

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043195**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.27

(21) Номер заявки
201991701

(22) Дата подачи заявки
2018.02.28

(51) Int. Cl. **C07K 16/08** (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) СОСТАВ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К RSV

(31) 62/465,379

(32) 2017.03.01

(33) US

(43) 2020.03.04

(86) PCT/US2018/020264

(87) WO 2018/160722 2018.09.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Лобо Брайн, Голдберг Дебора (US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) AU-A1-2013201261

GRIFFIN, M.P. et al.: "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12 December 2016, vol. 61, № 3, p. 1-9, DOI: 10.1128/AAC.01714-16

WO-A1-2017005844

WO-A1-2011043643

(57) Изобретение предусматривает состав, содержащий (i) моноклональное антитело к RSV и (ii) ионное вспомогательное вещество, где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации от 50 до 150 мМ и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

043195

B1

043195

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США под серийным № 62/465379, поданной 1 марта 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронной форме посредством EFS-Web в Ведомство по патентам и товарным знакам США в виде текстового файла с кодировкой ASCII под названием "490-00050201_ST25.txt", имеющего размер 12 килобайт и созданного 28 февраля 2018 г. Информация, содержащаяся в перечне последовательностей, включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к составу на основе антитела к RSV, в частности составу на основе моноклонального антитела к RSV, и путям его применения. Настоящее изобретение также относится к выделенному моноклональному антителу к RSV и путям его применения.

Предпосылки изобретения

Респираторный синцитиальный вирус (RSV) является вирусом простуды, принадлежащим к семейству парамиксовирусов. RSV является вирулентным, легко передающимся, и он является наиболее распространенной причиной заболевания нижних дыхательных путей у детей в возрасте младше 2 лет. До 98% детей, посещающих детский сад, будут инфицированы за один сезон распространения RSV. От 0,5 > до 3,2% детей с инфекцией, вызванной RSV, требуют госпитализации. В США регистрировали примерно 90000 случаев поступления в лечебные заведения и 4500 случаев смерти в год. Основными факторами риска для госпитализации в связи с RSV являются преждевременные роды, хроническое заболевание легких, врожденный порок сердца, ослабленный иммунитет и возраст менее 6 недель у здоровых, в остальном, детей. Существует необходимость в дополнительном лечении RSV-положительного бронхолита помимо поддерживающего ухода в виде надлежащих питания и кислородной терапии. Для противовирусных терапевтических средств, таких как рибавирин, не была подтверждена эффективность в отношении инфекции, вызванной RSV. Одно моноклональное антитело, паливизумаб (также называемое Synagis®), зарегистрировано как профилактическое средство против инфекции, вызванной RSV. Паливизумаб представляет собой полученное способами генной инженерии (гуманизированное) моноклональное антитело к белку RSV, отвечающему за слияние. Хотя паливизумаб был весьма эффективным профилактическим средством, преимущественными будут альтернативные антитела и терапевтические средства, обеспечивающие дополнительную защиту против RSV.

В результате того что изоэлектрическая точка (pI) ряда моноклональных антител к RSV находится в предпочтительном фармацевтическом диапазоне pH составов для белков (pH от 5,5 до 7,5), эти молекулы создают специфичные проблемы в отношении состава.

Коллоидная нестабильность в pI молекул происходит из-за отсутствия электростатического заряда на молекуле, что обеспечивает более тесные белок-белковые взаимодействия (так называемая "самоассоциация"), которые приводят к случаям физической нестабильности. По этой причине значение pH белкового состава обычно выбрано так, чтобы оно составляло на по меньшей мере 1 единицу pH меньше pI белка. Это направлено на обеспечение коллоидной стабильности и, таким образом, предотвращение случаев физической нестабильности, таких как агрегация, осаждение, опалесценция, разделение фаз и/или образование частиц.

В соответствии с правилом "на 1 единицу pH меньше" антитела с низкой или нейтральной pI, например pI при pH от 5,5 до 7,5, таким образом должны быть составлены в состав с pH вне диапазона от 5,5 до 7,5. Однако за пределами этого диапазона могут наблюдаться дополнительные случаи нестабильности. При более кислом pH может наблюдаться повышенная скорость фрагментации, сниженная конформационная стабильность и повышенная агрегация. При более основном pH имеет место возможность наличия повышенного окисления, дезамидирования и фрагментации, а также несовместимости со стеклянными контейнерами.

Указанные выше случаи нестабильности особенно проблематичны в таких составах на основе антитела к RSV, где антитело присутствует в коммерчески требуемой концентрации, например 50 мг/мл и выше.

Следовательно, существует потребность в создании улучшенного состава для антитела к RSV с низкой или нейтральной pI. В частности, существует потребность в создании стабильного состава для антитела к RSV с низкой или нейтральной pI и, в частности, такого состава, который характеризуется коммерчески требуемой концентрацией антитела.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает новый состав на основе антитела к RSV, в частности новый состав на основе моноклонального антитела к RSV. В частности, состав по настоящему изобретению обеспечивает средства для улучшения коллоидной стабильности для антител с низкой или нейтральной pI. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает альтернативу правилу "pH на 1 меньше" для обеспечения коллоидной стабильности. Таким образом, настоящее изобретение дает возможность со-

ставлять антитела с низкой или нейтральной pI в пределах 1 единицы pH от pI антитела. Таким образом, настоящее изобретение позволяет составлять такие антитела в диапазоне pH от 5,5 до 7,5 и при коммерчески применимой концентрации, в то же время фактически избегая случаев нестабильности, связанных с более кислыми или более основными значениями pH.

Настоящее изобретение также предусматривает новое антитело к RSV MEDI8897. Составление улучшенного фармацевтически подходящего состава на основе нового антитела к RSV MEDI8897 облегчается составлением антитела в соответствии с концепцией настоящего изобретения.

В частности, настоящее изобретение относится к антителам к RSV с низкой или нейтральной pI, в частности к антителу MEDI8897. MEDI8897 представляет собой моноклональное антитело IgG1κ-YTE человека, направленное против белка RSV-F.

MEDI8897 имеет полноразмерную последовательность тяжелой цепи на фиг. 1 (SEQ ID NO: 2) и полноразмерную последовательность легкой цепи на фиг. 2 (SEQ ID NO: 1).

MEDI8897 содержит последовательности CDR:

CDR-L1 легкой цепи QASQDIVNYLN (SEQ ID NO: 3),

CDR-L2 легкой цепи VASNLET (SEQ ID NO: 4),

CDR-L3 легкой цепи QQYDNLPLT (SEQ ID NO: 5),

CDR-H1 тяжелой цепи DYIIN (SEQ ID NO: 6),

CDR-H2 тяжелой цепи GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO: 7), и

CDR-H3 тяжелой цепи ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8).

На фиг. 1 и 2 6 CDR подчеркнуты.

MEDI8897 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи из аминокислотных остатков от 1 до 107 на фиг. 1 (SEQ ID NO: 9) и последовательность вариабельной области тяжелой цепи из аминокислотных остатков от 1 до 126 на фиг. 2 (SEQ ID NO: 10).

pI MEDI8897 измеряли с помощью cIEF, и она составляла 6,4-6,7 с главным пиком при 6,4. Таким образом, pI перекрывается с требуемым диапазоном буферов фармацевтического состава и предполагает возможные трудности с изготовлением, составлением и стабильностью при хранении при составлении в пределах данного диапазона.

Настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

i) моноклональное антитело к RSV; и

ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 до 150 mM, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV характеризуется низкой или нейтральной pI, например находящейся в диапазоне от приблизительно pH 5,5 до приблизительно pH 7,5. В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне от приблизительно pH 6,0 до приблизительно pH 7,5. В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне от приблизительно pH 6,3 до приблизительно pH 7,5. В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне от приблизительно pH 6,4 до приблизительно pH 7,5. В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне от приблизительно pH 6,4 до приблизительно pH 6,7. В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, составляющей приблизительно pH 6,4. Не желая быть связанными теорией, низкая или нейтральная pI может иметь место для белков, где имеется либо чистый баланс противоположно заряженных (положительных аминокислотных боковых цепей на белке, либо отрицательных карбоксилатных групп) аминокислотных боковых цепей на белке, либо разные домены имеют в целом противоположный заряд, находящихся в диапазоне pH от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5. Опять же, не желая быть связанными теорией, возможно, что ионное вспомогательное вещество в составе по настоящему изобретению экранирует эти противоположные и притягивающиеся заряды, коллоидно стабилизируя таким образом белки с pI в пределах данного диапазона. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает применение ионного вспомогательного вещества в составе на основе антитела с целью изменения состояния заряда или распределения антитела в составе. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает применение ионного вспомогательного вещества в составе на основе антитела с целью коллоидной стабилизации антитела в составе.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей приблизительно 75 мг/мл или больше (например, от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл). В одном варианте осуществления моноклональное антитело присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл или больше. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл. В одном вари-

анте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 75 мМ. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 80 мМ.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело IgG1. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело IgG1 к RSV; и
- ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы характеризуются рН, находящимся в диапазоне от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5. В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы характеризуются рН, находящимся в диапазоне от приблизительно рН 5,7 до приблизительно рН 6,3. В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы характеризуются рН, находящимся в диапазоне от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1. Предпочтительные составы характеризуются рН, составляющим приблизительно 5,8. Другие предпочтительные составы характеризуются рН, составляющим приблизительно 6,0.

