в природе) удаляются и создаются один или несколько новых N-связанных участков. Дополнительные предпочтительные варианты антител предусматривают цистеиновые варианты, где один или несколько остатков цистеина удалены или заменены другой аминокислотой (например, серином) по сравнению с исходной аминокислотной последовательностью. Цистеиновые варианты могут быть применимы, если антитела должны подвергаться повторному фолдингу в биологически активную конформацию, например, после выделения нерастворимых телец включения. Как правило, цистеиновые варианты содержат меньше остатков цистеина, чем нативный белок, и обычно содержат четное количество, чтобы свести к минимуму взаимодействия, обусловленные неспаренными остатками цистеина.

[00117] Требуемые аминокислотные замены (либо консервативные, либо неконсервативные) могут быть определены специалистами в данной области техники тогда, когда такие замены требуются. В определенных вариантах осуществления

аминокислотные замены можно использовать для идентификации важных остатков антител к TSLP человека или для повышения или снижения аффинности описанных в данном документе антител к TSLP человека.

[00118] Согласно определенным вариантам осуществления предпочтительными аминокислотными заменами являются замены, которые: (1) снижают чувствительность к протеолизу, (2) снижают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания для образования белковых комплексов, (4) изменяют значения аффинности связывания и/или (4) придают другие физико-химические или функциональные свойства таким полипептидам или модифицируют их. Согласно определенным вариантам осуществления одна или несколько аминокислотных замен (в определенных вариантах осуществления консервативные аминокислотные замены) могут быть осуществлены во встречающейся в природе последовательности (в определенных вариантах осуществления в части полипептида за пределами домена(доменов), образующего(образующих) межмолекулярные контакты). В определенных вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена обычно не может существенно изменить структурные характеристики исходной последовательности (например, заменяющая аминокислота не должна характеризоваться тенденцией к разрыву спирали, которая встречается в исходной последовательности, или к нарушению других типов вторичной структуры, которые характеризуют исходную последовательность). Примеры известных из уровня техники вторичных и третичных структур полипептидов описаны в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)) и Thornton et al. *Nature* 354:105 (1991), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

[00119] В соответствии с вышеизложенным, в некоторых аспектах композиция по настоящему изобретению содержит от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба), приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 mM до приблизительно 28 mM ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 cП (например, 15 cП) и значение pH составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,2. Необязательно антитело к TSLP содержит (A) вариабельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В иллюстративных случаях композиция содержит приблизительно 110 мг/мл антитела к TSLP, например тезепелумаба, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата (например, от приблизительно 22 мМ до приблизительно 26 мМ, от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ), где композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,2, где антитело к TSLP необязательно содержит (A) варибельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) варибельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В альтернативных случаях композиция содержит приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP, например тезепелумаба, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата (например, от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ, от приблизительно 25 мМ до приблизительно 26 мМ), где композиция характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,2, где антитело к TSLP необязательно содержит (A) варибельный домен легкой цепи, содержащий (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5, и (B) варибельный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8. В различных вариантах осуществления композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP, 24 мМ ацетата, 2,5% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH, составляющем 5,2. В различных вариантах осуществления

композиция содержит 110 мг/мл антитела к TSLP, 10 mM ацетата, 3,0% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH, составляющем 5,2.

[00120] Способы получения

[00121] Дополнительно в данном документе предусмотрены способы получения композиции по настоящему изобретению. Соответственно, дополнительно предусмотрены способы получения стабильной жидкой композиции, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП, и содержащей менее чем приблизительно 200 мг/мл (от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл) антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество и буфер. В иллюстративных вариантах осуществления способ включает (i) объединение первого раствора, содержащего антитело в первой концентрации, ацетат и пролин, с буфером, содержащим ацетат и пролин, с получением раствора, содержащего от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба, пролин и ацетат, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества к раствору с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем). В иллюстративных аспектах стабильная жидкая композиция содержит приблизительно 110 мг/мл или приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP. В некоторых аспектах вязкость стабильной жидкой композиции с пролином снижена относительно жидкой композиции без пролина. Например, в некоторых случаях вязкость стабильного жидкого состава составляет менее чем приблизительно 20 сП. В иллюстративных аспектах раствор, содержащий от приблизительно 200 mM до приблизительно 300 mM пролина (например, от приблизительно 220 mM до приблизительно 280 mM, от приблизительно 245 mM до приблизительно 275 mM, от приблизительно 255 mM до приблизительно 265 mM или 260 mM), объединяют с первым раствором. Необязательно пролин представляет собой L-пролин. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20. В иллюстративных случаях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, и конечная концентрация PS80 составляет приблизительно 0,01% (вес/объем). В иллюстративных аспектах буфер получен из ледяной уксусной кислоты, и необязательно целевое значение pH достигается при добавлении гидроксида натрия. В различных случаях буфер содержит от приблизительно 1 mM до приблизительно 30 mM ацетата, необязательно от приблизительно 5 mM до приблизительно 15 mM ацетата. В различных аспектах значение pH буфера является таким же, как и значение pH стабильной жидкой композиции. В иллюстративных случаях pH стабильной жидкой композиции составляет приблизительно 5,2. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к TSLP представляет собой тезепелумаб.

[00122] Готовые изделия, шприцы и флаконы

[00123] Настоящее изобретение предусматривает готовое изделие, содержащее любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащих от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от

приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В различных аспектах готовое изделие содержит от приблизительно 0,64 мл до 2,09 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно готовое изделие содержит приблизительно 1,91 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно композиция содержит от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 280 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба), приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 сП), и значение pH составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,2.

[00124] Также настоящее изобретение предусматривает шприц предварительного наполнения (PFS), содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащих от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В различных аспектах PFS содержит от приблизительно 0,64 мл до 2,09 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно PFS содержит приблизительно 1,91 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно композиция содержит от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 280 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 110 мг/мл

до приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба), приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 сП), и значение pH составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,2.

[00125] Также предусмотрен флакон, содержащий любую из раскрытых в настоящем изобретении композиций, необязательно содержащих от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл (например, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 4 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 2 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1,5 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 1 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 1,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 3,5 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 4,5 мл до приблизительно 5 мл) композиции. В различных аспектах флакон содержит от приблизительно 0,64 мл до 2,09 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно флакон содержит приблизительно 1,91 мл любой из раскрытых в настоящем изобретении композиций. Необязательно композиция содержит от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 280 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба). В различных аспектах композиция содержит от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP (например, тезепелумаба), приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП (например, 15 сП), и значение pH составляет менее чем приблизительно 5,5, необязательно приблизительно 5,2.

[00126] Наборы

[00127] Настоящее изобретение также предусматривает набор, содержащий композицию, описанную в данном документе, вместе с листком-вкладышем, этикеткой на упаковке, инструкциями или другой маркировкой, в которой указаны или раскрыты любые из способов или вариантов осуществления, раскрытых в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает наборы для получения единицы введения в виде однократной дозы. В определенных вариантах осуществления по настоящему изобретению предусмотрены наборы, содержащие одно- и многокамерные шприцы предварительного наполнения (например, шприцы с жидкостью).

[00128] Способы применения

[00129] Также настоящее изобретение предусматривает применение тезепелумаба или другого моноклонального антитела к TSLP человека или его антигенсвязывающей области при производстве описываемого в данном документе лекарственного препарата для лечения субъекта, нуждающегося в моноклональном антителе к TSLP.

[00130] В данном документе предусмотрены способы лечения воспалительного заболевания у субъекта. В иллюстративных вариантах осуществления способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей более чем приблизительно 100 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество, пролин и буфер. В определенных вариантах осуществления композиция представляет собой стерильную фармацевтическую композицию.

[00131] Используемый в данном документе термин "воспалительное заболевание" относится к медицинскому состоянию, предусматривающему аномальное воспаление, вызванное атакой иммунной системы на собственные клетки или ткани организма, что может приводить к хронической боли, покраснению, отеку, скованности и повреждению нормальных тканей. Воспалительные заболевания включают, например, астму, хроническую пептическую язву, туберкулез, периодонтит, синусит, активный гепатит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), болезнь Крона, язвенный колит, остеоартрит, атеросклероз, системную красную волчанку, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), назальные полипы, хроническую спонтанную крапивницу, заболевание, вызываемое Ig (такое как IgA-нефропатия и волчаночный нефрит), эозинофильный гастрит, хронический синусит без назальных полипов, идиопатический легочный фиброз (IPF) и т. п. В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание представляет собой астму, атопический дерматит или COPD. В иллюстративных аспектах воспалительное заболевание представляет собой астму, и в некоторых случаях астма представляет собой тяжелую форму астмы, эозинофильную астму, неэозинофильную астму или астму с низким уровнем эозинофилов. Неожиданно в данном документе было обнаружено, что лечение с помощью антитела к TSLP является эффективным при снижении степени тяжести симптомов астмы в популяции с низким уровнем эозинофилов/их отсутствием, как и в популяции с высоким уровнем эозинофилов. В некоторых аспектах благодаря способу снижается частота обострения астмы у субъекта.

[00132] Также в данном документе предусмотрены способы лечения астмы у субъекта, характеризующегося профилем астмы с высоким уровнем Th2 или профилем астмы с низким уровнем Th2. Предусматривается, что с помощью антагониста TSLP, который подавляет связывание белка TSLP с его рецепторным комплексом, будет происходить эффективное лечение популяции с астмой с низким уровнем эозинофилов, как и с помощью антитела, описанного в данном документе. Подобным образом предусматривается, что антагонист TSLP, который подавляет связывание TSLP с его рецепторным комплексом, будет эффективным в лечении популяций с астмой с низким уровнем Th2.

[00133] В данном документе предусмотрен способ лечения пациента, характеризующегося астмой с низким уровнем эозинофилов, включающий введение композиции по настоящему изобретению. Также предусмотрен способ лечения субъекта с астмой, характеризующейся профилем с низким уровнем Th2, включающий введение композиции по настоящему изобретению, содержащей антитело к TSLP. В различных вариантах осуществления антитело представляет собой тезепелумаб или другое антитело к TSLP, описанное в данной области техники. Иллюстративные антитела к TSLP включают антитела, описанные в WO 2017/042701, WO 2016/142426, WO 2010/017468, US20170066823, US20120020988 и US8637019, включенные в данный документ посредством ссылки. Также предусматриваются способы лечения хронического обструктивного заболевания легких (COPD) у субъекта, включающие введение антитела к TSLP или варианта антитела.

[00134] Предполагается, что субъектом является человек. Субъект может быть взрослым, подростком или ребенком.

[00135] Композиции на основе терапевтического антитела (или варианта антитела) могут быть доставлены пациенту в несколько участков. Множественные введения можно осуществлять одновременно или можно вводить в течение определенного периода времени. В определенных случаях полезно обеспечить непрерывный поток терапевтической композиции. Дополнительное средство терапии можно вводить периодически, например, один раз в час, один раз в сутки, один раз в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, один раз в месяц или с более длительным интервалом.

[00136] В различных вариантах осуществления количества терапевтического средства, такого как бивалентное антитело, содержащее два участка связывания TSLP, в данной дозировке могут варьироваться в зависимости от размера тела индивидуума, которому вводят средство терапии, а также от характеристик нарушения, подвергаемого лечению.

[00137] В иллюстративных способах лечения композиция предусматривает дозу антитела к TSLP или варианта антитела в пределах диапазона от приблизительно 70 мг до приблизительно 280 мг на суточную дозу. Например, предусмотренная доза может составлять приблизительно 70 мг, 210 мг или 280 мг. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую антитело к TSLP или вариант антитела, можно вводить в дозе, составляющей 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270 или 280 мг на дозу. Эти концентрации можно вводить в виде одной лекарственной формы или в виде нескольких доз. Вышеуказанные дозы вводятся каждые две недели или каждые четыре недели. В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или вариант антитела вводят в разовой дозе, составляющей 70 мг, каждые две недели или каждые четыре недели. В различных вариантах осуществления антитело к TSLP или вариант антитела вводят в разовой дозе, составляющей 210 мг, каждые две недели или каждые четыре недели. В различных вариантах осуществления композицию, содержащую более чем приблизительно 100 мг/мл

антитела к TSLP, вводят субъекту с интервалом каждые две недели или каждые четыре недели.

[00138] Для вариантов антител количество вариантов антител должно быть таким, чтобы количество участков связывания TSLP, содержащихся в дозе, было эквимоларным количеству участков связывания TSLP с каноническим бивалентным антителом, описанным выше.

[00139] Предполагается, что композицию по настоящему изобретению, содержащую антитело к TSLP или вариант антитела, вводят каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 4 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год или больше. В различных вариантах осуществления введение является подкожным или внутривенным. В различных вариантах осуществления введение является подкожным.

[00140] Предполагается, что лечение с помощью антитела к TSLP или варианта антитела снижает уровень эозинофилов в крови, мокроте, бронхоальвеолярной жидкости или легких субъекта. Также предполагается, что введение обеспечивает изменение количества клеток у субъекта от популяции с высоким уровнем Th2 до популяции с низким уровнем Th2. Дополнительно предполагается, что введение антитела к TSLP обеспечивает улучшение одного или нескольких показателей астмы у субъекта, выбранных из группы, состоящей из объема форсированного выдоха (FEV), обратимости FEV1, форсированной жизненной емкости (FCV), FeNO, балла по опроснику для контроля астмы, состоящему из 6 пунктов, и балла AQLQ(S)+12.

[00141] Меры диагностики и оценка астмы включают следующее.