В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой заряженную аминокислоту. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой лизин. В другом варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой аргинин.

В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой соль. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV, которое определено где-либо в данном документе; и
- ii) соль,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, соль присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

В одном варианте осуществления соль присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ. В одном варианте осуществления соль присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 75 мМ или приблизительно 80 мМ.

В одном варианте осуществления соль представляет собой аргинина гидрохлорид, например, в концентрации, составляющей от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 80 мМ.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит сахар. Среди других известных преимуществ присутствие сахара может улучшить тоничность состава. Это желательно, поскольку предпочтительные составы являются изотоническими или почти изотоническими. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой соль, при этом состав дополнительно содержит сахар.

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV, которое определено где-либо в данном документе;
- ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль), которое определено где-либо в данном документе;
- iii) сахар, который определен где-либо в данном документе,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит сахар и ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 75 мМ до менее 150 мМ. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит сахар и ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит сахар, который присутствует в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, и ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ.

В одном варианте осуществления сахар представляет собой сахарозу, например, в концентрации,

составляющей от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 120 мМ.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит один или несколько буферов. В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой буфер, содержащий гистидин. В одном варианте осуществления один или несколько буферов выбраны из буфера, содержащего гистидина сукцинат, гистидина ацетат, гистидина цитрат, гистидина хлорид или гистидина сульфат. В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой гистидин, гистидина гидрохлорид или их комбинацию (гистидин/гистидина гидрохлорид). В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат, например, в концентрации, составляющей от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 30 мМ. Будет понятно, что буфер сам по себе может быть ионным вспомогательным веществом. Таким образом, в одном варианте осуществления буфер представляет собой ионное вспомогательное вещество. В данном варианте осуществления концентрация буфера должна быть выше 50 мМ, т.е. в соответствии с концентрацией ионного вспомогательного вещества, раскрытого в данном документе. Другими словами, в одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество также выполняет функцию буфера в составе. В данном варианте осуществления дополнительный буфер может присутствовать или не присутствовать.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, в том числе, например, полисорбат-80.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит сахар и один или несколько буферов. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой соль, и состав дополнительно содержит сахар и один или несколько буферов.

В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, сахар и один или несколько буферов. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество представляет собой соль, и состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, сахар и один или несколько буферов.

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV, которое определено где-либо в данном документе;
- ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль), которое определено где-либо в данном документе;
- iii) сахар, который определен где-либо в данном документе;
- iv) один или несколько буферов, которые определены где-либо в данном документе; и
- v) необязательно поверхностно-активное вещество, которое определено где-либо в данном документе,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

Настоящее изобретение также предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV, содержащее последовательность CDR1 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR1 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR2 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR3 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR1 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR1 варибельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR2 варибельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR3 варибельной области легкой цепи MEDI 8897;

- ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль), которое определено где-либо в данном документе;
- iii) сахар, который определен где-либо в данном документе;
- iv) один или несколько буферов, которые определены где-либо в данном документе; и
- v) необязательно поверхностно-активное вещество, которое определено где-либо в данном документе,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное

вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

[illegible]

Настоящее изобретение также предусматривает состав, содержащий

и) моноклональное антитело к RSV, содержащее последовательность CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR1 вариабельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR2 вариабельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR3 вариабельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR1 вариабельной области легкой цепи, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR1 вариабельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 вариабельной области легкой цепи, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR2 вариабельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 вариабельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая отличается не более чем 1 аминокислотой от последовательности CDR3 вариабельной области легкой цепи MEDI 8897;

ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль), которое определено где-либо в данном документе;

- i) моноклональное антитело к RSV;
- ii) аргинина гидрохлорид;
- iii) сахарозу;
- iv) L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат; и
- v) полисорбат-80,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), аргинина гидрохлорид присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит последовательности VH и VL MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит полноразмерные последовательности тяжелой и легкой цепей MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV представляет собой MEDI 8897. Настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV;
- ii) аргинина гидрохлорид;
- iii) сахарозу;
- iv) L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат и
- v) полисорбат-80,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл, аргинина гидрохлорид присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 80 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим приблизительно 6,0.

Сахароза предпочтительно характеризуется концентрацией, составляющей приблизительно 120 мМ. L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат предпочтительно характеризуется концентрацией, составляющей приблизительно 30 мМ. Полисорбат предпочтительно характеризуется концентрацией, составляющей от 0,02 до 0,04%, более предпочтительно концентрация составляет 0,02%. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит последовательности VH и VL MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит полноразмерные последовательности тяжелой и легкой цепей MEDI 8897. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV представляет собой MEDI 8897.

Описанные в данном документе составы также могут включать одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, в том числе, например, одно или несколько из сахаров, солей, аминокислот, полиолов, хелатообразующих средств, эмульгаторов и/или консервантов.

Составы по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические составы.

Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, содержащее последовательности CDR легкой цепи: CDR-L1 с SEQ ID NO: 3, CDR-L2 с SEQ ID NO: 4, CDR-L3 с SEQ ID NO: 5, и последовательности CDR тяжелой цепи: CDR-H1 с SEQ ID NO: 6, CDR-H2 с SEQ ID NO: 7, CDR-H3 с SEQ ID NO: 8. Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, содержащее последовательность вариабельной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и последовательность вариабельной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10. Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, содержащее три CDR последовательности вариабельной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и три CDR последовательности вариабельной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10. Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, содержащее последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2. Предпочтительно антитело представляет собой антитело IgG1. Настоящее изобретение предусматривает новые и оригинальные моноклональные антитела per se на основе нового и оригинального моноклонального антитела MEDI-8897, раскрытого в данном документе. Настоящее изобретение предусматривает гибридому, способную к экспрессированию выделенного моноклонального антитела в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение предусматривает нуклеиновую кислоту, кодирующую выделенное моноклональное антитело в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение предусматривает вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение предусматривает клетку-хозяина, содержащую вектор экспрессии в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение предусматривает способ рекомбинантного получения выделенного моноклонального антитела в соответствии с настоящим изобретением, включающий культивирование клетки-хозяина в таких условиях, при которых антитело экспрессируется. Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, определенное в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата. Настоящее изобретение предусматривает выделенное моноклональное антитело, определенное в данном документе, для применения в лечении заболевания. Настоящее изобретение предусматривает способ лечения

заболевания у субъекта, включающий введение субъекту выделенного моноклонального антитела, определенного в данном документе. Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую выделенное моноклональное антитело, определенное в данном документе. Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата. Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, для применения в лечении заболевания. Настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтический состав, описанный где-либо в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтический состав, описанный где-либо в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе. Также в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является человек в возрасте до 2 лет. В одном варианте осуществления субъектом является недоношенный ребенок в возрасте до 6 недель.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание нижних дыхательных путей.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой инфекцию, вызванную RSV.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана нуклеотидная последовательность тяжелой цепи MEDI8897 и трансляция.

На фиг. 2 показана нуклеотидная последовательность легкой цепи MEDI8897 и трансляция.

На фиг. 3 показана стабильность состава на основе MEDI8897 в течение периода времени 3 месяца при 5, 25 и 40°C.

Подробное описание изобретения

Вследствие того факта, что ряд моноклональных антител обладает рI, близкой к физиологическому рН, т.е. рН, обычно требуемому для введения человеку, возникают трудности при составлении этих моноклональных антител. В отношении таких моноклональных антител настоящее изобретение впервые обеспечивает мотивацию для составления этих "сложных" антител в качестве фармацевтических препаратов. До настоящего изобретения такие антитела могли быть исключены из рассмотрения в качестве кандидатов на лекарственные средства из-за отсутствия подходящей стратегии составления для составления в коммерчески применимой концентрации и в пределах коммерчески применимого диапазона рН.

Настоящее изобретение предусматривает новый состав на основе моноклонального антитела. Соответственно состав характеризуется рН, которое находится в пределах 1,0 единицы рН ниже изоэлектрической точки моноклонального антитела.

Настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

(i) моноклональное антитело к RSV; и

(ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль),

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации от 50 до 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает состав, содержащий

(i) моноклональное антитело к RSV; и

(ii) ионное вспомогательное вещество (например, соль),

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется рН, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5, и

где скорость агрегации моноклонального антитела в составе снижена по сравнению со скоростью агрегации того же антитела в том же составе, но без ионного вспомогательного вещества.

Скорость агрегации может быть измерена в соответствии со стандартными методиками, описанными в данном документе. Неожиданно было продемонстрировано, что составы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются хорошей стабильностью и характеризуются уменьшенной самоагрегацией, например, проявляют $\leq 2,0\%$ агрегации в случае хранения при комнатной температуре в течение 3 месяцев. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает применение ионного вспомогательного вещества в составе на основе антитела с целью повышения стабильности антитела в составе. На-

стоящее изобретение дополнительно предусматривает применение ионного вспомогательного вещества в составе на основе антитела с целью уменьшения самоагрегации антитела в составе.

Антитело.

Составы по настоящему изобретению, в частности, применимы для антител к RSV с низкой или нейтральной pI, например, находящейся в диапазоне от приблизительно pH 5,5 до приблизительно pH 7,5, от приблизительно pH 6,0 до приблизительно pH 7,5, от приблизительно pH 6,3 до приблизительно pH 7,5 или от приблизительно pH 6,4 до приблизительно pH 7,5. pI антитела может быть измерена в соответствии со стандартными методиками, например с помощью капиллярного изоэлектрического фокусирования (cIEF). Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- (i) моноклональное антитело с низкой или нейтральной pI; и
- (ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно предусматривает состав, содержащий

- (i) моноклональное антитело с низкой или нейтральной pI; и
- (ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше, ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5, и

где скорость агрегации моноклонального антитела в составе снижена по сравнению со скоростью агрегации того же антитела в том же составе, но без ионного вспомогательного вещества.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне pH от 6,4 до 7,5.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело IgG1 или IgG4. Наиболее предпочтительно моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело IgG1. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает состав, содержащий

- (i) моноклональное антитело IgG1 к RSV с низкой или нейтральной pI; и
- (ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно предусматривает состав, содержащий

- (i) моноклональное антитело IgG1 с низкой или нейтральной pI; и
- (ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5,

где скорость агрегации моноклонального антитела в составе снижена по сравнению со скоростью агрегации того же антитела в том же составе, но без ионного вспомогательного вещества.

В частности, настоящее изобретение относится к составам, содержащим антитело MEDI-8897 или его варианты. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит последовательность CDR1 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR1 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR2 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 варибельной области тяжелой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR3 варибельной области тяжелой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR1 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR1 варибельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR2 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность, которая на по меньшей мере 70% идентична последовательности CDR2 варибельной области легкой цепи MEDI 8897, и последовательность CDR3 варибельной области легкой цепи, предусматривающую последовательность,

сочетании с 70% идентичностью с последовательностями каркасной области MEDI 8897.

В другом варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 в сочетании с 80% идентичностью с последовательностями каркасной области MEDI 8897.

В другом варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 в сочетании с 90% идентичностью с последовательностями каркасной области MEDI 8897.

В другом варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 в сочетании с 95% идентичностью с последовательностями каркасной области MEDI 8897.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 1.

Таблица 1

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
28	P
30	R
31	N
37	L
61	A
81	I
82	H
84	I
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 2.

Таблица 2

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
28	P
30	R
31	N
61	A
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 3.

Таблица 3

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
28	P
30	R
31	N
45	L
61	A
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 4.

Таблица 4

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
19	K
23	K
28	T
29	F
30	S
31	N
45	L
61	A
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 5.

Таблица 5

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
28	P
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 6.

Таблица 6

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
28	P
106	T
109	R

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 7.

Таблица 7

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
19	K
23	K
77	S
82	H
98	R
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 8.

Таблица 8

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
19	K
23	K
82	H
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 со-

вместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 9.

Таблица 9

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
19	K
23	K
77	S
106	T

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит 6 CDR MEDI 8897 совместно с изменениями в области тяжелой цепи MEDI 8897, выбранными из тех, которые показаны ниже в табл. 10.

Таблица 10

Положение относительно SEQ ID NO: 2	Аминокислота
19	K
23	K
77	S
82	H
106	T

В другом варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит последовательности VH и VL MEDI 8897.

Предпочтительно антитело представляет собой антитело IgG1.

Предпочтительно моноклональное антитело к RSV, определенное где-либо в данном документе, содержит последовательность CDR3 вариательной области тяжелой цепи ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO: 8).

В одном варианте осуществления моноклонального антитела к RSV, определенного где-либо в данном документе, CDR3 тяжелой цепи не содержит последовательность ETALVVSTTYLPHYFDN. Предпочтительно любой вариант последовательностей CDR3 вариательной области тяжелой цепи (т.е. варианты SEQ ID NO: 8) в моноклональном антителе к RSV, определенном где-либо в данном документе содержит E в положении, отмеченном *: ETALVVS*TYLPHYFDN. Предпочтительно любой вариант последовательностей CDR3 вариательной области тяжелой цепи (т.е. варианты SEQ ID NO: 8) в моноклональном антителе к RSV, определенном где-либо в данном документе, не содержит T в положении, отмеченном *: ETALVVS*TYLPHYFDN.

В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит модифицированную Fc-область, где одна или несколько аминокислот были вставлены, удалены или заменены так, чтобы увеличить время полужизни антитела. В одном варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит три аминокислотных замены (M252Y/S254T/T256E; называемыеYTE) в CH2-области Fc-домена.

В другом варианте осуществления моноклональное антитело к RSV содержит полноразмерные последовательности тяжелой и легкой цепей MEDI 8897. Антитела к RSV предусматривают функциональные части антител, например антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, варианты или производные. Антитела к RSV дополнительно включают без ограничения поликлональные, моноклональные, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, биспецифические антитела, эпитоп-связывающие фрагменты, например Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, Fv, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, Fv, соединенные дисульфидными мостиками (sdFv), фрагменты, содержащие либо VL-, либо VH-домен, фрагменты, получаемые из экспрессионной библиотеки Fab. Молекулы scFv известны из уровня техники и описаны, например, в патенте США № 5892019. Молекулы иммуноглобулинов или антител, охватываемые настоящим изобретением, могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

Концентрация антитела.

Соответственно моноклональное антитело присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 300 мг/мл, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл или приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 75 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 105 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 115 мг/мл, приблизительно

120 мг/мл, приблизительно 125 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 135 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 145 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 155 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 165 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 185 мг/мл, приблизительно 190 мг/мл, приблизительно 195 мг/мл или приблизительно 200 мг/мл, включая значения и диапазоны в пределах этих диапазонов.

Соответственно моноклональное антитело присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл. Соответственно моноклональное антитело присутствует в описанных в данном документе составах в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл.

pH.

Соответственно описанные в данном документе составы характеризуются pH, находящимся в диапазоне от приблизительно pH 5,5 до приблизительно pH 6,5, с целью обеспечения почти оптимальной или оптимальной химической стабильности (гидролиз, дезамидирование, изомеризация). В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы характеризуются pH, находящимся в диапазоне от приблизительно pH 5,7 до приблизительно pH 6,3. В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы характеризуются pH, находящимся в диапазоне от приблизительно pH 5,7 до приблизительно pH 6,1. Предпочтительные составы характеризуются pH, составляющим приблизительно 5,8. Другие предпочтительные составы характеризуются pH, составляющим приблизительно 6,0.

Соответственно описанные в данном документе составы характеризуются pH, находящимся в диапазоне от приблизительно pH 5,5 до приблизительно pH 6,0, от приблизительно pH 5,7 до приблизительно pH 6,0 или составляющим приблизительно pH 5,5, приблизительно pH 5,6, приблизительно pH 5,7, приблизительно pH 5,8, приблизительно pH 5,9, приблизительно pH 6,0, приблизительно pH 6,1, приблизительно pH 6,2, приблизительно pH 6,3, приблизительно pH 6,4 или приблизительно pH 6,5. В вариантах осуществления pH предусмотренных в данном документе составов составляет от 5,7 до 6,0, более предпочтительно составы характеризуются pH, составляющим приблизительно 5,8.

Значение pH состава, близкое к приблизительно pH 7,4, также может быть необходимым для переносимости в месте инъекции.

Ионное вспомогательное вещество.

Типичные ионные вспомогательные вещества для применения в составах включают соли и заряженные аминокислоты. Ионное вспомогательное вещество могло бы содержать комбинацию из соль и заряженной аминокислоты.

Типичные заряженные аминокислоты включают аргинин и лизин.

Типичные соли включают соли заряженных аминокислот, например сукцинатные, ацетатные и сульфатные соли аргинина и лизина.

Кроме того, типичными солями являются те, что описаны в данном документе, включая без ограничения хлорид натрия, а также другие соли с натрием, калием, кальцием, магнием и т.п., такие как хлориды, карбонаты, сульфаты, ацетаты, глюконаты, лактаты, малаты и другие вспомогательные средства и т.п., которые являются обычными в области парентерального введения. Соответственно соль выбрана из хлорида натрия (NaCl), лизина гидрохлорида и аргинина гидрохлорида. В одном варианте осуществления соль представляет собой NaCl. В другом варианте осуществления соль представляет собой аргинина гидрохлорид.

Концентрация ионного вспомогательного вещества, соответственно соли, в описанных в данном документе фармацевтических составах, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 50 mM до приблизительно 300 mM, более предпочтительно от приблизительно 50 mM до приблизительно 200 mM, от приблизительно 50 mM до приблизительно 150 mM, от приблизительно 50 mM до приблизительно 100 mM, от приблизительно 60 mM до приблизительно 80 mM или составляет приблизительно 50 mM, приблизительно 55 mM, приблизительно 60 mM, приблизительно 65 mM, приблизительно 70 mM, приблизительно 75 mM, приблизительно 80 mM, приблизительно 85 mM, приблизительно 90 mM, приблизительно 95 mM или приблизительно 100 mM, включая любые диапазоны или значения в пределах этих диапазонов. В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 mM до приблизительно 125 mM.

В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 mM до приблизительно 100 mM.

В одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 75 mM до приблизительно 100 mM.

В подходящих вариантах осуществления соль представляет собой NaCl, например, в концентрации, составляющей от приблизительно 50 mM до приблизительно 100 mM, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 70 mM.

В подходящих вариантах осуществления соль представляет собой аргинина гидрохлорид, например, в концентрации, составляющей от приблизительно 50 mM до приблизительно 100 mM, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 80 mM.

Буферы.

Описанные в данном документе составы соответственно содержат один или несколько буферов. Применяемый в данном документе "буфер" относится к вспомогательному веществу для поддержания pH состава. Типичные буферы для применения в предусмотренных в данном документе составах включают без ограничения гистидин, гистидина гидрохлорид (гистидина HCl), натрия сукцинат, натрия ацетат, смесь натрия ацетат/уксусная кислота, натрия фосфат, цитрат, фосфат, сукцинат, глицин и ацетат. В одном варианте осуществления буфер для применения в описанных в данном документе составах представляет собой смесь натрия ацетат/уксусная кислота. В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой буфер, содержащий гистидин. В одном варианте осуществления один или несколько буферов выбраны из буфера, содержащего гистидина сукцинат, гистидина ацетат, гистидина цитрат, гистидина хлорид или гистидина сульфат. В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой гистидин, гистидина гидрохлорид или их комбинацию (гистидин/гистидина гидрохлорид). В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат.

Концентрация буфера, соответственно смеси натрия ацетат/уксусная кислота, в описанных в данном документе фармацевтических составах, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 10 mM до приблизительно 100 mM, более предпочтительно от приблизительно 15 mM до приблизительно 80 mM, от приблизительно 25 mM до приблизительно 75 mM, от приблизительно 30 mM до приблизительно 60 mM, от приблизительно 40 mM до приблизительно 60 mM, от приблизительно 40 mM до приблизительно 50 mM или составляет приблизительно 15 mM, приблизительно 20 mM, приблизительно 25 mM, приблизительно 30 mM, приблизительно 35 mM, приблизительно 40 mM, приблизительно 45 mM, приблизительно 50 mM, приблизительно 55 mM, приблизительно 60 mM, приблизительно 65 mM, приблизительно 70 mM или приблизительно 75 mM, включая любые диапазоны или значения в пределах этих диапазонов.

В одном варианте осуществления один или несколько буферов представляют собой L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат, например, в концентрации, составляющей от приблизительно 10 mM до приблизительно 50 mM, соответственно в концентрации, составляющей приблизительно 30 mM.

Значение pH буфера предпочтительно находится в диапазоне pH от 5,5 до 6,0.

Будет понятно, что буфер сам по себе может быть ионным вспомогательным веществом. Таким образом, в одном варианте осуществления буфер представляет собой ионное вспомогательное вещество. В данном варианте осуществления концентрация буфера должна быть выше 50 mM, т.е. в соответствии с концентрацией ионного вспомогательного вещества, раскрытого в данном документе. Предпочтительные концентрации для буфера в данном варианте осуществления являются такими, как рассмотрены где-либо в данном документе по отношению к ионному вспомогательному веществу.

Другими словами, в одном варианте осуществления ионное вспомогательное вещество также выполняет функцию буфера в составе. В данном варианте осуществления дополнительный буфер может присутствовать или не присутствовать.

Сахара и поверхностно-активные вещества.

Описанные в данном документе составы соответственно содержат сахар, например без ограничения трегалозу, лактозу, маннит, мелибиозу, мелезитозу, рафинозу, манотриозу, стахиозу и сахарозу. В других вариантах осуществления полиол, такой как трехатомные или высокомолекулярные сахарные спирты, например глицерин, декстран, эритрит, глицерин, арабит, ксилит, сорбит и маннит. Примеры восстанавливающих сахаров включают без ограничения глюкозу, мальтозу, мальтулозу, изомальтулозу и лактулозу. Примеры невосстанавливающих сахаров включают без ограничения трегалозу, невосстанавливающие гликозиды полигидроксисоединений, выбранные из сахарных спиртов и других полиспиртов с прямой цепью. Примеры сахарных спиртов включают без ограничения моногликозиды, соединения, полученные восстановлением дисахаридов, таких как лактоза, мальтоза, лактулоза и мальтулоза. Гликозидная боковая группа может являться либо глюкозидной, либо галактозидной. Дополнительные примеры сахарных спиртов включают без ограничения глюцит, мальтит, лактит и изомальтулозу. В одном варианте осуществления сахар выбран из группы, состоящей из трегалозы, лактозы, маннита, рафинозы и сахарозы. В конкретных вариантах осуществления в описанных в данном документе составах трегалозу применяют в качестве сахара. В конкретных вариантах осуществления в описанных в данном документе составах сахарозу применяют в качестве сахара.

Соответственно количество сахара, например трегалозы, в описанном в данном документе составе составляет от приблизительно 1% (вес/объем) до приблизительно 10% (вес/объем). Если не указано иное, то процентная доля компонента (%), используемая в данном документе, указывает % на вес/объем (вес/объем). В типичных вариантах осуществления количество сахара в описанном в данном документе фармацевтическом составе составляет от приблизительно 1% (вес/объем) до приблизительно 8% (вес/объем) или от приблизительно 2% (вес/объем) до приблизительно 6% (вес/объем), от приблизительно 2% (вес/объем) до приблизительно 5% (вес/объем), от приблизительно 3% (вес/объем) до приблизительно 5% (вес/объем) или приблизительно 1% (вес/объем), приблизительно 2% (вес/объем), приблизительно 3% (вес/объем), приблизительно 4% (вес/объем), приблизительно 5% (вес/объем), приблизительно

6% (вес/объем), приблизительно 7% (вес/объем), приблизительно 8% (вес/объем), приблизительно 9% (вес/объем) или приблизительно 10% (вес/объем), включая любые значения и диапазоны в пределах этих диапазонов.

Описанные в данном документе составы соответственно содержат поверхностно-активное вещество.

Термин "поверхностно-активное вещество", используемый в данном документе, относится к органическим веществам, характеризующимся амфипатическими структурами; а именно, они состоят из групп противоположных тенденций растворимости, обычно маслорастворимой углеводородной цепи и водорастворимой ионной группы. В зависимости от заряда поверхностно-активного компонента поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы на анионные, катионные и неионные поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества часто применяются в качестве смачивающих, эмульгирующих, солюбилизирующих и диспергирующих средств для различных фармацевтических составов и препаратов биологических материалов. В описанных в данном документе фармацевтических составах могут применяться фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбаты 20, 40, 60 или 80); полиоксамеры (например, полоксамер 188); тритон; натрия октилгликозид; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил-, миристил- или цетилбетаин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил-или изостеарамидопропилбетаин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилдиметиламин; натрийметилкокоил- или динатрийметилолеилтаурат; а также серии MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., Патерсон, Нью-Джерси), полиэтиленгликоль, полипропилгликоль и сополимеры этилена и пропиленгликоля (например, плуроники, PF68 и т.п.). Соответственно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, включая, например, полисорбат-20, полисорбат-40, полисорбат-60 и полисорбат-80. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат-80.