[00142] Воспаление дыхательных путей оценивали с применением стандартизированного теста для определения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе при одиночном дыхании (FeNO) (Американское торакальное общество; ATS, Am J Respir Crit Care Med. 171(8):912-30, 2005). Например, субъекты делают вдох на полную емкость легких через монитор воспаления дыхательных путей NIOX MINO® и затем выдыхают в течение 10 секунд со скоростью 50 мл/с (при помощи визуальных и слуховых подсказок).

[00143] Спирометрию проводят в соответствии с рекомендациями ATS/Европейского респираторного общества (ERS) (Miller et al, Eur Respir J. 26(1):153-61, 2005). Например, на каждом сеансе спирометрии проводят множество попыток форсировать выдох (по меньшей мере 3, но не более чем 8) и записывают 2 наилучшие попытки, которые соответствуют критериям приемлемости и воспроизводимости ATS/ERS. Наилучшие попытки будут основаны на самом высоком значении FEV1. Максимальное значение FEV1 из 2 наилучших попыток будет применяться для анализа. Как абсолютное измеренное значение (для FEV1 и FVC), так и процент от прогнозируемой нормальной величины будут записаны с применением соответствующих эталонных значений. Самое высокое значение FVC также будет регистрироваться независимо от попытки, при которой оно имело место (даже если попытка не привела к

самому высокому значению FEV1).

[00144] Спирометрическое тестирование по результатам приема бронходилататора (после BD) оценивали после проведения субъекту спирометрии перед приемом (перед BD). Максимальную бронходилатацию индуцировали с применением SABA, такого как альбутерол (отмеренная доза в 90 мкг) или сальбутамол (отмеренная доза в 100 мкг) или их эквивалент, с помощью спейсерного устройства для максимум 8 полных вдохов (Sorkness et al, J Appl Physiol. 104(2):394-403, 2008). Самое высокое значение FEV1 до и после приема BD, полученное после 4, 6 или 8 вдохов, применяли для определения обратимости и для анализа. Алгоритм обратимости является следующим:

[00145] Обратимость, $\% = (FEV1 \text{ после BD} - FEV1 \text{ до BD}) \times 100 / FEV1 \text{ до BD}$

[00146] Пикфлоуметрическое тестирование в домашних условиях для определения пиковой скорости потока воздуха при выдохе (PEFR) проводили два раза в день: утром после пробуждения и вечером перед сном с применением пикфлоуметра, начиная утром дня визита 2 (неделя 4) и до недели 64. По возможности амбулаторные измерения функции легких следует проводить через по меньшей мере 6 часов после последней дозы средства экстренной терапии SABA.

[00147] Журнал астмы для ежедневного заполнения включает следующие ежедневные оценки: симптомы астмы; ингаляции средств экстренной терапии; ночные пробуждения вследствие астмы, требующие применения средств экстренной помощи; ограничения активности, связанные с астмой; стресс, связанный с астмой; и соблюдение режима базовой терапии. Журнал астмы для ежедневного заполнения заполняется каждое утро и каждый вечер. В устройстве ePRO будут предусмотрены триггеры для оповещения субъектов о признаках усугубления астмы.

[00148] Опросник для контроля астмы (ACQ), состоящий из 6 пунктов, представляет собой заполняемый пациентами опросник, в котором оцениваются симптомы астмы (т. е. ночные пробуждения, симптомы при пробуждении, ограничение активности, одышка, хрипы), а также ежедневный прием бронходилататора как средства экстренной помощи и FEV1 (Juniper et al, октябрь 1999 г.). ACQ-6 представляет собой сокращенную версию ACQ, в которой измерение FEV1 исключено из исходного балла ACQ. Вопросы имеют одинаковый вес и оцениваются от 0 (полностью контролируется) до 6 (вовсе не контролируется). Средний балл ACQ представляет собой среднее значение ответов. Средние баллы, составляющие $\leq 0,75$, указывают на хорошо контролируемую астму, баллы от 0,75 до $\leq 1,5$ указывают на частично контролируемую астму, и балл, составляющий $> 1,5$, указывает на неконтролируемую астму (Juniper et al, Respir Med. 100(4):616-21, 2006). Индивидуальные изменения, составляющие по меньшей мере 0,5, считаются клинически значимыми (Juniper et al, Respir Med. 99(5):553-8, 2005).

[00149] Стандартизированный опросник оценки качества жизни у больных астмой (AQLQ[S])+12 (AQLQ(S)+12) представляет собой опросник из 32 пунктов, с помощью которого измеряется качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL), у пациентов с астмой (Juniper et al, Chest. 115(5):1265-70, май 1999 г.). Опросник содержит 4

отдельных домена (симптомы, ограничения активности, эмоциональная функция и стимулы, обусловленные окружающими условиями). Субъектов просят вспомнить свой опыт на протяжении предыдущих 2 недель и оценить каждый из 32 вопросов по 7-бальной шкале в диапазоне от 7 (нет нарушения) до 1 (тяжелое нарушение). Общий балл рассчитывается в виде среднего ответа на все вопросы. Баллы по 4 отдельным доменам (симптомы, ограничения активности, эмоциональная функция и стимулы, обусловленные окружающими условиями) являются средством ответов на вопросы в каждом из доменов. Индивидуальное улучшение как общего балла, так и баллов по отдельным доменам, составляющее 0,5, определяется как минимально важное изменение, а изменения баллов, составляющие $\geq 1,5$, определяются как большие значимые изменения (Juniper et al, J Clin Epidemiol. 47(1):81-7, 1994).

[00150] Улучшение течения астмы можно измерить по одному или нескольким из следующих: снижение AER (годовая частота обострений), снижение случаев госпитализации/тяжелых обострений астмы, изменение относительно исходного уровня (повышение) времени до первого обострения астмы (после начала лечения с помощью антитела к TSLP), снижение относительно плацебо доли субъектов с одним или несколькими обострениями астмы или тяжелыми обострениями на протяжении лечения, например в течение 52 недель, изменение относительно исходного уровня (повышение) FEV₁ и FVC (предбронходилатационные и постбронходилатационные), изменение относительно исходного уровня (снижение) эозинофилов в крови и мокроте (или легочных эозинофилов, если получены биопсия или жидкость BAL), изменение относительно исходного уровня (снижение) FeNO, изменение относительно исходного уровня (снижение) IgE, облегчение симптомов астмы и контроля, как измерено посредством PRO, в том числе ACQ и вариантов, AQLQ и вариантов, SGRQ и дневников симптомов астмы, изменение (уменьшение) применения лекарственных препаратов экстренной терапии, уменьшение применения системных кортикостероидов, снижение соотношения клеток Th2/Th1 в крови. Большинство из этих измерений/все эти измерения следует проводить в суммарной популяции и субпопуляциях, в том числе с высоким и низким уровнями эозинофилов (равный 250 или более является высоким; менее чем 250 является низким), аллергических и неаллергических, с высоким и низким уровнями Th2, с высоким и низким уровнем периостина (по сравнению со средним значением) и с высоким и низким уровнем FeNO (равный 24 или более или менее чем 24).

[00151] Лечение также обеспечивает облегчение одного или нескольких симптомов астмы, измеренных с помощью журнала симптомов астмы. Симптомы включают без ограничения частоту симптомов в дневное время и в ночное время и их тяжесть, избегание и ограничение активности, стресс и утомляемость, связанные с астмой, а также применение лекарственных препаратов экстренной терапии при астме и другие показатели контроля астмы, измеряемые с помощью опросника для контроля астмы за исключением FEV₁ (ACQ-6).

[00152] В различных вариантах осуществления лечение с помощью композиции по

настоящему изобретению, содержащей антитело к TSLP, обеспечивает отсрочку времени до обострения астмы по сравнению с субъектом, не получающим антитело к TSLP.

[00153] Также в настоящем изобретении предусматривается введение нескольких средств, таких как композиция на основе антитела в сочетании со вторым средством, описанным в данном документе, в том числе без ограничения противовоспалительным средством, или терапией астмы.

[00154] Однако предполагается, что в различных вариантах осуществления введение обеспечивает снижение частоты или уровней совместно проводимой терапии у субъекта. Иллюстративная совместно проводимая терапия включает без ограничения ингаляционные кортикостероиды (ICS), β_2 -агонисты длительного действия (LABA), антагонисты лейкотриеновых рецепторов [LTRA], антимускариновые препараты длительного действия [LAMA], кромоны, β_2 -агонисты кратковременного действия (SABA) и теофиллин или кортикостероиды для перорального применения. В различных вариантах осуществления введение устраняет потребность в терапии с помощью кортикостероидов.

[00155] Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[00156] На протяжении описания всех примеров, представленных в данном документе, используются следующие сокращения: DF - диафильтрация; PS80 - полисорбат 80; PS20 - полисорбат 20; SEC - эксклюзионная хроматография, CEX - катионообменная хроматография, rCE - капиллярный электрофорез в восстанавливающих условиях, F# - номер состава. Кроме того, во всех этих примерах предусмотрены композиция буфера для DF, используемого для получения конечного состава, содержащего тезепелумаб, а также расчетные концентрации компонентов конечного состава. Конечные концентрации определенных компонентов анализируемых конечных составов (например, в отношении стабильности, вязкости, необязательно после хранения) отличаются от концентраций буфера для DF или диализа в зависимости от присутствия или отсутствия противоиона. Без противоиона составы характеризуются низкой ионной силой. В таких случаях ацетат концентрируется совместно с тезепелумабом, вследствие чего конечные составы содержат более высокую концентрацию ацетата относительно концентрации в буфере для DF или диализа. Например, применение буфера для DF, содержащего 10 мМ ацетата, приводит к концентрации ацетата от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ (например, 25 мМ) в составе (pH 5,2), содержащем 110 мг/мл тезепелумаба, если ни буфер для DF, ни конечный состав не содержит противоион (например, HCl) и, таким образом, характеризуется низкой ионной силой. Сходным образом, буфер для DF, содержащий 10 мМ ацетата, приводит к концентрации ацетата, составляющей от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ (например, 25 мМ), в составе (pH 5,2), содержащем 140 мг/мл тезепелумаба без противоиона (например, HCl). Если присутствует противоион (например, HCl), ацетат не концентрируется совместно с

тезепелумабом и, следовательно, концентрация ацетата в буфере для DF и концентрация ацетата в конечной композиции обычно являются эквивалентными. Кроме того, вспомогательные вещества могут исключаться волюметрически или могут подвергаться воздействию неспецифических взаимодействий. Например, в составе на основе тезепелумаба при 110 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем приблизительно 16,67% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF, и в составе на основе тезепелумаба при 140 мг/мл концентрация пролина может быть не более чем на от приблизительно 10% до приблизительно 13,3% ниже, чем указанная концентрация в буфере для DF. Ввиду вышеизложенного на протяжении всех следующих примеров представлены концентрации компонентов в конечных составах, учитывающие вышеописанные эффекты исключения вспомогательных веществ и совместного концентрирования с ацетатом.

ПРИМЕР 1

[00157] В данном примере описан иллюстративный способ получения высококонцентрированного состава на основе тезепелумаба.

[00158] Высококонцентрированные составы на основе тезепелумаба получали с помощью способа, включающего систему тангенциальной поточной фильтрации (TFF) в лабораторных условиях. В данном способе исходный слабоконцентрированный раствор, содержащий 70 мг/мл тезепелумаба, подвергали полной замене буфера посредством диафильтрации (DF) с применением буфера для диафильтрации. Если не указано иное в следующих примерах, буфер для диафильтрации содержал приблизительно 10 mM ацетата и приблизительно 3% (вес/объем) L-пролина. Буферы для диафильтрации получали с применением ледяной уксусной кислоты, титровали до pH буфера для DF с применением гидроксида натрия. Значение pH буфера для диафильтрации варьировали в зависимости от целевого значения pH состава. После стадии замены буфера раствор тезепелумаба концентрировали до концентрации тезепелумаба, которая являлась равной или выше целевой концентрации тезепелумаба. При необходимости концентрированный раствор тезепелумаба затем разбавляли до целевой концентрации тезепелумаба с применением буфера для разбавления. Если не указано иное в следующих примерах, буфер для разбавления содержал такую же композицию буфера для диафильтрации и содержал приблизительно 10 mM ацетата и приблизительно 3% (вес/объем) L-пролина, где целевое значение pH составляло 5,2, если не указано иное. После стадии разбавления добавляли поверхностно-активное вещество. В некоторых случаях поверхностно-активное вещество представляло собой полисорбат 80 (PS80), и в некоторых случаях PS80 добавляли к каждому составу при конечной концентрации PS80, составляющей 0,01% (вес/объем). В других случаях поверхностно-активное вещество представляло собой полисорбат 20 (PS20), и PS20 добавляли к каждому составу до конечной концентрации, составляющей от 0,004% (вес/объем) до 0,015% (вес/объем).

[00159] Высококонцентрированные составы тестировали в отношении вязкости, стабильности при хранении посредством ряда анализов, применяемых для оценки

качества продукта, или их комбинации. Вязкость измеряли с применением ротационного вискозиметра при температуре, составляющей от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, и зарегистрированные значения вязкости получены при скорости сдвига от приблизительно 900 1/с до приблизительно 1000 1/с. Если не указано иное, вязкость измеряли в отсутствие поверхностно-активного вещества. Для определения стабильности образцы каждого состава помещали в контейнеры и затем хранили в течение не более 36 месяцев при температуре, составляющей от приблизительно -30°C до приблизительно -40°C (например, 36 месяцев при приблизительно -30°C, 24 месяца при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, 6 месяцев при приблизительно 25°C, 2 месяца при приблизительно 30°C, 1-3 месяца при приблизительно 40°C). Образцы тестировали посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) для определения стабильности состава в различные моменты времени хранения. Регистрировали процентную долю главного пика для составов, отражающую количество тезепелумаба (в форме мономера), которое осталось после указанного периода хранения.

ПРИМЕР 2

[00160] В данном примере описывается первоначальная оценка влияния различных вспомогательных веществ на вязкость состава.

[00161] Для оценки влияния сахарозы и L-пролина на вязкость состава в зависимости от концентрации белка (тезепелумаба) две серии составов на основе тезепелумаба, содержащих одно из этих вспомогательных веществ, получали с различными концентрациями тезепелумаба. Концентрации тезепелумаба каждой серии находились в диапазоне от ~50 мг/мл до >200 мг/мл. Составы, содержащие пролин, получали, как по сути описано в примере 1, где буфер для DF содержал приблизительно 10 мМ ацетата и 3% (вес/объем) L-пролина и характеризовался значением pH, составляющим 4,5 (титровали с помощью NaOH). В составы, содержащие пролин, не добавляли поверхностно-активные вещества. Поскольку исходные слабоконцентрированные растворы, содержащие 70 мг/мл тезепелумаба, содержали сахарозу, не было потребности осуществлять стадию замены буфера посредством диафильтрации, чтобы получить составы, содержащие сахарозу. Составы, содержащие сахарозу, получали посредством концентрирования исходных слабоконцентрированных растворов до более высокой концентрации с последующим разбавлением с помощью буфера для разбавления, содержащего приблизительно 10 мМ ацетата, приблизительно 9,0% (вес/объем) сахарозы, pH 5,2. Буфер для разбавления получали с применением ледяной уксусной кислоты, титровали до pH 5,2 с применением гидроксида натрия. В составы, содержащие сахарозу, не добавляли поверхностно-активные вещества.

[00162] Образец каждого состава из каждой серии тестировали в отношении вязкости, как по сути описано в примере 1, и результаты представлены ниже в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

	Концентрация тезепелумаба (мг/мл)	Вязкость при 20°C (сП)

	Концентрация тезепелумаба (мг/мл)	Вязкость при 20°C (сП)
Пролин	51,54	2,41
Сахароза	52,17	3,96
Пролин	66,08	3,3
Сахароза	72,36	5,11
Пролин	109,98	6,68
Сахароза	110,82	12,82
Сахароза	137,27	29
Пролин	141,09	16,29
Сахароза	150,02	40,41
Пролин	151,02	23,99
Сахароза	171,34	79,29
Пролин	188,19	74,58
Сахароза	193,07	184,56
Пролин	208	124
Сахароза	221,05	448,44

[00163] Результаты также графически представлены на фигуре 1А. На данной фигуре представлен график, отображающий зависимость вязкости составов, содержащих пролин, от концентрации белка (тезепелумаба). Вязкость каждого состава, содержащего сахарозу, нанесена на график для сравнения. Как показано на фигуре 1А, вязкость составов с сахарозой резко возрастает, когда концентрации тезепелумаба превышают 100 мг/мл, тогда как в случае составления тезепелумаба с L-пролином кривая вязкости смещается. Составы, содержащие пролин и тезепелумаб в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл, демонстрировали вязкость, которая составляла приблизительно половину значения вязкости состава с сахарозой, содержащего подобную концентрацию тезепелумаба.

[00164] В данном примере показано, что составы, содержащие пролин, демонстрируют значительно более низкие значения вязкости по сравнению с составами, содержащими сахарозу.

ПРИМЕР 3

[00165] В данном примере описывается влияние различных вспомогательных веществ на вязкость и стабильность высококонцентрированных составов на основе тезепелумаба.

[00166] Пролин демонстрировал значительное влияние в виде снижения вязкости высококонцентрированных составов на основе тезепелумаба. Однако его влияние на стабильность белка недостаточно изучено. Поскольку составы, содержащие сахарозу, не

могли применяться в качестве контроля в исследованиях стабильности при высокой концентрации вследствие сложности получения материала, стабильность состава, содержащего пролин, сравнивали со стабильностью состава, содержащего сорбит, иное часто применяемое вспомогательное вещество.

[00167] Высококонцентрированные составы на основе тезепелумаба, ~130 мг/мл, получали, как по сути описано в примере 1. Для составов, содержащих сорбит, буфер для DF содержал приблизительно 5% (вес/объем) сорбита и приблизительно 10 мМ ацетата. Для составов, содержащих пролин, буфер для DF содержал приблизительно 3% (вес/объем) L-пролина и приблизительно 10 мМ ацетата. Каждый буфер для DF титровали до pH 4,6 с помощью гидроксида натрия. Буфер для разбавления являлся таким же, как и буфер для DF, за исключением значения pH. К каждому составу добавляли PS20 с конечной концентрацией, составляющей 0,01% (вес/объем).

[00168] Образцы каждого состава тестировали в отношении вязкости, как по сути описано в примере 1. Было обнаружено, что состав, содержащий пролин, демонстрировал более низкую вязкость раствора по сравнению с составом, содержащим сорбит. При 25°C вязкость состава, содержащего пролин, составляла 10,2 сП в отличие от состава, содержащего сорбит, который при таких же условиях демонстрировал вязкость, составляющую 15,3 сП.

[00169] Образцы каждого состава тестировали в отношении стабильности, как по сути описано в примере 1, при одном из трех условий хранения: (A) в стеклянных шприцах в течение не более 3 месяцев при 40°C, (B) в стеклянных шприцах в течение приблизительно 24 месяцев при 2-8°C или (C) в стеклянных шприцах в течение не более 24 месяцев при 30°C. Для отслеживания физической стабильности (т. е. агрегации) тезепелумаба проводили эксклюзионную хроматографию (SEC). Состав, содержащий пролин, демонстрировал приемлемую стабильность в диапазоне температур хранения по сравнению с контролем, содержащим сорбит. Результаты показаны на фигуре 1B. Как показано на фигуре 1B, физическая стабильность составов на основе тезепелумаба, содержащих пролин, являлась такой же хорошей, как и составов, содержащих сорбит. После хранения в течение 24 месяцев при температурах замораживания или охлаждения присутствовал главный пик, на долю которого приходилось более чем 98%.

ПРИМЕР 4

[00170] В данном примере описывается влияние вспомогательных солей в составах на основе тезепелумаба, содержащих пролин.

[00171] Преимущества, которые соли придают высококонцентрированным составам на основе антитела, были показаны другими исследователями. Была выдвинута гипотеза, что соль действует как щит для препятствия взаимодействиям белок-белок (антитело-антитело), которые приводят к агрегации. Также считается, что соли понижают вязкость. Для исследования, улучшает ли добавление солей эффект снижения вязкости L-пролина, готовили три состава, содержащие от 2% до 3% L-пролина и 130 мг/мл тезепелумаба, причем со вспомогательной солью или без нее. Соли, тестированные в

данном исследовании, включали ацетат кальция (25 мМ) и ацетат магния (25 мМ). Каждый состав получали, как по сути описано в примере 1, и буфер для DF, применяемый для получения каждого состава, указан в таблице 2. К каждому составу добавляли PS20 до конечной концентрации, составляющей 0,01% (вес/объем).

ТАБЛИЦА 2

Соль	Пролин, % (вес/объем)	Ацетат	pH
25 мМ ацетата кальция	2	15 мМ	5,0
25 мМ ацетата магния	2	15 мМ	5,0
Отсутствует	3	10 мМ	4,6

Буферы для DF титровали до указанного значения pH с помощью NaOH.

[00172] Образец каждого состава хранили в стеклянных шприцах в течение не более 3 месяцев при 40°C. Эксклюзионную хроматографию (SEC) проводили после хранения в течение 0, 0,5, 1, 2 и 3 месяцев для отслеживания физической стабильности (т. е. агрегации) тезепелумаба. Результаты показаны на фигуре 2. Как показано на фигуре 2, физическая стабильность (т. е. агрегация) составов на основе тезепелумаба, содержащих пролин, снижалась в присутствии ацетата кальция или ацетата магния по сравнению с составом, не содержащим соль. После 3 месяцев хранения состав, не содержащий ни ацетат кальция, ни ацетат магния, демонстрировал более чем 95% главного пика, тогда как составы, содержащие одну из солей, демонстрировали менее чем 94% главного пика, что указывает на то, что более 5% антитела дестабилизировано или разрушено.

[00173] Также проводили визуальный контроль каждого состава. Каждый из составов, содержащих ацетат кальция и ацетат магния, являлся непрозрачным или более мутным по сравнению с составом, содержащим пролин без какой-либо соли.

[00174] Вязкость образца каждого состава измеряли, как по сути описано в примере 1, и было продемонстрировано, что добавление соли (ацетата кальция и ацетата магния) понижало вязкость.

[00175] Хотя добавление соли понижало вязкость высококонцентрированных составов на основе тезепелумаба, добавление соли понижало стабильность состава на основе тезепелумаба. Результаты данного исследования являлись удивительными и неожиданными, учитывая тот факт, что добавление солей к высококонцентрированным составам на основе антитела, как известно, понижает агрегацию белка.

ПРИМЕР 5

[00176] В данном примере продемонстрировано влияние поверхностно-активного вещества и pH на стабильность различных составов на основе тезепелумаба.

[00177] Первую серию высококонцентрированных составов на основе тезепелумаба, содержащих 110 мг/мл тезепелумаба, получали, как по сути описано в примере 1. Буфер для DF, применяемый для получения каждого состава, описан в таблице 3. Тезепелумаб был получен из одной из двух партий (партия А или партия В), как

указано. Поверхностно-активное вещество, либо полисорбат 20 (PS20), либо полисорбат 80 (PS80), добавляли к составу в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,005% (вес/объем) до приблизительно 0,015% (вес/объем), как описано в примере 1. Значения pH составов варьировали от 4,9 до 5,4.

ТАБЛИЦА 3

Расчетный конечный состав*	Композиция буфера для DF
110 мг/мл тезепелумаба, партия А, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,01% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия А, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,01% (вес/объем) PS80	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия А, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,01% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия А, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,005% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия А, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,015% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия В, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 4,9, 0,005% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 15 мМ ацетата, pH 4,1
110 мг/мл тезепелумаба, партия В, 2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, pH 5,2, 0,01% (вес/объем) PS20	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, pH 4,5
110 мг/мл тезепелумаба, партия В,	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата,

2,75% (вес/объем) $\pm$ 0,25% (вес/объем) L-пролина, 21 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, рН 5,4, 0,015% (вес/объем) PS20	рН 5,0
--	--------

PS20 или PS80 добавляли до указанной конечной концентрации. Хранение в стеклянном шприце, если не отмечено *. Буферы титровали до конечного значения рН с помощью NaOH.

[00178] Образцы каждого состава помещали в контейнеры (стеклянный шприц или флакон) и хранили при 2-8°C в течение не более 24 месяцев. Для определения стабильности каждого состава проводили SEC после хранения в течение 0, 3, 6, 12 и 24 месяцев при 2-8°C. На фигуре 3 показан % главного пика тезепелумаба для указанных составов. Как показано на фигуре 3, каждый состав, содержащий PS20 или PS80 в диапазоне значений рН, демонстрировал стабильность белка после хранения в течение 24 месяцев. Различия в исходном уровне % главного пика среди составов могли быть обусловлены вариабельностью партий применяемого тезепелумаба.

ПРИМЕР 6

[00179] В данном примере продемонстрирована стабильность составов на основе тезепелумаба, хранившихся при температурах замораживания.

[00180] Три партии тезепелумаба получали при крупномасштабном производстве, причем каждая из них содержала приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба. Вкратце, после культивирования и очистки клеток материал подвергали диафильтрации в конечном составе посредством ультрафильтрации/диафильтрации (UF/DF). Буфер, применяемый в ходе диафильтрации, представляет собой 10 мМ ацетата (из уксусной кислоты), 260 мМ L-пролина, причем оттитрованный до рН 4,5 с помощью гидроксида натрия. После замены буфера материал подвергали сверхконцентрированию до 180 мг/мл и разбавляли до 140 мг/мл тезепелумаба с применением 10 мМ ацетата (из уксусной кислоты), 260 мМ L-пролина, титровали до рН 4,5 с помощью гидроксида натрия. Конечный материал получали посредством добавления полисорбата 80 с достижением конечной концентрации, составляющей 0,01% (вес/объем). В заключение, материал подвергали фильтрованию и хранению в течение длительного времени при -30°C.

[00181] Описание каждого приведено в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Партия	Расчетный конечный состав*	Композиция буфера для DF
1	140 мг/мл тезепелумаба, 2,65% (вес/объем) $\pm$ 0,05% (вес/объем) L- пролина, 24 мМ $\pm$ 1 мМ ацетата, рН 5,2, 0,01% (вес/объем) PS80	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, рН 4,5
2	140 мг/мл тезепелумаба, 2,65% (вес/объем) $\pm$ 0,05% (вес/объем) L-	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, рН 4,5

	пролина, 24 мМ ± 1 мМ ацетата, рН 5,2, 0,01% (вес/объем) PS80	
3	140 мг/мл тезепелумаба, 2,65% (вес/объем) ± 0,05% (вес/объем) L- пролина, 24 мМ ± 1 мМ ацетата, рН 5,2, 0,01% (вес/объем) PS80	3% (вес/объем) L-пролина, 10 мМ ацетата, рН 4,5

PS80 добавляли до указанной конечной концентрации. Буфер для DF титровали до целевого значения рН с помощью NaOH.