Соответственно описанные в данном документе составы содержат поверхностно-активное вещество (соответственно полисорбат-80) в количестве, составляющем от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,5% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 0,002% до приблизительно 0,1% поверхностно-активного вещества, например от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,2%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,1%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,07%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 0,06%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 0,06% или приблизительно 0,02%, приблизительно 0,025%, приблизительно 0,03%, приблизительно 0,035%, приблизительно 0,04%, приблизительно 0,045%, приблизительно 0,05%, приблизительно 0,055%, приблизительно 0,060%, приблизительно 0,065%, приблизительно 0,07%, приблизительно 0,075%, приблизительно 0,08%, приблизительно 0,085%, приблизительно 0,09%, приблизительно 0,095% или приблизительно 0,1% поверхностно-активного вещества, включая любые диапазоны или значения в пределах этих диапазонов.

Описанные в данном документе составы соответственно содержат поверхностно-активное вещество и сахар. Описанные в данном документе составы соответственно содержат поверхностно-активное вещество и один или несколько буферов. Описанные в данном документе составы соответственно содержат сахар и один или несколько буферов. Описанные в данном документе составы соответственно содержат поверхностно-активное вещество, сахар и один или несколько буферов.

Описанные в данном документе составы также могут включать одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, в том числе, например, одно или несколько из сахаров, солей, аминокислот, полиолов, хелатообразующих средств, эмульгаторов и/или консервантов.

Фармацевтическое применение.

Составы по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические составы. Соответственно описанные в данном документе фармацевтические составы являются "фармацевтически приемлемыми" и, таким образом, будут соответствовать необходимым утвержденным требованиям, требуемым Регулирующим органом Федерального правительства или правительства штата или перечисленным в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее с тем, чтобы подлежать применению у животных, а более конкретно у людей.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтический состав, описанный где-либо в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата. Настоящее изобретение предусматривает фармацевтический состав, описанный где-либо в данном документе, для применения в лечении заболевания. Настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе. Также в данном документе предусмотрены способы лечения субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе.

Используемый в данном документе термин "субъект" включает любое животное, представляющее собой человека, или отличное от человека животное. Термин "отличное от человека животное" включает всех позвоночных, например без ограничения млекопитающих и отличных от млекопитающих, таких

как нечеловекообразные приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, цыплята, земноводные, рептилии и т.д. В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе. Также в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, описанного где-либо в данном документе.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является человек в возрасте до 2 лет. В одном варианте осуществления субъектом является недоношенный ребенок в возрасте до 6 недель.

В вариантах осуществления состав вводят субъекту подкожно или с помощью инъекции.

Соответственно составы представляют собой жидкий состав или замороженный состав.

Также в данном документе предусмотрены способы получения фармацевтической композиции, включающие получение фармацевтического состава, описанного в данном документе, и подходящей загрузки фармацевтического состава в шприц с образованием предварительно заполненного шприца.

Соответственно описанные в данном документе фармацевтические составы получены в стерильной воде или ресуспендированы в стерильной воде для инъекций в требуемом объеме.

В типичных вариантах осуществления фармацевтические составы имеют объем, составляющий от приблизительно 0,1 мл до приблизительно 20,0 мл, более предпочтительно от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 15,0 мл, от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 12,0 мл, от приблизительно 1,0 мл до приблизительно 10,0 мл, от приблизительно 1,0 мл до приблизительно 5,0 мл, от приблизительно 1,0 мл до приблизительно 2,0 мл или приблизительно 0,5 мл, приблизительно 0,6 мл, приблизительно 0,7 мл, приблизительно 0,8 мл, приблизительно 0,9 мл, приблизительно 1,0 мл, приблизительно 1,1 мл, приблизительно 1,2 мл, приблизительно 1,3 мл, приблизительно 1,4 мл, приблизительно 1,5 мл, приблизительно 1,6 мл, приблизительно 1,7 мл, приблизительно 1,8 мл, приблизительно 1,9 мл, приблизительно 2,0 мл, приблизительно 2,1 мл, приблизительно 2,2 мл, приблизительно 2,3 мл, приблизительно 2,4 мл, приблизительно 2,5 мл, приблизительно 2,6 мл, приблизительно 2,7 мл, приблизительно 2,8 мл, приблизительно 2,9 мл или приблизительно 3,0 мл, включая значения и диапазоны в пределах этих диапазонов.

Хотя в подходящих вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы представляют собой жидкие составы, т.е. фармацевтические составы, полученные в стерильной воде или воде для инъекций (WFI), фармацевтические составы также могут являться замороженными составами или ранее лиофилизированными составами.

Настоящее изобретение также относится к лиофилизированной массе, которую можно растворять с использованием только стерильной воды с получением состава в соответствии с настоящим изобретением, описанным в данном документе. Будет понятно, что соотношение антител: ионное вспомогательное вещество в лиофилизированной массе будет таким же, как и в составе после растворения. В одном варианте осуществления соотношение антител:ионное вспомогательное вещество находится в диапазоне от 450:1 до 40:1. В случае если состав был лиофилизирован, представленные в данном документе концентрации для состава представляют собой концентрации после растворения, а следовательно представляют собой концентрации в так называемом "лекарственном продукте". В качестве примера, если применяется стратегия половинного растворения (в случае если половина объема воды, удаленной во время лиофилизации, возвращается во время растворения), то затем после растворения концентрация антитела будет в два раза больше, чем до лиофилизации, т.е. чем она была в так называемой композиции с "лекарственным веществом" до лиофилизации. Следовательно, будет понятно, что настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию, которая может быть лиофилизирована с образованием лиофилизированной массы, где лиофилизированная масса может быть растворена с использованием только стерильной воды с получением состава в соответствии с настоящим изобретением, описанным в данном документе. Подходящие стратегии растворения будут известны специалистам в данной области. В вариантах осуществления желательно получить замороженные составы путем получения жидкого фармацевтического состава, который описан в данном документе, и замораживания состава в соответствующих условиях. Например, замороженные составы могут быть получены путем замораживания жидких составов до температуры менее 0°C, более предпочтительно до приблизительно -20°C, приблизительно -40°C, приблизительно -60°C или соответственно до приблизительно -80°C. Фармацевтические составы также соответственно получают в виде жидких составов и хранят при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C или приблизительно 2°C, приблизительно 3°C, приблизительно 4°C, приблизительно 5°C, приблизительно 6°C, приблизительно 7°C или приблизительно 8°C.

Подходящие протоколы и способы получения лиофилизированных фармацевтических составов из жидких и/или замороженных составов известны из уровня техники.

Стабильность составов.

В типичных вариантах осуществления описанные в данном документе составы являются стабильными в течение длительных периодов хранения при комнатной температуре или в диапазоне температур

от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C, предпочтительно при приблизительно 5°C. Как используется в данном документе, комнатная температура обычно находится в диапазоне от приблизительно 22°C до приблизительно 25°C. Подходящие фармацевтические составы стабильны после хранения при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C (например, при 5°C) в течение по меньшей мере шести (6) месяцев. Используемый в данном документе термин "стабильный" в течение периода хранения (или "стабильность") используется для указания того, что составы противостоят агрегации, разрушению, образованию полуантител и/или фрагментации. Стабильность моноклональных антител можно оценить по степени агрегации, разрушения, образования полуантител или фрагментации, что измеряется с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC), статического светорассеяния (SLS), инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), кругового дихроизма (CD), методик разворачивания с использованием мочевины, флуоресценции собственного триптофана, дифференциальной сканирующей калориметрии и/или методик связывания ANS по сравнению с эталоном.

Общая стабильность фармацевтического состава, содержащего моноклональные антитела, можно оценить с помощью различных иммунологических анализов, включающих, например, ELISA и радиоиммуноанализ с использованием выделенных молекул антигенов.

Используемая в данном документе фраза "уровни агрегации от низкого до не выявляемого" относится к фармацевтическим составам, содержащим не более чем приблизительно 5%, не более чем приблизительно 4%, не более чем приблизительно 3%, не более чем приблизительно 2%, не более чем приблизительно 1% или не более чем приблизительно 0,5% агрегатов по весу белка, что измеряют с помощью методик высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC) или статического светорассеяния (SLS). Соответственно фармацевтические составы проявляют $\leq 5,0\%$ агрегации, более предпочтительно $\leq 4,0\%$ агрегации, $\leq 3,0\%$ агрегации, $\leq 2,0\%$ агрегации, $\leq 1,0\%$ агрегации или 0,5% агрегации. Соответственно жидкие фармацевтические составы и/или замороженные фармацевтические составы проявляют $\leq 5,0\%$ агрегации, более предпочтительно $\leq 4,0\%$ агрегации, $\leq 3,0\%$ агрегации, $\leq 2,0\%$ агрегации, $\leq 1,0\%$ агрегации или 0,5% агрегации.