[00182] Образцы каждого помещали в контейнер (одноразовый системный (SUS) пакет) и хранили при -30°C в течение не более 36 месяцев. Для определения стабильности каждого состава проводили SEC после хранения в течение 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев. На фигуре 4 показан % главного пика тезепелумаба для каждой партии. Как показано на фигуре 4, после хранения каждой партии в течение 36 месяцев при -30°C присутствовал главный пик, на долю которого приходилось более чем 99%. Партии тезепелумаба демонстрировали исключительную стабильность после хранения при -30°C. Данные результаты являлись удивительными и неожиданными, потому что пролин не известен в качестве криопротектора. Также было удивительным то, что дополнительные вспомогательные вещества (например, сахароза, сорбит) не требовались для достижения требуемой стабильности при -30°C.

ПРИМЕР 7

[00183] В данном примере продемонстрирована стабильность разных партий состава на основе тезепелумаба после хранения в течение разных промежутков времени и при разных температурах.

[00184] Несколько партий тезепелумаба получали при крупномасштабном производстве, причем каждая из них содержала приблизительно 110 мг/мл тезепелумаба. Вкратце, нерасфасованный тезепелумаб, содержащий 140 мг/мл тезепелумаба, хранившийся при -30°C, подвергали оттаиванию и разбавляли до 110 мг/мл тезепелумаба с применением 10 мМ ацетата (из уксусной кислоты), 3% (вес/объем) L-пролина, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, титровали до 5,2 с применением гидроксида натрия. После разбавления материал фильтровали и помещали в стеклянные флаконы или шприцы.

[00185] Концентрированный раствор тезепелумаба, содержащий 140 мг/мл тезепелумаба, разбавляли до 110 мг/мл тезепелумаба с применением 10 мМ ацетата и 3,0% (вес/объем) пролина, PS80 добавляли до конечной концентрации, составляющей 0,01% (вес/объем). Каждый состав характеризовался конечным значением рН, составляющим 5,2.

[00186] В первой серии исследований состав на основе тезепелумаба (объемом 1,91 мл) из партии помещали в шприц предварительного наполнения (PFS), характеризующийся объемной емкостью, составляющей 2,25 мл, и хранили в горизонтальном положении в различных условиях, как кратко изложено в таблице 5.

[00187] В другой серии исследований состав на основе тезепелумаба (объемом от 0,64 мл до 2,09 мл, например, 1,91 мл) из партии помещали в стеклянные флаконы объемом 5 см³ с 13 мм уплотнителем и 13 мм крышкой. Заполненный флакон хранили в разных условиях, как кратко изложено в таблице 6.

[00188] В совокупности несколько партий состава на основе тезепелумаба хранили при различных времени хранения и температурах, и эти условия кратко изложены в таблице 7.

ТАБЛИЦА 5

Номер исследования	Максимальное время хранения (месяцы)	Температура хранения (°C)	Фигура
1	1	40	5A
2	2	30	5B
3	6	25	6A
4	36	2-8C	6B
5	36	-30	4

[00189] Образцы хранившегося материала тестировали посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) для определения стабильности состава в различные моменты времени хранения и при различных температурах хранения. Процент главного пика тезепелумаба показан на указанных фигурах. В совокупности на фигурах 4, 5A, 5B, 6A и 6B продемонстрировано, что тезепелумаб остается физически стабильным после хранения в различных условиях. В целом стабильность состава на основе тезепелумаба продемонстрирована при температурах в диапазоне от -30 до 40°C в течение не более 36 месяцев. Даже после хранения в течение 1 месяца в стрессовых условиях хранения присутствовал главный пик, на долю которого приходилось ровно 94% или больше (фигура 5A).

Пример 8

[00190] В данном примере продемонстрировано влияние условий хранения на составы на основе тезепелумаба, содержащие ацетат, пролин и PS80.

[00191] Для исследования влияния на стабильность составов на основе тезепелумаба при хранении при разных температурах и в течение разных промежутков времени, а также для оценки устойчивости состава получали 15 составов, содержащих ацетат, пролин, полисорбат 80 и примерно 110 мг/мл тезепелумаба, а затем подвергали их тестированию с имитацией транспортировки.

[00192] Для каждого состава исходный раствор, содержащий 140 мг/мл тезепелумаба, подвергали диализу против уникального буфера для диафильтрации (DF) с достижением полной замены буфера. После замены буфера раствор концентрировали до целевой концентрации тезепелумаба и при необходимости разбавляли с применением буфера для разбавления. Если не указано иное, буфер для разбавления являлся таким же, как и буфер для DF. После концентрирования (или концентрирования и разбавления)

добавляли поверхностно-активное вещество.

[00193] Целевая и конечная (измеренная) композиции каждого состава (или буфера, если указан), применяемого в исследовании, показаны в таблице 6 и таблице 7 соответственно.

ТАБЛИЦА 6

Целевое значение pH и концентрации вспомогательных веществ для исследования устойчивости

Номер состава	pH	Белок (мг/мл)	Ацетат (мМ) ^a	L-пролин (% вес/объем) ^a	Полисорбат 80 (% вес/объем)
1 (статический) ^b	5,2	110	10	3,0	0,010
2	5,2	110	10	3,0	0,010
3	5,2	110	10	3,0	0,010
4	4,9	99	10	2,7	0,010
5	5,5	99	10	2,7	0,010
6	4,9	99	10	3,3	0,010
7	5,5	99	10	3,3	0,010
8	4,9	121	10	2,7	0,010
9	5,5	121	10	2,7	0,010
10	4,9	121	10	3,3	0,010
11	5,5	121	10	3,3	0,010
12	5,2	110	20	3,0	0,010
13	5,2	110	10	3,0	0,010
14	5,2	110	10	3,0	0,005
15	5,2	110	10	3,0	0,015

^a Уровень вспомогательного вещества, указанный в таблице, представляет собой концентрацию вспомогательного вещества в буфере для разбавления и диализа.

^b Нетранспортируемый образец центральной точки состава

ТАБЛИЦА 7

Измеренное значение pH и концентрации вспомогательных веществ для исследования устойчивости

Номер состава	pH	Белок (мг/мл)	Ацетат (мМ)	L-пролин (% вес/объем) ^a	L-пролин (мМ) ^a	Полисорбат 80 (% вес/объем)
1 (статический) ^b	5,2	110,3	24,5	2,4	206	0,009
2	5,2	112,0	24,5	2,5	217	0,009

3	5,2	110,6	24,5	2,4	205	0,008
4	5,0	101,3	25,6	2,2	192	0,008
5	5,5	99,9	20,1	1,8	157	0,010
6	5,0	100,0	27,2	2,9	254	0,008
7	5,5	99,2	20,6	2,7	231	0,008
8	5,1	119,3	28,7	2,1	185	0,008
9	5,5	119,5	22,0	2,0	175	0,009
10	5,1	122,3	29,2	2,8	240	0,009
11	5,5	118,4	22,1	2,6	227	0,009
12	5,2	115,4	31,3	1,9	161	0,009
13	5,2	119,7	23,4	2,3	199	0,010
14	5,2	121,0	23,5	2,4	206	0,005
15	5,2	120,3	23,4	2,4	207	0,015

^a Концентрации L-пролина, выраженные в % вес/объем и мМ, являются эквивалентными.

^b Нетранспортируемый образец центральной точки состава

[00194] Составы тестировали в отношении стабильности при хранении посредством ряда анализов, применяемых для оценки качества продукта, или их комбинации. Анализ проводили как в предварительно заполненных шприцах (PFS), так и флаконах. Составы 1-15 сравнивали для анализа комбинированного воздействия концентрации белка, pH, ацетата, L-пролина и концентрации PS80 на стабильность белка с течением времени. Статистический анализ проводили для оценки индикаторов качества продукта: SE UHPLC (HMW и главные пики), CEX-UHPLC (кислотный, главный и основной пики) и rCE SDS (HC+LC). Образцы тестировали посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) и CEX для определения стабильности состава в различные моменты времени хранения. Регистрировали процент высокомолекулярных (HMW) разновидностей и процент главного пика для каждого состава. Процент главного пика отражал количество тезепелумаба (в форме мономера), которое осталось после указанного периода хранения. Капиллярный электрофорез с додецилсульфатом натрия (CE-SDS) применяли для разделения вариантов денатурированного белка с разным размером в невосстанавливающих (nrCE-SDS) или восстанавливающих условиях (rCE-SDS). При rCE-SDS измеряли сумму % тяжелой цепи и % легкой цепи.

[00195] Анализ проводили на основании изменения процента пика от нулевого момента времени для каждого из моментов времени. Для тестирования стабильности образцы каждого состава помещали в контейнеры и затем хранили в течение не более 6 месяцев (например, 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 3 месяца, 6 месяцев) при температуре от приблизительно 2-8°C до приблизительно 25°C или в течение 1 месяца при температуре приблизительно 40°C.

[00196] Результаты SEC и CEX показаны на фигурах 7-9. Результаты SEC приведены в виде процентов (%) для главного пика (мономер) (фигуры 7A, 7B) и высокомолекулярных (HMW) разновидностей (фигуры 8A, 8B). Результаты CEX приведены в виде процентов (%) для главного пика (фигура 9A, 9B). Результаты rCE-SDS приведены в виде % для тяжелой цепи+легкой цепи (HC+LC) (фигуры 10A, 10B). Образцы, хранившиеся при 2-8°C в течение 6 месяцев, демонстрировали лишь незначительные изменения.

[00197] Образование частиц также измеряли посредством НІАС (высокоточного подсчета количества частиц в жидкости) и визуализации микропотока (MFI). При 2-8°C не наблюдались тенденции наличия частиц, невидимых невооруженным глазом, и было определено, что большинство частиц связаны с первичным контейнером, применяемым для хранения материала. В составах не наблюдались видимые белковые частицы.

[00198] Хотя в исследовании замечена некоторая статистически значимая зависимость разрушения от pH и концентрации ацетата для образцов, хранившихся в течение 6 месяцев при 25°C, общие наблюдаемые изменения являлись незначительными по сравнению со скоростью разрушения с течением времени. Состав лекарственного препарата является устойчивым к незначительным вариациям в композиции состава, когда pH, концентрация белка, количество полисорбата 80, ацетата и пролина варьируются вокруг центральной точки. Все 15 составов являлись физически и химически стабильными при хранении при рекомендованной температуре хранения, составляющей 2-8°C, в течение 6 месяцев, как и ожидалось. Вариации параметров, таких как концентрация белка, концентрация ацетата и пролина, pH, концентрации полисорбата 80 и контейнер для хранения, не оказывали значительного влияния.

[00199] Ожидается, что специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения, изложенные в приведенных выше иллюстративных примерах. Следовательно, на настоящее изобретение должны быть наложены только те ограничения, которые указаны в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая более чем приблизительно 100 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество, пролин и буфер,

где антитело к TSLP содержит

(A) переменный домен легкой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3; (ii) последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4, и (iii) последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 5; и

(B) переменный домен тяжелой цепи, содержащий: (i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 6; (ii) последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 7, и (iii) последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 8.

2. Композиция по п. 1, где антитело к TSLP содержит:

(A) переменный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

i. последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;

ii. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11, или

iii. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11; или

(B) переменный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

i. последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;

ii. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9, или

iii. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9; или

(C) переменный домен легкой цепи из (A) и переменный домен тяжелой цепи из (B).

3. Композиция по п. 1 или п. 2, где антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, где антитело к TSLP содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14, или тяжелую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, где антитело к TSLP специфически связывается с полипептидом TSLP, как изложено в аминокислотах 29-159 из SEQ ID NO: 2.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, где оба участка связывания антитела к TSLP характеризуются идентичным связыванием с TSLP.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, где антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей менее чем приблизительно 200 мг/мл.

8. Композиция по п. 7, где антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей менее чем приблизительно 150 мг/мл.

9. Композиция по п. 8, где антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл.

10. Композиция по п. 9, где антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 110 мг/мл $\pm$ 10%.

11. Композиция по п. 9, где антитело к TSLP присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 140 мг/мл $\pm$ 10%.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где поверхностно-активное вещество является амфипатическим и неионогенным.

13. Композиция по п. 12, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

14. Композиция по п. 13, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80 или их смесь.

15. Композиция по любому из пп. 12-14, содержащая поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,005% (вес/объем) до приблизительно 0,015% (вес/объем) или меньше.

16. Композиция по п. 15, содержащая приблизительно 0,010% (вес/объем) $\pm$ 0,0025% (вес/объем) поверхностно-активного вещества.

17. Композиция по п. 15, содержащая приблизительно 0,005% (вес/объем), 0,010% (вес/объем) или 0,015% (вес/объем) поверхностно-активного вещества.

18. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая менее чем приблизительно 3,0% (вес/объем) пролина.

19. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) пролина или от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) пролина.

20. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где пролин представляет собой L-пролин.

21. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где пролин представляет собой единственную аминокислоту, присутствующую в композиции.

22. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где буфер выбран из группы,

состоящей из сукцинатного, глутаматного, гистидинового и ацетатного.

23. Композиция по п. 22, где буфер является ацетатным.

24. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от приблизительно 10 мМ до приблизительно 30 мМ буфера.

25. Композиция по п. 24, содержащая от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ буфера, необязательно от приблизительно 23 мМ до приблизительно 28 мМ или от приблизительно 24 мМ до приблизительно 28 мМ.

26. Композиция по п. 25, содержащая от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ буфера.

27. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая не более чем 0,001% (вес/объем) сахара или цитрата, где необязательно сахар представляет собой дисахарид, например, трегалозу и сахарозу.

28. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция представляет собой жидкость.

29. Композиция по п. 28, где рН составляет менее чем приблизительно 6,0, необязательно менее чем приблизительно 5,5.

30. Композиция по п. 29, где рН составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

31. Композиция по п. 30, где рН составляет от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,4.

32. Композиция по п. 31, где рН составляет приблизительно 4,9, 5,2 или 5,4.

33. Композиция по любому из пп. 28-32, характеризующаяся пониженной вязкостью относительно жидкой композиции, не содержащей пролин.

34. Композиция по любому из пп. 28-33, характеризующаяся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, если концентрация антитела к TSLP составляет менее чем 155 мг/мл, необязательно приблизительно 6 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 110 мг/мл, или приблизительно 15 сП, если концентрация антитела к TSLP составляет приблизительно 140 мг/мл.

35. Композиция по п. 29, характеризующаяся вязкостью от приблизительно 5 сП до приблизительно 20 сП, необязательно приблизительно 15 сП.

36. Композиция по любому из пп. 28-35, где композиция является изотонической или характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 200 мОсм/кг до приблизительно 500 мОсм/кг, или от приблизительно 225 мОсм/кг до приблизительно 400 мОсм/кг, или от приблизительно 250 мОсм/кг до приблизительно 350 мОсм/кг.

37. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при 2-8°C, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC), где необязательно менее чем 2% антитела разрушается после хранения в течение 24 месяцев или 36 месяцев при 2-8°C.

38. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение по меньшей мере 2 недель (необязательно через по меньшей мере 1 месяц, через по меньшей мере 2 месяца, через по меньшей мере 3 месяца, через по меньшей мере 4 месяца, через по меньшей мере 5 месяцев или через по меньшей мере 6 месяцев) при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC.

39. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где менее чем 5% антитела разрушается после хранения в течение от приблизительно 24 месяцев до приблизительно 36 месяцев при 2-8°C с последующим хранением в течение по меньшей мере 2 недель, или по меньшей мере 1 месяца, или по меньшей мере 2 месяцев при приблизительно 25°C, как определено посредством SEC.

40. Композиция, содержащая от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба, приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где вязкость композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП, и pH составляет менее чем приблизительно 5,5.

41. Композиция по п. 40, где pH составляет 5,2, где необязательно вязкость составляет приблизительно 15 сП при температуре от 20 C до приблизительно 25 C.

42. Композиция, содержащая приблизительно 110 мг/мл антитела к TSLP, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,4% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, при этом композиция характеризуется pH, составляющим приблизительно 5,2.

43. Композиция по п. 42, содержащая от приблизительно 22 мМ до приблизительно 26 мМ.

44. Композиция по п. 43, содержащая от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата.

45. Композиция по любому из пп. 42-44, содержащая 110 мг/мл антитела к TSLP, 24 мМ ацетата, 2,5% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH, составляющем 5,2.

46. Композиция по п. 1, содержащая 110 мг/мл антитела к TSLP, 10 мМ ацетата, 3,0% (вес/объем) L-пролина и 0,01% (вес/объем) полисорбата 80 при pH, составляющем 5,2.

47. Композиция, содержащая приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP, 0,01% (вес/объем) полисорбата 80, от приблизительно 2,5% (вес/объем) до приблизительно 2,8% (вес/объем) L-пролина и от приблизительно 20 мМ до приблизительно 28 мМ ацетата, где композиция характеризуется pH, составляющим приблизительно 5,2.

48. Композиция по п. 47, содержащая от приблизительно 25 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата.

49. Готовое изделие, содержащее композицию по любому из предыдущих пунктов, необязательно содержащее от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл

композиции.

50. Готовое изделие по п. 49, содержащее от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции.

51. Предварительно заполненный шприц, содержащий композицию по любому из предыдущих пунктов, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл композиции.

52. Предварительно заполненный шприц по п. 51, содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции.

53. Флакон, содержащий композицию по любому из предыдущих пунктов, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл композиции.

54. Флакон по п. 53, содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции.

55. Автоинъектор, содержащий композицию по любому из предыдущих пунктов, необязательно содержащий от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 5 мл.

56. Автоинъектор по п. 55, содержащий от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл композиции.

57. Автоинъектор по п. 55 или п. 56, где автоинъектор представляет собой Ypsomed YpsoMate®.

58. Автоинъектор по любому из пп. 55-57, где автоинъектор раскрыт в WO 2018/226565, WO 2019/094138, WO 2019/178151, WO 20120/072577, WO2020/081479, WO 2020/081480, PCT/US20/70590, PCT/US20/70591, PCT/US20/53180, PCT/US20/53179, PCT/US20/53178 или PCT/US20/53176.

59. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из предыдущих пунктов.

60. Способ по п. 59, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из астмы, атопического дерматита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), назальных полипов, хронической спонтанной крапивницы, заболевания, вызываемого Ig, IgA-нефропатии, волчаночного нефрита, эозинофильного гастрита, хронического синусита без назальных полипов и идиопатического легочного фиброза (IPF).

61. Способ по п. 60, где воспалительное заболевание представляет собой астму.

62. Способ по п. 59 или п. 60, включающий введение композиции с интервалом каждые 2 недели.

63. Способ по п. 59 или п. 60, включающий введение композиции каждые 4 недели.

64. Способ по любому из пп. 59-63, где композицию вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере 4 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год или более.

65. Способ по любому из пп. 59-64, где композицию вводят подкожно.

66. Способ по любому из пп. 61-65, где астма представляет собой тяжелую форму

астмы.

67. Способ по любому из пп. 61-66, где астма представляет собой эозинофильную или незозинофильную астму.

68. Способ по любому из пп. 61-67, где астма представляет собой астму с низким уровнем эозинофилов.

69. Способ по любому из пп. 59-68, где субъектом является взрослый человек.

70. Способ по любому из пп. 59-68, где субъектом является ребенок или подросток.

71. Способ по любому из пп. 59-70, где введение обеспечивает снижение уровня эозинофилов в крови, мокроте, бронхоальвеолярной жидкости или легких субъекта.

72. Способ по любому из пп. 59-71, где введение обеспечивает изменение количества клеток у субъекта от популяции с высоким уровнем Th2 до популяции с низким уровнем Th2.

73. Способ по любому из пп. 59-72, где введение обеспечивает улучшение одного или нескольких показателей астмы у субъекта, выбранных из группы, состоящей из объема форсированного выдоха (FEV), обратимости FEV1, форсированной жизненной емкости (FCV), FeNO, балла по опроснику для контроля астмы, состоящему из 6 пунктов, и балла AQLQ(S)+12.

74. Способ по любому из пп. 59-73, где введение обеспечивает облегчение одного или нескольких симптомов астмы, как измерено с помощью журнала симптомов астмы.

75. Способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП, и содержащей менее чем приблизительно 200 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество и буфер, при этом указанный способ включает (i) объединение первого раствора, содержащего антитело в первой концентрации, ацетат и пролин, с буфером, содержащим ацетат и пролин, с получением раствора, содержащего от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 140 мг/мл тезепелумаба, пролин и ацетат, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,01% (вес/объем) $\pm$ 0,005% (вес/объем).

76. Способ по п. 75, где стабильная жидкая композиция содержит приблизительно 140 мг/мл антитела к TSLP.

77. Способ по п. 75 или п. 76, где вязкость стабильной жидкой композиции, содержащей пролин, снижена относительно жидкой композиции, не содержащей пролин.

78. Способ по любому из пп. 75-77, где вязкость стабильной жидкой композиции составляет менее чем приблизительно 20 сП.

79. Способ по любому из пп. 75-78, где раствор, содержащий от приблизительно 200 мМ до приблизительно 300 мМ пролина, объединяют с первым раствором.

80. Способ по любому из пп. 75-79, где пролин представляет собой L-пролин.

81. Способ по любому из пп. 75-80, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 или полисорбат 20.

82. Способ по п. 81, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

83. Способ по любому из пп. 75-82, где буфер получен из ледяной уксусной кислоты.

84. Способ по любому из пп. 75-83, где буферная композиция содержит от приблизительно 1 мМ до приблизительно 30 мМ ацетата, необязательно от приблизительно 5 мМ до приблизительно 15 мМ ацетата.

85. Способ по любому из пп. 75-84, где pH стабильной жидкой композиции на основе антитела составляет приблизительно 5,2.

86. Способ по любому из пп. 75-85, где антитело к TSLP содержит:

(A) вариабельный домен легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

iv. последовательности аминокислот, на по меньшей мере 80% идентичной SEQ ID NO: 12;

v. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 11, или

vi. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 11; или

(B) вариабельный домен тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из:

iv. последовательности аминокислот, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 10;

v. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 9, или

vi. последовательности аминокислот, кодируемой полинуклеотидом, который гибридизуется в умеренно жестких условиях с последовательностью, комплементарной полинуклеотиду, состоящему из SEQ ID NO: 9; или

(C) вариабельный домен легкой цепи из (A) и вариабельный домен тяжелой цепи из (B).

87. Способ по п. 86, где антитело к TSLP представляет собой антитело IgG2.

88. Способ по п. 86 или п. 87, где антитело к TSLP содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

89. Способ получения стабильной жидкой композиции на основе антитела, характеризующейся вязкостью, составляющей менее чем приблизительно 24 сП, и содержащей менее чем приблизительно 200 мг/мл антитела к TSLP, поверхностно-активное вещество и буфер, при этом указанный способ включает составление антитела к TSLP с буфером, содержащим от приблизительно 10 мМ до приблизительно 20 мМ ацетата и составляющим от приблизительно 2,7% (вес/объем) до приблизительно 3,3%

(вес/объем), характеризующимся рН от приблизительно 4,9 до приблизительно 5,5, и (ii) добавление поверхностно-активного вещества с достижением конечной концентрации поверхностно-активного вещества, составляющей приблизительно 0,005% (вес/объем) $\pm$ 0,015% (вес/объем).

90. Способ по п. 89, где буфер получен с применением ледяной уксусной кислоты.

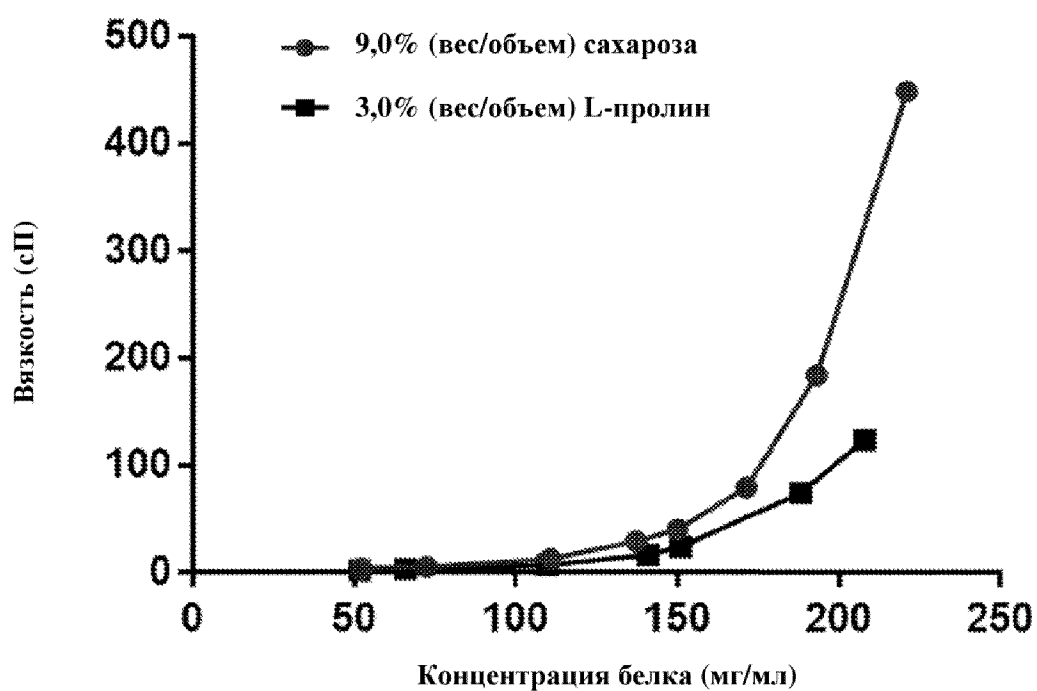
91. Способ по п. 89 или п. 90, где буфер титруют до рН 5,2 с применением гидроксида натрия.

92. Раствор для инъекции, (i) содержащий от приблизительно 110 мг/мл до приблизительно 115 мг/мл тезепелумаба, от приблизительно 24 мМ до приблизительно 26 мМ ацетата, полученного с применением ледяной уксусной кислоты, от приблизительно 2,4% до приблизительно 2,6% (вес/объем) L-пролина, приблизительно 0,01% полисорбата 80, гидроксид натрия и воду для инъекций, (ii) характеризующийся рН, составляющим приблизительно 5,2, и сроком годности, составляющим приблизительно 3 года.

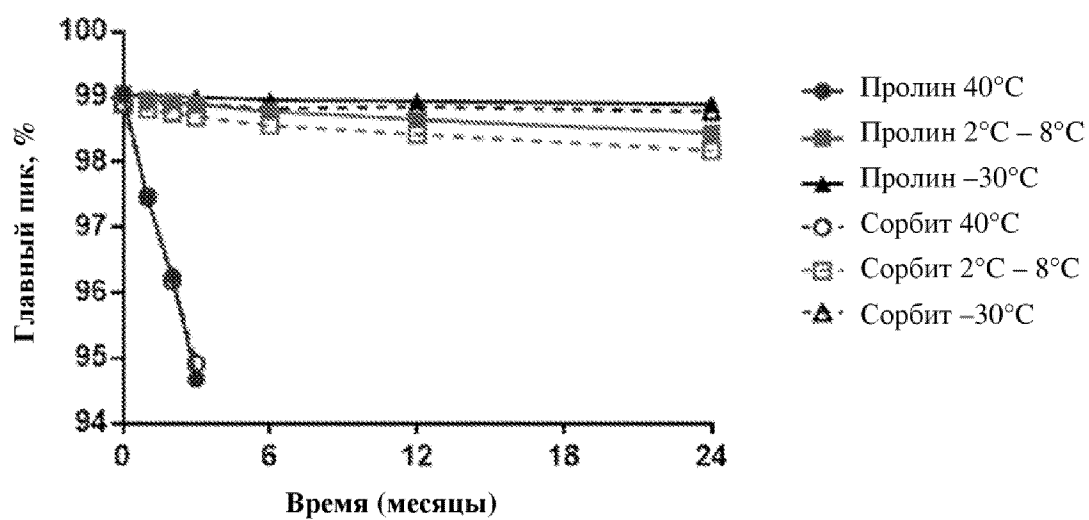
93. Предварительно заполненный шприц, содержащий приблизительно 1,91 мл стабильной жидкой композиции на основе антитела по п. 92.