Используемый в данном документе термин "уровни фрагментации от низкого до не выявляемого" относится к фармацевтическим составам, содержащим равное или более приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 98% или приблизительно 99% количество от общего количества моноклонального антитела, например, в одном пике, что определяют с помощью HPSEC или электрофореза в восстанавливающем капиллярном геле (rCGE), представляющего собой неразрушенное моноклональное антитело или его неразрушенный фрагмент, и не содержащим других отдельных пиков, предусматривающих более чем приблизительно 5%, более чем приблизительно 4%, более чем приблизительно 3%, более чем приблизительно 2%, более чем приблизительно 1% или более чем приблизительно 0,5% от общего содержания моноклонального антитела. Фрагментация может быть измерена соответственно в моноклональных антителах IgG4.

Не желая быть связанными теорией, полагают, что снижение самоагрегации происходит вследствие улучшенной коллоидной стабильности, о чем свидетельствует повышенное значение кДа.

В типичных вариантах осуществления описанные в данном документе составы характеризуются пониженной опалесценцией и уменьшенным разделением фаз при определении с помощью визуального наблюдения, светорассеяния, нефелометрии и турбидиметрических способов.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества вариантов осуществления, а также структура и осуществление различных вариантов осуществления подробно описаны ниже со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

Примеры

Пример. Состав на основе IgG1.

MEDI8897 представляет собой моноклональное антитело IgG1к-YTE человека, направленное против белка RSV-F. Три аминокислотных замены (M252Y/S254T/T256E; называемые YTE) в CH2-области Fc-домена вводили для увеличения периода полужизни MEDI8897 в сыворотке крови. Информация о последовательности для MEDI8897 представлена на фиг. 1 и 2. pI MEDI8897 измеряли с помощью cIEF, и она составляла 6,4-6,7 с главным пиком при 6,4. pI перекрывается с диапазоном буферов состава (5,5-6,5), что предполагает возможные трудности с изготовлением, составлением и стабильностью при хранении.

Термическую стабильность MEDI8897 измеряли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. Обнаружили, что значение Tm1 составило 61°C, тогда как Tm2 составило 82°C. Значение Tm1 61°C соответствует критериям CDTP Tm1 > 50°C.

Обзор стабильности.

После получения MEDI8897 в стандартном проявочном буфере (25 mM гистидин, 7% сахарозы, pH 6,0) наблюдали разделение фаз при 2-8°C. Слой супернатанта имел концентрацию белка 75 мг/мл, тогда как нижний слой имел -125 мг/мл. После уравнивания при 25°C две различных фазы исчезли и наблюдали только одну фазу. Полагают, что разделение фаз при 2-8°C происходило из-за pI MEDI8897,

которая близка к рН состава, составляющему 6,0. Было начато исследовательское изучение с целью поиска более подходящего состава буфера для оценки стабильности MEDI8897, направленного на состояние, которое поддерживало растворимость и предотвращало разделение фаз MEDI8897 при 100 мг/мл.

Составление в стандартном проявочном буфере (25 мМ гистидин, 7% сахарозы) при рН<5,9 или >6,7 с уменьшением разделения фаз. Добавление 75 мМ NaCl в проявочный буфер рН от 5,0 до 6,7 также уменьшало разделение фаз. Наконец, ацетатный и фосфатный буферы при значениях рН в сторону от рI также уменьшали разделение фаз. На основании этих скрининговых исследований и предыдущих сведений о mAb с рI в пространстве состава, для оценки был выбран альтернативный проявочный буфер (25 мМ His/HisHCl, 75 мМ NaCl, 4% сахарозы, 0,02% PS80, рН 6,0).

Исследования с определением кДа.

Для первого скрининга в отношении кДа все образцы оценивали в основном буфере, 25 мМ гистидина, рН 5,5, с 2-10 мг/мл при 25°C. Этот буфер был выбран вместо рН 6,0 потому, что MEDI8897 более растворим при рН 5,5, облегчая измерения DLS, которые чувствительны к нерастворимым частицам. Ионные вспомогательные вещества, включая аргинин-HCl, лизин-HCl и NaCl, оценивали при концентрациях 10, 25, 50, 75 и 100 мМ. Кроме того, пролин, аланин, Na₂SO₄ и гистидин оценивали только при концентрации 100 мМ. Наконец, 2, 4 и 6% сахарозы оценивали, чтобы определить, влияет ли сахароза на белок-белковые взаимодействия. Все условия сравнивали с буферным контролем (25 мМ гистидина, рН 5,5).

Контрольные образцы продемонстрировали отчетливые белок-белковые взаимодействия, причем гидродинамический радиус увеличивался с 6,2 до 7,8 нм при 2-10 мг/мл. Аргинин-HCl, лизин-HCl и NaCl продемонстрировали снижение белок-белковых взаимодействий, начиная с концентраций 25 мМ, о чем свидетельствует отсутствие увеличения гидродинамического размера в диапазоне концентраций 2-10 мг/мл. Каких-либо дополнительных эффектов между 25 и 100 мМ не наблюдалось. При концентрации 100 мМ пролин и аланин продемонстрировали PPI, сходный с контролем, тогда как Na₂SO₄ и гистидин уменьшали PPI. Наконец, концентрация сахарозы не продемонстрировала какого-либо влияния на PPI. Эти данные показывают, что заряженные вспомогательные вещества (Arg-HCl, Lys-HCl, гистидин и Na₂SO₄) смягчают белок-белковые взаимодействия, в то время как нейтральные вспомогательные вещества (сахароза, пролин, аланин) не уменьшают PPI. Следовательно, добавление ионных вспомогательных веществ при рН 5,5 понижало разделение фаз при 100 мг/мл.

Оценка стабильности при 40°C.

На основании скрининга в отношении кДа, несколько условий были выбраны для оценки стабильности при 40°C. В табл. 11 приведены условия состава и скорости разрушения в течение 1 месяца, наблюдаемые при 40°C.

Таблица 11

Показатели стабильности при 40°C, скрининговое исследование 1 состава - скрининг вспомогательного вещества

Номер	Вспомогательное вещество	Конц. (мМ)	% мон./мес.	% агт./мес.	% фраг./мес.
1	NaCl	25	-5,9	4,2	1,8
2	NaCl	75	-6,1	4,1	1,9
3	NaCl	95	-5,4	3,5	1,9
4	NaCl	120	-5,4	3,5	1,9
5	Arg-HCl	25	-5,4	3,5	1,8
6	Arg-HCl	75	-4,8	2,8	2,0
7	Arg-HCl	95	-4,5	2,6	1,9
8	Arg-HCl	120	-4,8	2,8	2,0
9	Lys-HCl	25	-5,7	3,9	1,9
10	Lys-HCl	75	-5,0	2,7	2,3
11	Lys-HCl	95	-5,1	3,1	2,0
12	Lys-HCl	120	-4,9	2,9	2,0

Основным буфером для этого исследования являлся 25 мМ гистидин, рН 6,0.

Данное исследование иллюстрирует, что аргинин и лизин являются более стабилизирующими, чем NaCl. Кроме того, 75 мМ и выше, по-видимому, стабилизируются против агрегации. Основываясь на

этом исследовании, аргинин был выбран в качестве наиболее стабилизирующего, содействующего лиофилизации вспомогательного вещества и был перенесен в следующую серию исследований.

Стабильность лекарственного продукта на заключительном цикле лиофилизация/типичный материал.

Стабильность оценивали в научных исследованиях о составах, чтобы дополнить исследования стабильности, обеспечивающие IND, поскольку это был первый типичный материал, завершивший стадию лиофилизации. Три месяца собирали данные для состава после растворения 100 мг/мл в 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида моногидрате, 80 мМ L-аргинина гидрохлорида, 120 мМ сахарозы, 0,04% (вес/объем) полисорбата 80, pH 6,0. Результаты показаны на фиг. 3. Хранение при 2-8°C продемонстрировало практически отсутствие каких-либо изменений в течение 3-месячного периода, что подтверждает пригодность состава и цикла лиофилизации для клинического применения. Таким образом, эти данные демонстрируют то, что состав обеспечивает подходящую стабильность и растворимость и подходит в качестве состава для цикла 1.

Таблица 12

Краткое изложение данных о
стабильности лекарственного продукта за 3 месяца

Температура	НІАС (≥ 10 мкм)	НІАС (≥ 25 мкм)	Биологический анализ	Время раств.	VI	KF
2-8°C	216	108	97%	2 мин.	< STD1	1,3%
25°C	522	90	97%	3 мин.	< STD1	1,4%
40°C	126	0	90%	3 мин.	< STD2	1,7%

Все документы, патенты, статьи в научных журналах и другие материалы, упомянутые в данной заявке, включены в данный документ посредством ссылки.