По доверенности

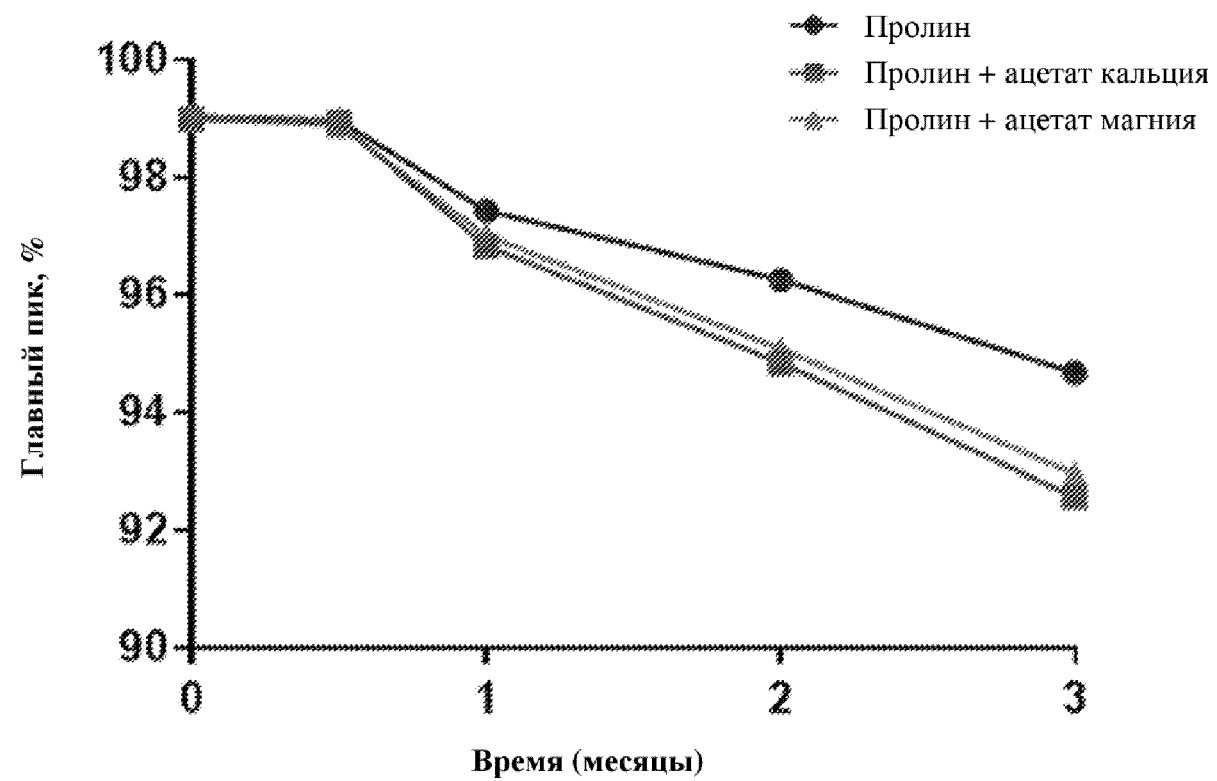
ФИГУРА 1А



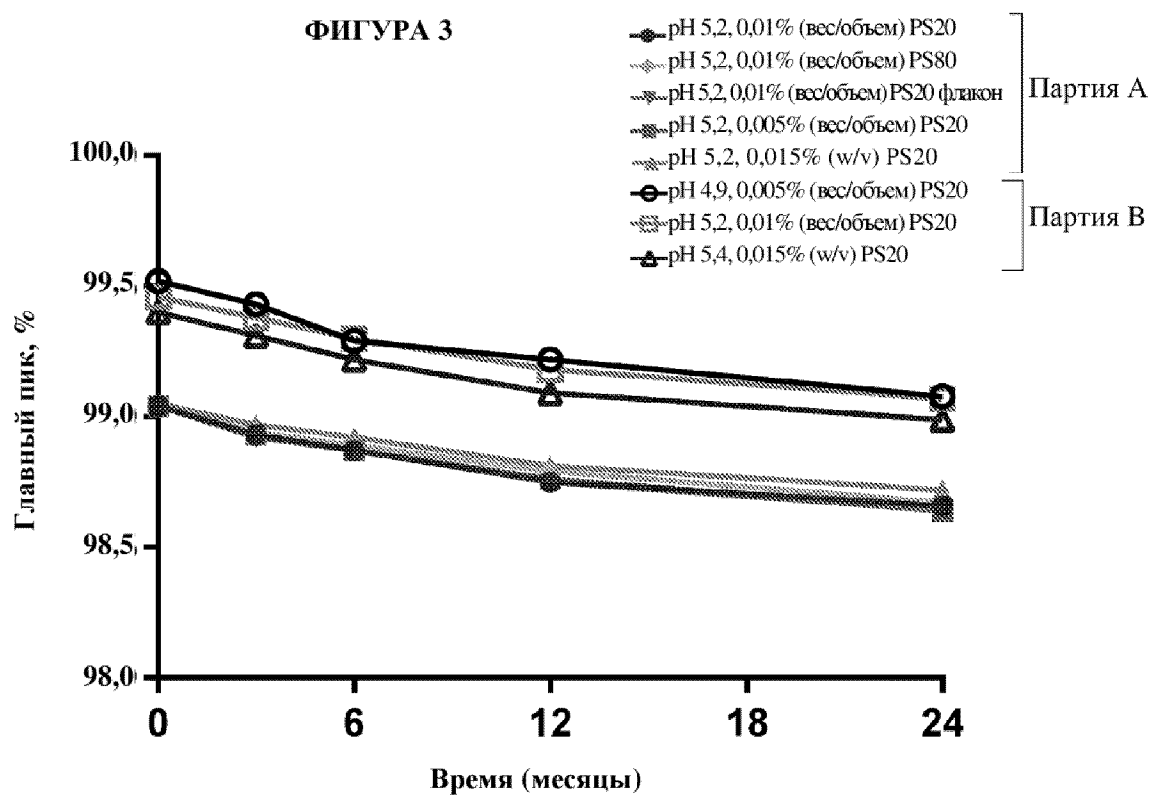
ФИГУРА 1В



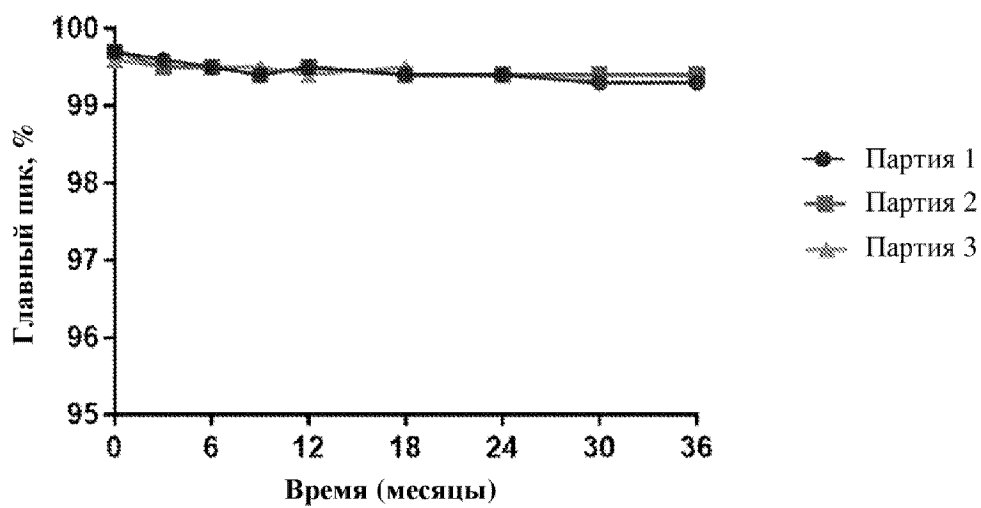
ФИГУРА 2



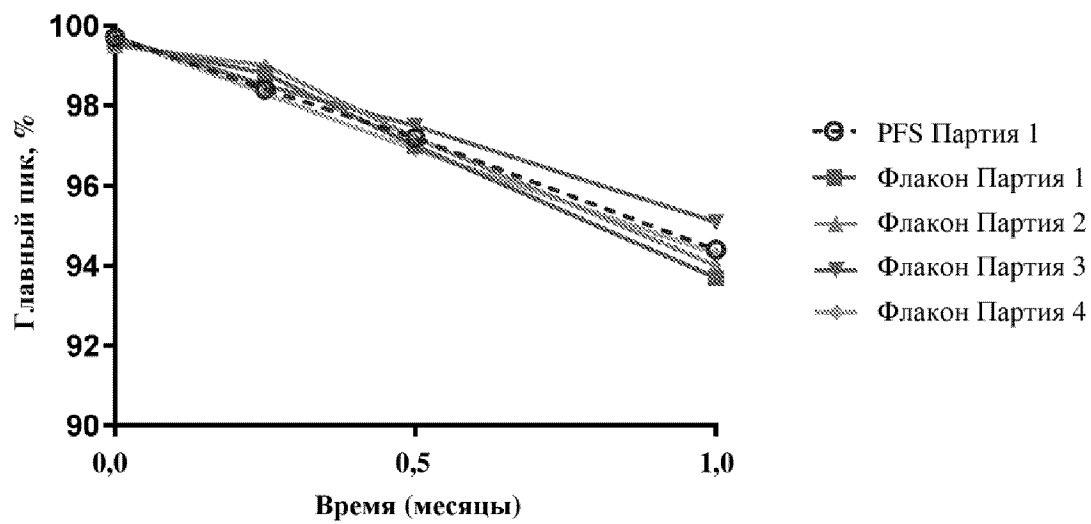
ФИГУРА 3



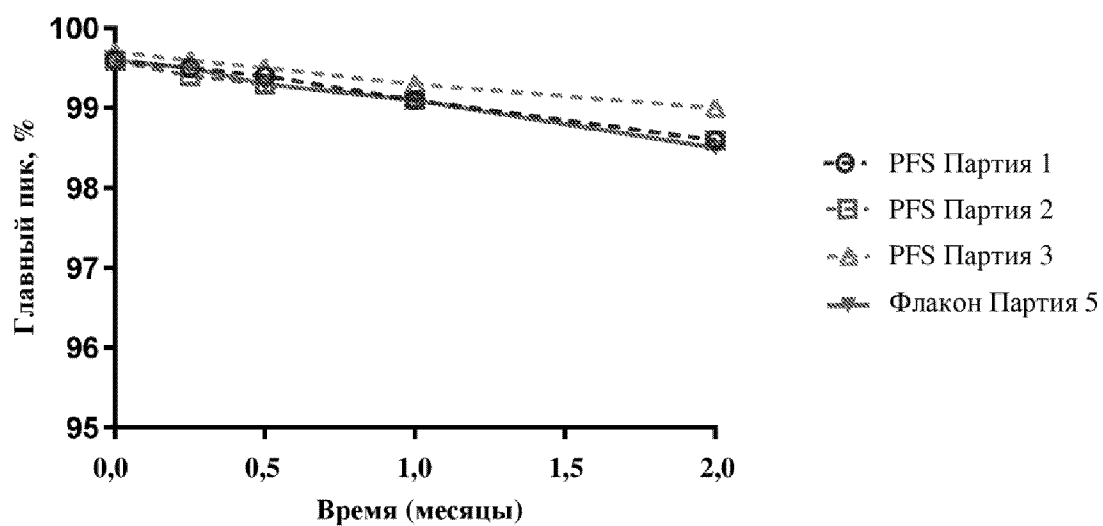
ФИГУРА 4



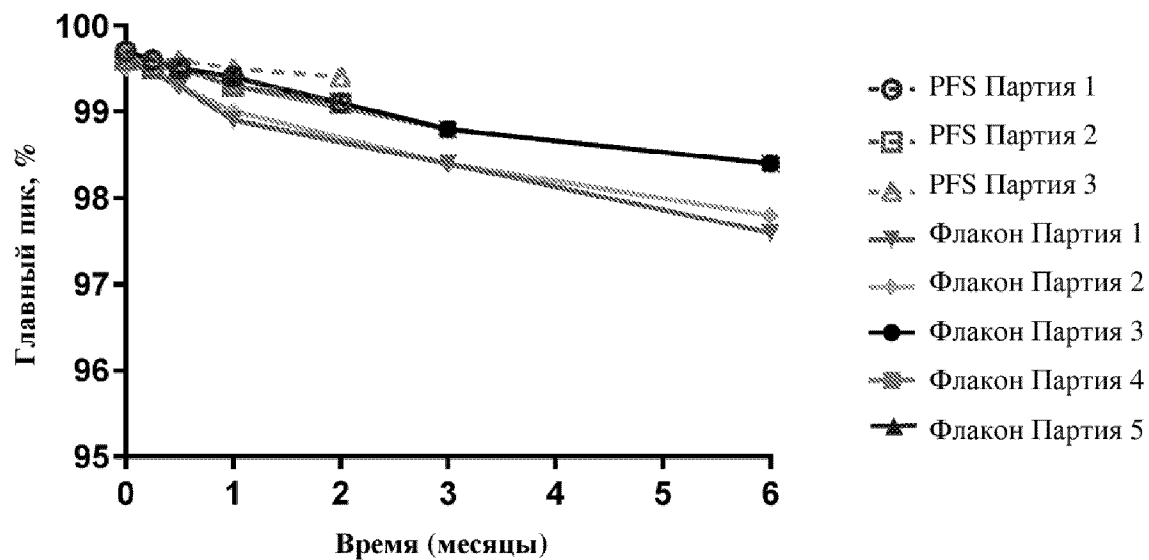
ФИГУРА 5А



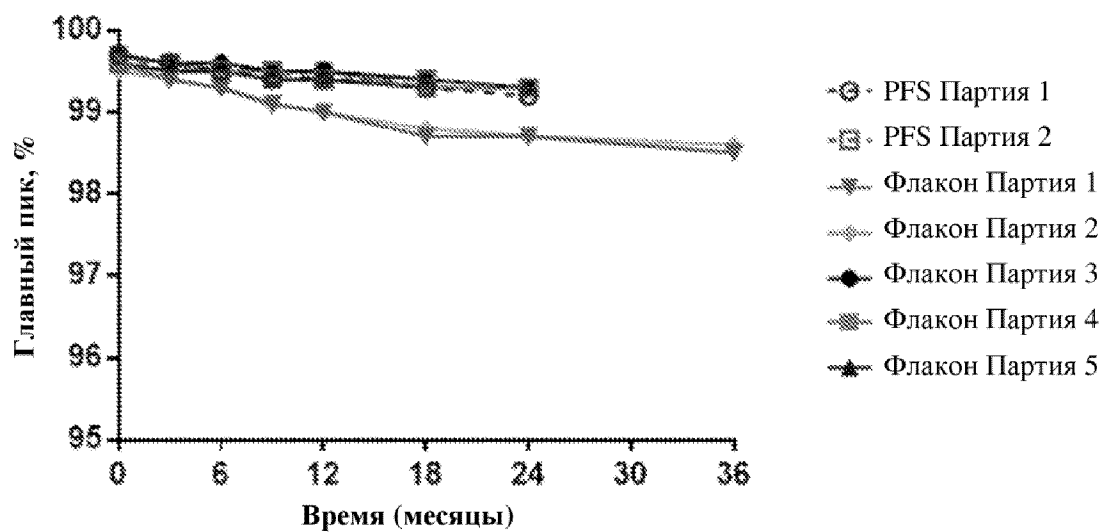
ФИГУРА 5В