Хотя настоящее изобретение было в полной мере описано вместе с несколькими вариантами его осуществления со ссылкой на прилагающиеся графические материалы, следует понимать, что различные изменения и модификации могут быть очевидны для специалистов в данной области. Такие изменения и модификации следует понимать как включенные в объем настоящего изобретения, который определяется прилагающейся формулой изобретения, если только они не отклоняются от него.

Настоящее изобретение может быть дополнительно определено с помощью ссылки на следующие пронумерованные пункты.

Пункт 1. Состав, содержащий

i) моноклональное антитело к RSV; и

ii) ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, до приблизительно 175 мг/мл, до приблизительно 165 мг/мл, до приблизительно 150 мг/л или до приблизительно 125 мг/мл), ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ, и состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

Пункт 2. Состав в соответствии с п.1, где моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в диапазоне pH от 6,4 до 7,5.

Пункт 3. Состав в соответствии с п.1 или 2, где моноклональное антитело характеризуется pI, находящейся в пределах приблизительно pH 6,4.

Пункт 4. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело IgG1.

Пункт 5. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело содержит

последовательности CDR легкой цепи:

CDR-L1 с SEQ ID NO: 3,

CDR-L2 с SEQ ID NO: 4,

CDR-L3 с SEQ ID NO: 5; и

последовательности CDR тяжелой цепи:

CDR-H1 с SEQ ID NO: 6,

CDR-H2 с SEQ ID NO: 7,

CDR-H3 с SEQ ID NO: 8.

Пункт 6. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело содержит последовательность вариативной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и последовательность вариативной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10.

Пункт 7. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело содержит последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2.

Пункт 8. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело присутствует в составе в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл.

Пункт 9. Состав в соответствии с п.8, где моноклональное антитело присутствует в составе в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл.

Пункт 10. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где состав характеризуется рН, находящимся в диапазоне от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1.

Пункт 11. Состав в соответствии с пунктом 10, где состав характеризуется рН, составляющим приблизительно 6,0.

Пункт 12. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где ионное вспомогательное вещество представляет собой соль.

Пункт 13. Состав в соответствии с п.12, где соль представляет собой аргинина гидрохлорид.

Пункт 14. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ.

Пункт 15. Состав в соответствии с п.14, где ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 80 мМ.

Пункт 16. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит сахар.

Пункт 17. Состав в соответствии с п.16, где сахар представляет собой сахарозу.

Пункт 18. Состав в соответствии с любым из пп.16, 17, где сахар присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ.

Пункт 19. Состав в соответствии с п.18, где сахар присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 120 мМ.

Пункт 20. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит один или несколько буферов.

Пункт 21. Состав в соответствии с п.20, где один или несколько буферов выбраны из гистидина, гистидина гидрохлорида и гистидина/гистидина гидрохлорида.

Пункт 22. Состав в соответствии с п.21, где один или несколько буферов представляют собой L-гистидин/L-гистидина гидрохлорида моногидрат.

Пункт 23. Состав в соответствии с любым из пп.20-22, где один или несколько буферов присутствуют в концентрации, составляющей от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ.

Пункт 24. Состав в соответствии с п.23, где один или несколько буферов присутствуют в концентрации, составляющей приблизительно 30 мМ.

Пункт 25. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

Пункт 26. Состав в соответствии с п.25, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

Пункт 27. Состав в соответствии с п.26, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат-80.

Пункт 28. Состав в соответствии с любым из пп.25-27, где поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,07% (вес/объем).

Пункт 29. Состав в соответствии с п.28, где поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации, составляющей приблизительно 0,02% (вес/объем).

Пункт 30. Состав в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, в том числе, например, одно или несколько из сахаров, солей, аминокислот, полиолов, хелатообразующих средств, эмульгаторов и/или консервантов.

Пункт 31. Состав в соответствии с любым из пп.1-29, который представляет собой фармацевтический состав.

Пункт 32. Фармацевтический состав в соответствии с п.30 для применения в качестве лекарственного препарата.

Пункт 33. Фармацевтический состав в соответствии с п.31 для применения в лечении заболевания.

Пункт 34. Способ лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтического состава в соответствии с п.31.

Пункт 35. Выделенное моноклональное антитело, содержащее последовательности CDR легкой цепи:

CDR-L1 с SEQ ID NO: 3,

CDR-L2 с SEQ ID NO: 4,

CDR-L3 с SEQ ID NO: 5; и

последовательности CDR тяжелой цепи:

CDR-H1 с SEQ ID NO: 6,
 CDR-H2 с SEQ ID NO: 7,
 CDR-H3 с SEQ ID NO: 8.

Пункт 36. Выделенное моноклональное антитело в соответствии с п.35, где моноклональное антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и последовательность вариабельной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10.

Пункт 37. Выделенное моноклональное антитело в соответствии с п.35 или 36, где моноклональное антитело содержит последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2.

Пункт 38. Выделенное моноклональное антитело в соответствии с любым из пп.35-37, где антитело представляет собой антитело IgG1.

Пункт 39. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело, которое определено в любом из пп.35-38.

Пункт 40. Выделенное моноклональное антитело в соответствии с любым из пп.35-38 или фармацевтическая композиция в соответствии с п.39 для применения в качестве лекарственного препарата.

Пункт 41. Выделенное моноклональное антитело в соответствии с любым из пп.35-38 или фармацевтическая композиция в соответствии с п.39 для применения в лечении заболевания.

Пункт 42. Способ лечения или предупреждения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту выделенного моноклонального антитела в соответствии с любым из пп.35-38 или фармацевтической композиции в соответствии с п.39.

Пункт 43. Лиофилизированная масса, которую можно растворять с использованием только стерильной воды с получением состава, который определен в любом из пп.1-31.

Пункт 44. Композиция, которую можно лиофилизировать с образованием лиофилизированной массы, где лиофилизированную массу можно растворять с использованием только стерильной воды с получением состава, который определен в любом из пп.1-31.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для предупреждения заболевания нижних дыхательных путей, вызванного респираторным синцитиальным вирусом (RSV), у субъекта, нуждающегося в этом, содержащий

- i) моноклональное антитело к RSV;
- ii) ионное вспомогательное вещество, содержащее аргинин или лизин; и
- iii) один или более буферов,

где моноклональное антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и последовательность вариабельной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10,

где моноклональное антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл или больше,

где ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 50 мМ до приблизительно 150 мМ,

где один или более из указанных буферов присутствует в концентрации от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ, и

где состав характеризуется pH, составляющим от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5.

2. Состав по п.1, где моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело IgG1.

3. Состав по любому из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело содержит последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2.

4. Состав по любому из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело присутствует в составе в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл, предпочтительно в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл.

5. Состав по любому из предыдущих пунктов, где состав характеризуется pH, находящимся в диапазоне от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,3, предпочтительно приблизительно 6,0.

6. Состав по любому из предыдущих пунктов, где ионное вспомогательное вещество содержит соль аргинина или соль лизина.

7. Состав по любому из предыдущих пунктов, где ионное вспомогательное вещество представляет собой аргинина гидрохлорид.

8. Состав по любому из предыдущих пунктов, где ионное вспомогательное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ, предпочтительно в концентрации, составляющей приблизительно 80 мМ.

9. Состав по любому из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит сахар, предпочтительно сахар представляет собой сахарозу.

10. Состав по п.9, где сахар присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, предпочтительно в концентрации, составляющей приблизительно 120 мМ.

11. Состав по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько буферов представляют собой гистидин, гистидина гидрохлорид или их комбинацию.

12. Состав по п.11, где один или несколько буферов представляют собой L-гистидин, L-гистидина гидрохлорид или их комбинацию.

13. Состав по любому из пп.11 или 12, где один или несколько буферов присутствуют в концентрации приблизительно 30 мМ.

14. Состав по любому из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, предпочтительно где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, такой как полисорбат-80.

15. Состав по п.14, где поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,07% (вес/объем), предпочтительно в концентрации, составляющей от приблизительно 0,02% (вес/объем) до приблизительно 0,04% (вес/объем).

16. Состав по п.15, где поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации, составляющей от приблизительно 0,02% (вес/объем) до приблизительно 0,04% (вес/объем).

17. Состав по любому из предыдущих пунктов, где моноклональное антитело содержит последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2 и состав имеет pH от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,3.