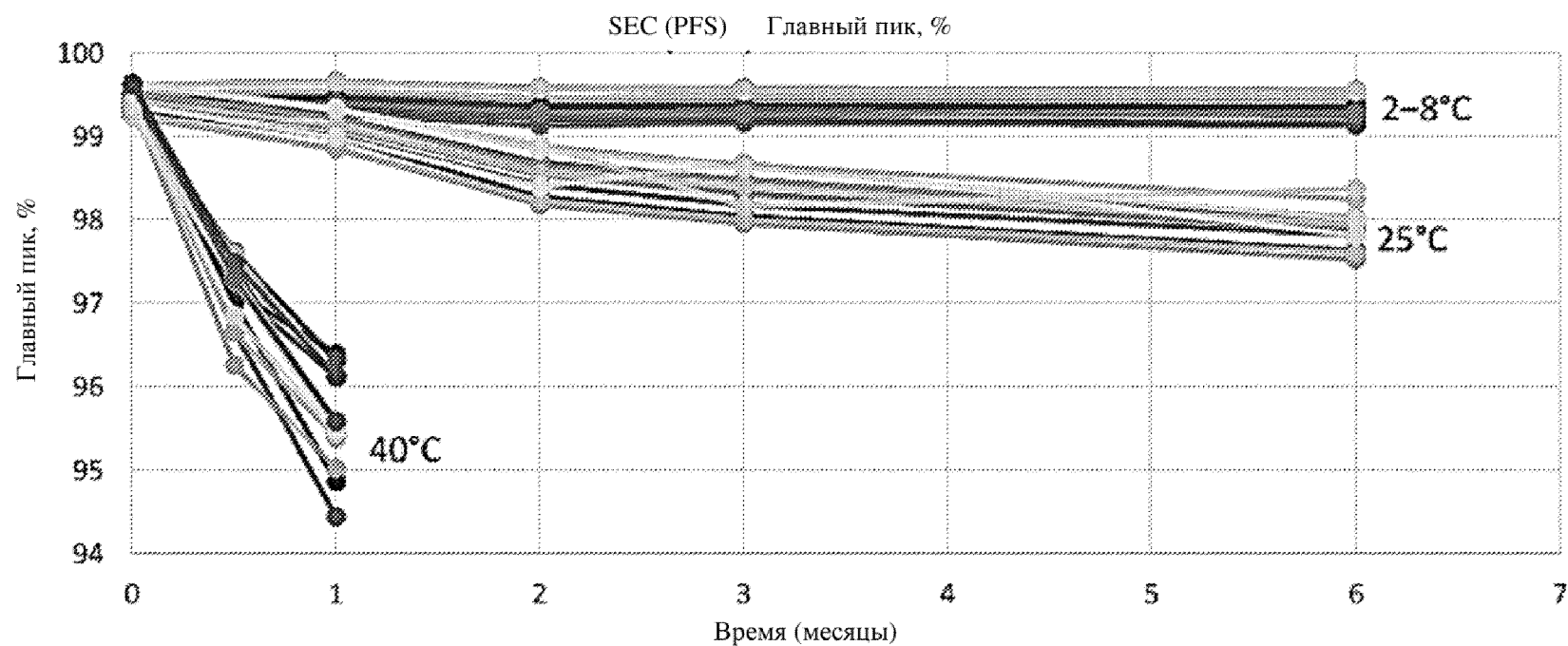
ФИГУРА 6А



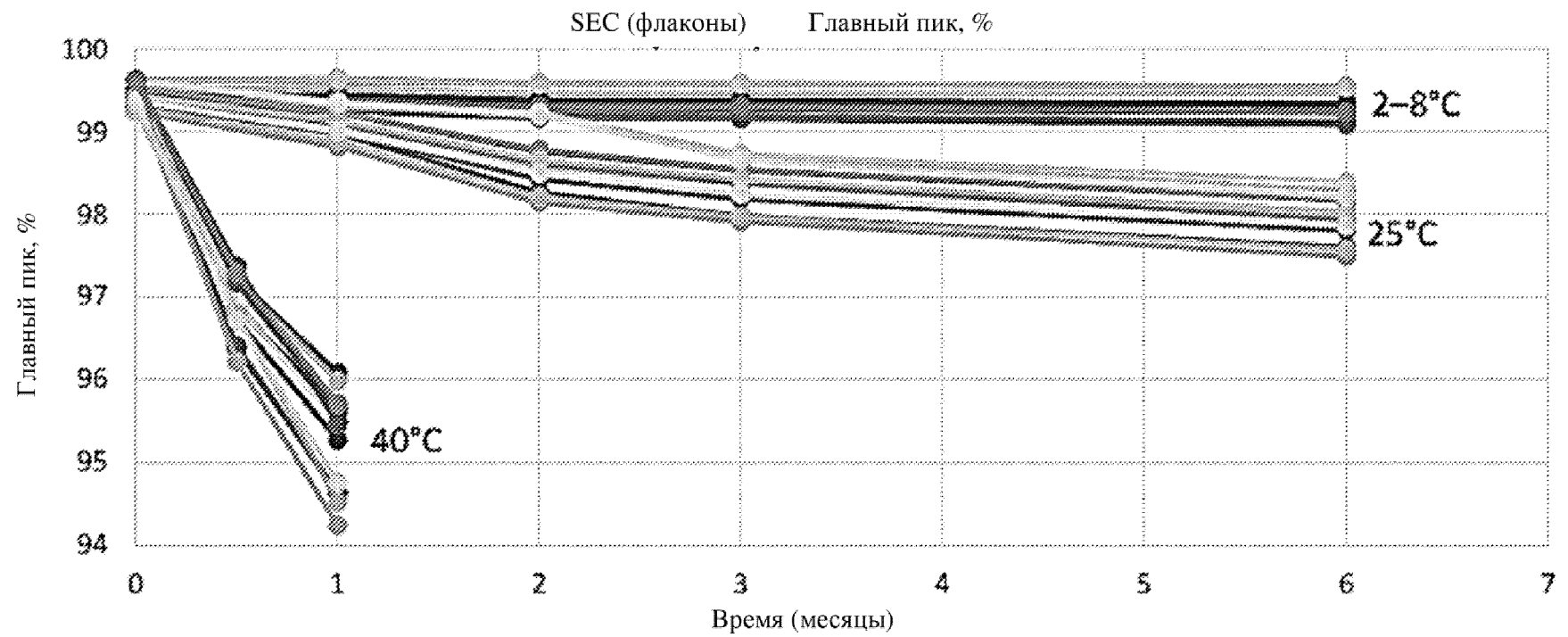
ФИГУРА 6В



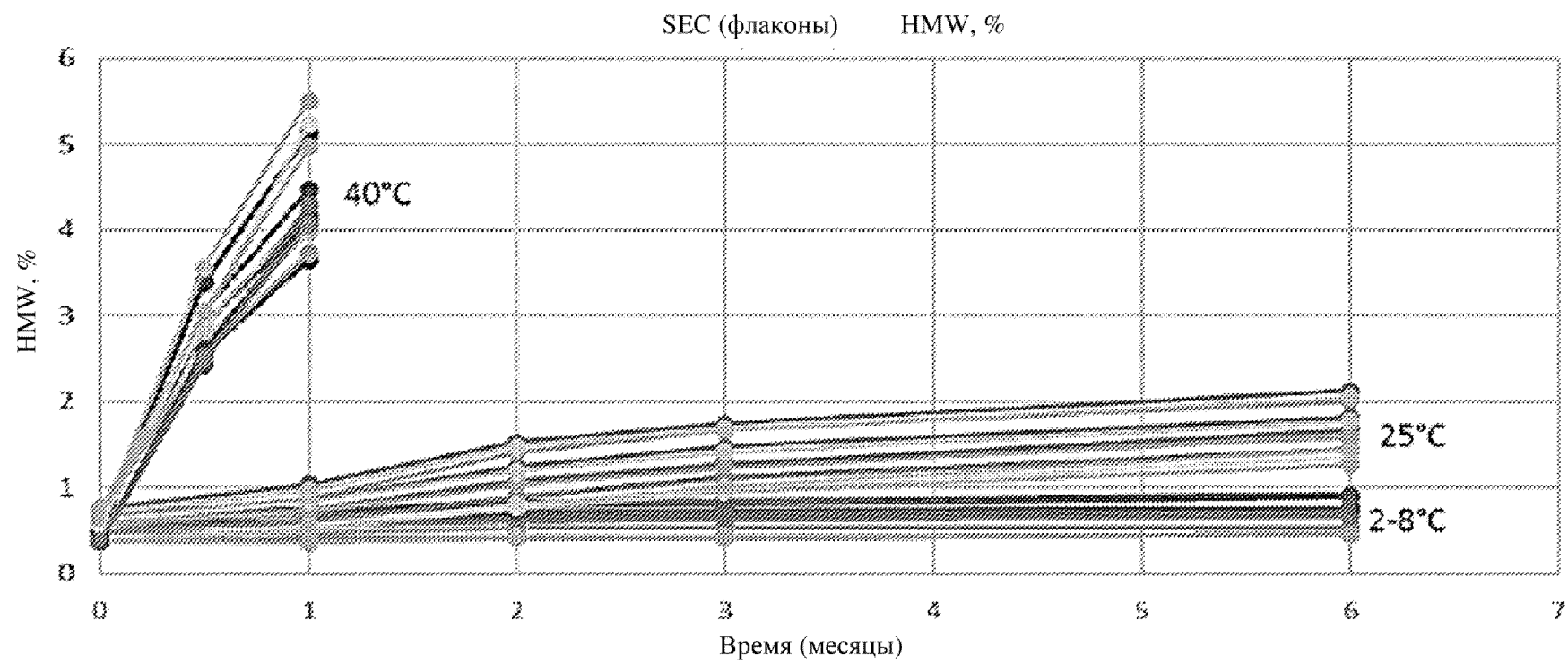
ФИГУРА 7А



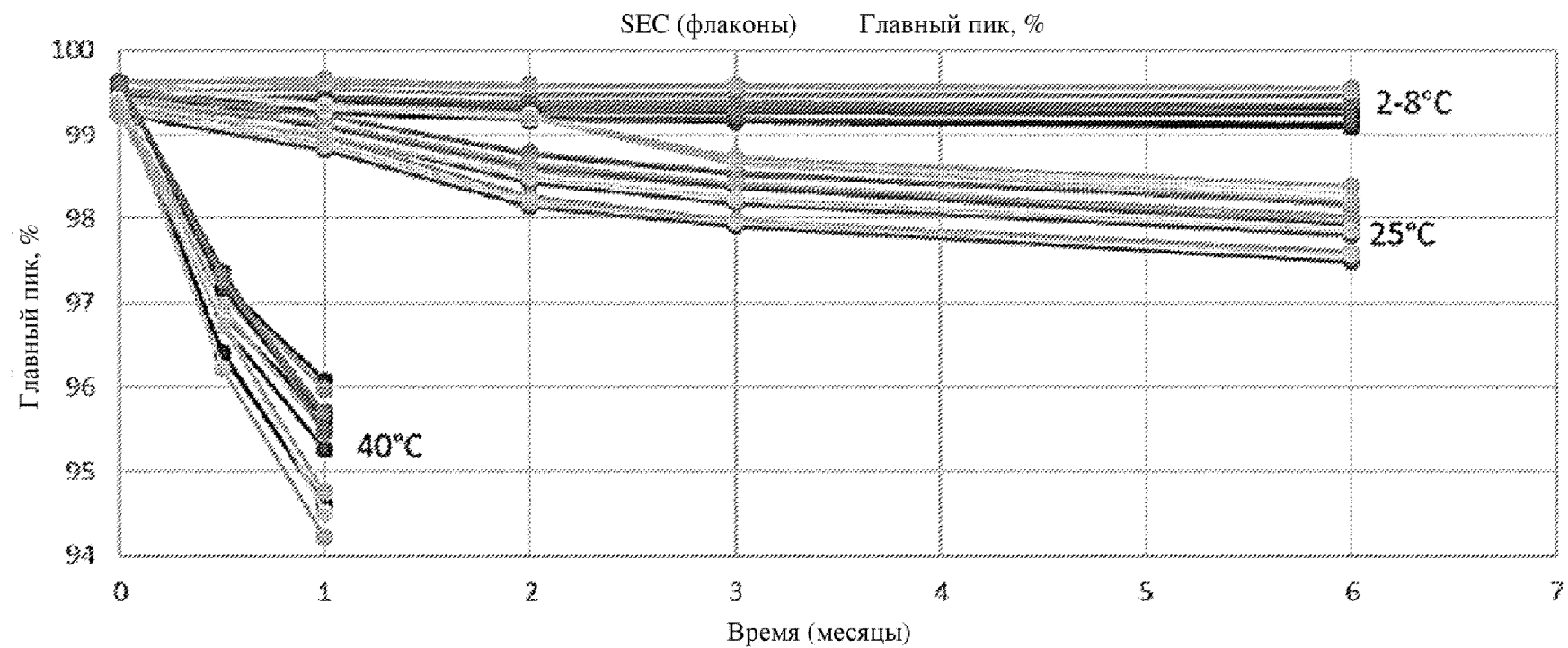
ФИГУРА 7В



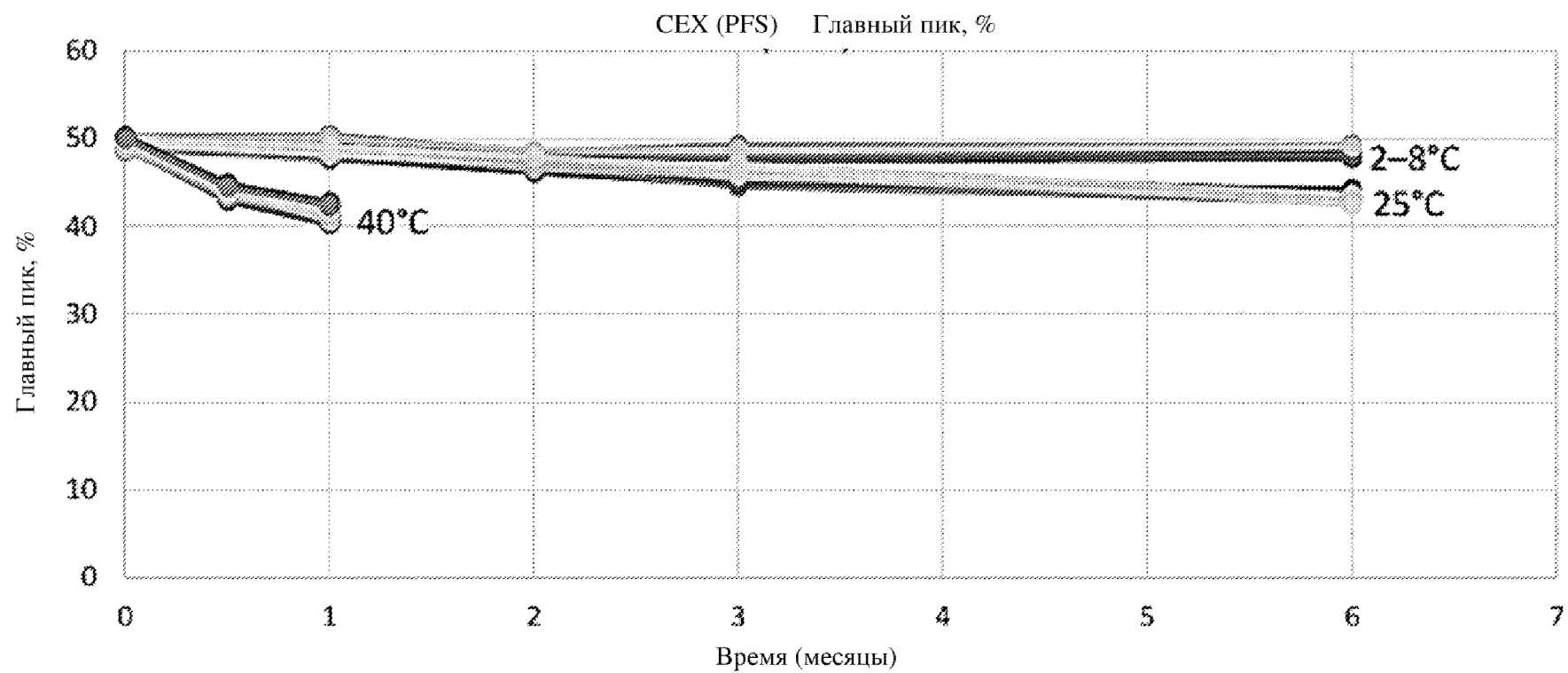
ФИГУРА 8А



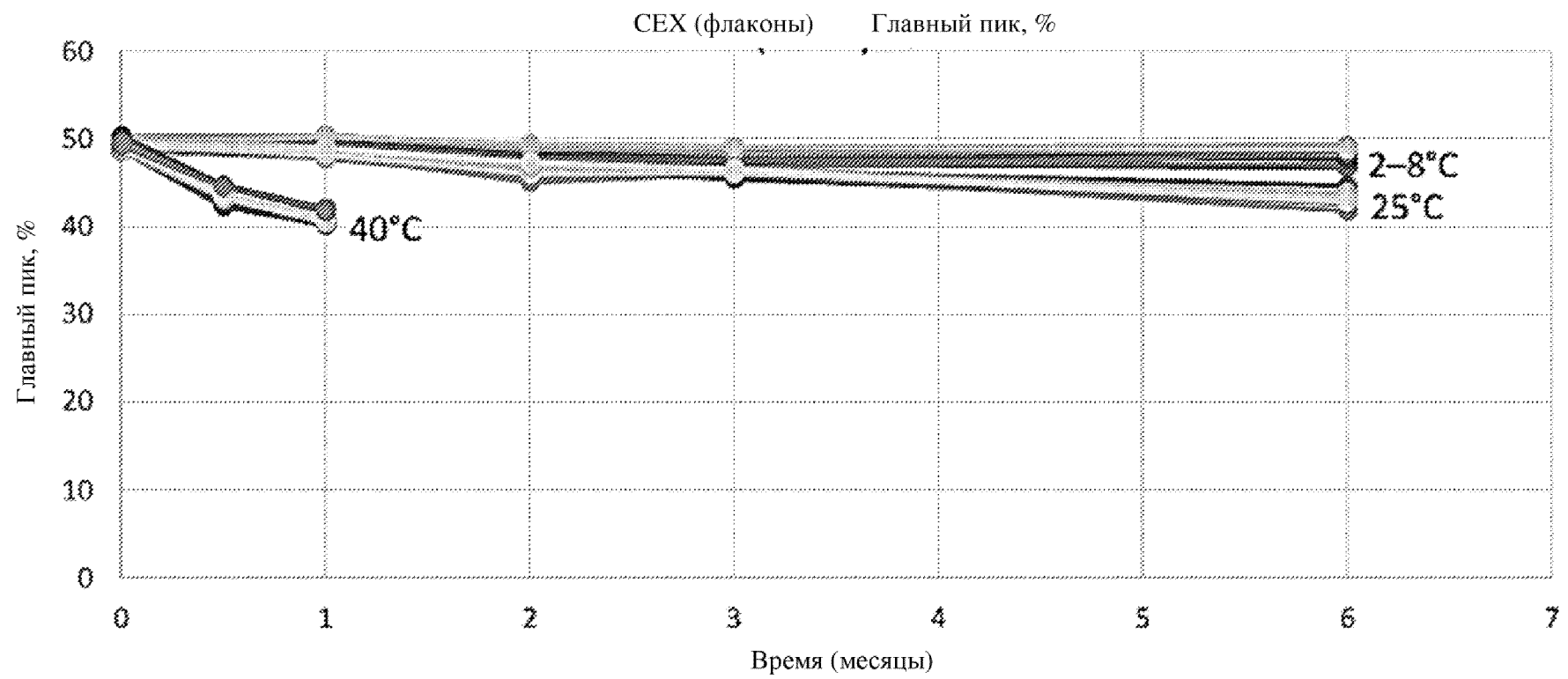
ФИГУРА 8В



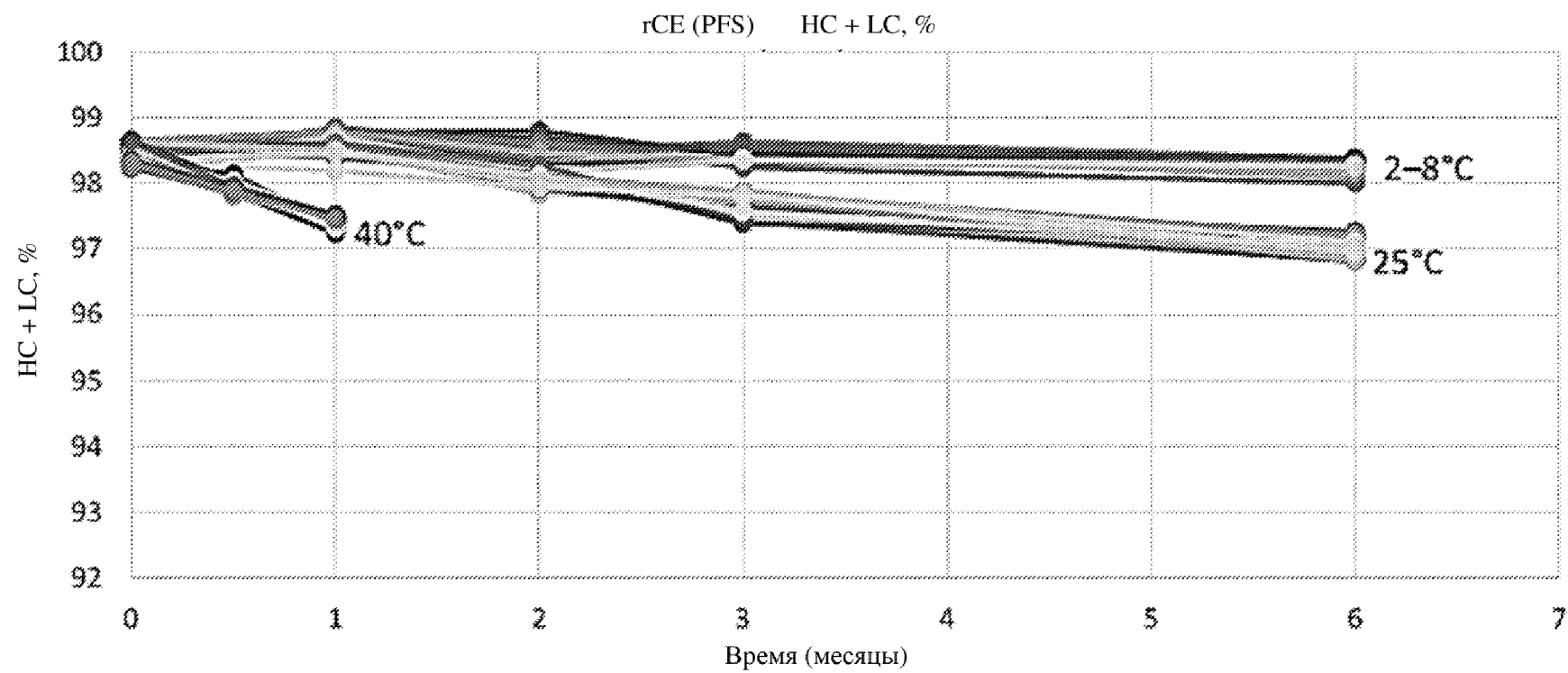
ФИГУРА 9А



ФИГУРА 9В



ФИГУРА 10А



ФИГУРА 10В