18. Состав для предупреждения заболевания нижних дыхательных путей, вызванного респираторным синцитиальным вирусом (RSV), у субъекта, нуждающегося в этом, содержащий моноклональное антитело к RSV; и ионное вспомогательное вещество,

где моноклональное антитело к RSV содержит последовательность вариабельной области легкой цепи с SEQ ID NO: 9 и последовательность вариабельной области тяжелой цепи с SEQ ID NO: 10,

где моноклональное тело присутствует в концентрации от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл,

где ионное вспомогательное вещество содержит аргинина гидрохлорид в концентрации от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ,

где состав дополнительно содержит

гистидин, гистидина гидрохлорид или их комбинацию в концентрации от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ;

сахарозу в концентрации от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ; и

полисорбат 80 в концентрации от приблизительно 0,02% (вес/объем) до приблизительно 0,07% (вес/объем), и

где состав имеет pH от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5.

19. Состав по п.18, где моноклональное антитело содержит последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2.

20. Состав для предупреждения заболевания нижних дыхательных путей, вызванного респираторным синцитиальным вирусом (RSV), у субъекта, нуждающегося в этом, содержащий

моноклональное антитело к RSV, содержащее последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 1 и последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 2, где моноклональное антитело присутствует в концентрации от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл и аргинина гидрохлорид - в концентрации приблизительно 80 мМ;

гистидин, гистидина гидрохлорид или их комбинацию в концентрации приблизительно 30 мМ;

сахарозу в концентрации приблизительно 120 мМ; и

полисорбат 80 в концентрации от приблизительно 0,02% (вес/объем) до приблизительно 0,04% (вес/объем), и

где состав имеет pH от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5.

21. Состав по любому из предыдущих пунктов, где состав дополнительно содержит одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, в том числе, например, одно или несколько из сахаров, солей, аминокислот, полиолов, хелатообразующих средств, эмульгаторов и/или консервантов.

22. Состав по любому из предыдущих пунктов, который является лиофилизированным.

23. Состав по любому из предыдущих пунктов, который представляет собой жидкость.

24. Состав по любому из предыдущих пунктов, который представляет собой фармацевтический состав.

25. Применение фармацевтического состава по п.24 для предупреждения заболевания нижних дыхательных путей, вызванного RSV.

НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ И ТРАНСЛЯЦИЯ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ MEDI8897

1 Q V Q L V Q S G A F V K K P G S S V M V
 CAA GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGC GCC GAA GTG AAG AAA CCC GGC TCC TCC GTG ATG GTG
 61 S C Q A S G G L L E D Y I I N W V R Q A
 TCC TGC CAG GCT TCT GGC GGC CTG CTG GAA GAT TAC ATC ATC AAC TGG GTG CGA CAG GCC
 121 P G Q G P E W M G G I I P V L G T V H Y
 CCA GGC CAG GGA CCT GAA TGG ATG GGC GGA ATC ATC CCC GTG CTG GGC ACC GTG CAC TAC
 181 G P K F Q G R V T I T A D E S T P T A Y
 GGC CCT AAG TTC CAG GGC AGA GTG ACC ATC ACC GCC GAC GAG TCT ACC GAC ACC GCC TAC
 241 M E L S S L R S E D T A M Y Y C A T E T
 ATG GAA CTG TCC TCC CTG CGG AGC GAG GAC ACC GCC ATG TAC TAC TGC GCC ACC GAG ACA
 301 A L V V S E T Y L P H Y F D N W G Q G T
 GCC CTG GTG GTG TCC GAG ACA TAC CTG CCC CAC TAC TTC GAC AAC TGG GGC CAG GAG ACC
 361 L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S
 CTC GTG ACC GTC TCC TCA | GCC TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCC CTG GCA CCC TCC
 421 S K S T S G G A A L G C L V K D Y F P
 TCC AAG TCC ACC TCC GGC GGC ACC GCC GCT CTG GGC TGC CTG GTG AAG GAC TAC TTC CCT
 481 E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P
 GAG CCT GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCT GGC GTG CAC ACC TTC CCT
 541 A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S
 GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC TCC GTG GTG ACA GTG CCT TCC TCC
 601 S L G T Q T Y T C N V N E K P S N T K V
 TCC CTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAC CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG
 661 D K R V E P K S C D K T E T C P P C P A
 GAC AAG AGA GTT GAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC ACA TGC CCA CCG TGC CCA GCA
 721 P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L
 CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA GTC TTT CTG TTC CCT CCT AAG CCT AAG GAC ACC CTG
 781 Y I F R E P E V T C V V V D V S H E D P
 CAC ATC ACC CGG GAG CCT GAA GTG ACC TGC GTG GTG GTG GAT GTG TCC CAC GAG GAC CCT
 841 E V K F N W Y V D G V E V E N A K T K P
 GAG GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCT
 901 R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q
 CGG GAG GAG CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG GTG TCT GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG
 961 D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P
 GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAA TAC AAG TGC AAA GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC
 1021 I E K T T S K A K G Q P R E P Q V Y T L
 ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTG
 1081 P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
 CCT CCC TCC CGC GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACC TGT CTG GTG AAG GGC
 1141 F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y
 TTC TAC CCT TCC GAT ATC GCC GTG GAG TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCT GAG AAC AAC TAC
 1201 K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T
 AAG ACC ACC CCT CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC
 1261 V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
 GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCT
 1321 L H N E Y T Q K S L S L S P G K A
 CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAA AGC CTC TCC CTG TCT CCG GGT AAA

(CDR ПОДЧЕРКНУТЫ, ОТЛИЧИЯ АМИНОКИСЛОТ ОТ АЛЛЕЛЬНЫХ КОНСТАНТНЫХ
 ОБЛАСТЕЙ ОБВЕДЕНЫ КРУЖКАМИ, И РАЗДЕЛЕНИЯ МЕЖДУ ВАРИАБЕЛЬНОЙ И
 КОНСТАНТНОЙ ОБЛАСТЯМИ ОБОЗНАЧЕНЫ С ПОМОЩЬЮ "|")

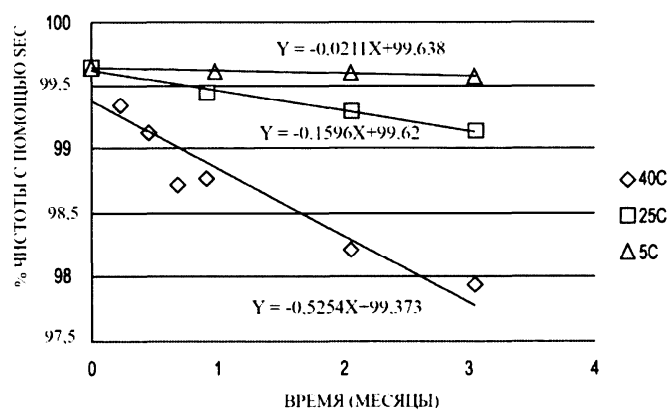
Фиг. 1

НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ И ТРАНСЛЯЦИЯ ЛЕГКОЙ ЦЕПИ MEDI8897

1 D I Q M T Q S P S S L S A A V G D R V T
 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCC CCC TCC TCT CTG TCT GCT GCC GTG GGC GAC AGA GTG ACC
 61 I T C Q A S Q D I V N Y L N W Y Q Q K P
 ATC ACC TGT CAG GCC TCC CAG GAC ATC GTG AAC TAC CTG AAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC
 121 G K A P K L L I Y V A S N L E T G V P S
 GGC AAG GCC CCC AAG CTG ATC TAC GTG GCC TCC AAC CTG GAA ACC GGC GTG CCC TCC
 181 R F S G S G S G T D F S L T I S S L Q P
 AGA TTC TCC GGC TCT GGC TCT GGC ACC GAC TTC AGC CTG ACC ATC TCC AGC CTG CAG CCT
 241 E D V A T Y Y C Q Q Y D N L P L T F G G
 GAG GAC GTG GCC ACC TAC TAC TGC CAG CAG TAC GAC AAC CTG CCC CTG ACC TTT GGC GGA
 301 G T K V E I K | R T V A A P S V F I F P P
 GGC ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGA ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCC CCC
 361 S D E Q L K S S G T A S V V C L L N N F Y
 AGC GAC GAG CAG CTG AAG AGC GGC ACC GCC TCC GTG GTG TGC CTG CTG AAC AAC TTC TAC
 421 P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q
 CCC CGC GAG GCC AAG GTG CAG TGG AAG GTG GAC AAC GCC CTG CAG TCC GGC AAC AGC CAG
 481 E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T
 GAG AGC GTC ACC GAG CAG GAC AGC AAG GAC TCC ACC TAC AGC CTG AGC AGC ACC CTG ACC
 541 L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G
 CTG AGC AAG GCC GAC TAC GAG AAG CAC AAG GTG TAC GCC TGC GAG GTG ACC CAC CAG GGC
 601 L S S P V T K S F N R G E C
 CTG TCC AGC CCC GTG ACC AAG AGC TTC AAC AGG GGC GAG TGC

Фиг. 2

СТАБИЛЬНОСТЬ ТИПИЧНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ MED18897



Фиг. 3

