

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393101 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.12

(22) Дата подачи заявки
2022.05.05

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/184,333

(32) 2021.05.05

(33) US

(86) PCT/US2022/027794

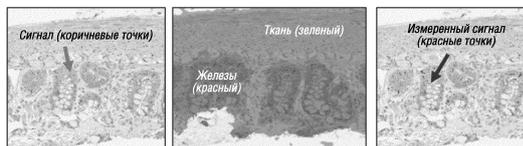
(87) WO 2022/235882 2022.11.10

(71) Заявитель:
ИЗО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Браун Тайлер, Ибсен Келли (US)

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

(57) В изобретении описаны композиции, содержащие ионные жидкости, и их применение для лечения состояний или заболеваний у индивидуума.



202393101
A1

202393101
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579909EA/085

СОСТАВЫ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США № 63/184333, поданной 05 мая 2021 года, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Воспалительные и аутоиммунные заболевания представляют собой заболевания, характеризующиеся гиперактивной иммунной системой. Несмотря на достижения, остается потребность в новых способах лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается, среди прочего, композиция, содержащая терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, где терапевтическое средство содержит антитело или антительный реагент.

[0004] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

[0005] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0006] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

[0007] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

[0008] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную

жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

[0009] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, или предусматривается их комбинация.

[0010] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0011] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость содержат: (i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; (ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или (iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

[0012] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем описании, дополнительно содержит глицерин.

[0013] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

[0014] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1; (ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1; (iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1; (iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или (v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном

соотношении 2:1.

[0015] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или (ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0016] В некоторых вариантах осуществления антитело или антительный реагент выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адотрастузумаба, адотрастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотовумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пентатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szsz, голимумаба, ибритумомаба, ибритумомаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-duyb, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксимаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба, сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmp, бурсумаба, бурсумаба-twza, эренумаба, эренумаба-aooe, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксомаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

[0017] В некоторых вариантах осуществления антитело или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

[0018] В некоторых вариантах осуществления инфликсимаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-duyb, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-axxq.

[0019] В некоторых вариантах осуществления адалимумаб или его биосимиляр

выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и адалимумаба-bwwd.

[0020] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем описании, дополнительно содержит один или несколько дополнительных средств.

[0021] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

[0022] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

[0023] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для доставки на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинации.

[0024] В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

[0025] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

[0026] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации. В другом варианте осуществления композиция составлена для внутритолстокишечного введения или введения в ободочную кишку.

[0027] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для перорального введения.

[0028] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, каплеты, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

[0029] В некоторых вариантах осуществления композиция инкапсулирована в капсулу.

[0030] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая композицию, описанную в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0031] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества композиции, как описано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании.

[0032] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинацию.

[0033] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация характеризуются гиперактивной иммунной системой.

[0034] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация выбраны из группы, состоящей из ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительного заболевания кишечника и их комбинации.

[0035] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой диабет.

[0036] В следующем варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой ожирение. В другом варианте осуществления предусматривается способ лечения метаболического заболевания, включающего ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольную жировую инфильтрацию печени и заболевания, при которых экспрессируется GDF15.

[0037] В некоторых вариантах осуществления способ, как описано в настоящем описании, дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных средств.

[0038] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

[0039] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

[0040] В некоторых вариантах осуществления способ доставляет композицию на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинацию у индивидуума.

[0041] В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

[0042] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение в желудочно-кишечный тракт индивидуума.

[0043] В некоторых вариантах осуществления введение включает подкожное введение, внутривенное введение, местное введение, введение в тощую кишку, пероральное введение или их комбинацию. В другом варианте осуществления композиция составлена для внутритолстокишечного введения или введения в ободочную кишку.

[0044] В некоторых вариантах осуществления введение включает пероральное введение.

[0045] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в однократной дозе.

[0046] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят многократными

дозами.

[0047] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается способ повышения растворимости терапевтического средства, включающий составление композиции, содержащей терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, где терапевтическое средство содержит антителио или антительный реагент.

[0048] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

[0049] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0050] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

[0051] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

[0052] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

[0053] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, или предусматривается их комбинация.

[0054] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0055] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость содержат: (i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; (ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или (iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

[0056] В некоторых вариантах осуществления способ, как описано в настоящем описании, дополнительно содержит глицерин.

[0057] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

[0058] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1; (ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2 или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1; (iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1; (iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или (v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1.

[0059] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или (ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0060] В некоторых вариантах осуществления антитело или антительный реагент

выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адотрастузумаба, адотрастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотозумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пендатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szszs, голимумаба, ибритумомаба, ибритутомаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-dyub, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксибакумаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба, сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmn, буросумаба, буросумаба-twza, эренумаба, эренумаба-aooe, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксумаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

[0061] В некоторых вариантах осуществления антители или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

[0062] В некоторых вариантах осуществления инфликсимаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-dyub, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-axxq.

[0063] В некоторых вариантах осуществления адалимумаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и адалимумаба-bwwd.

[0064] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств.

[0065] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

[0066] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

[0067] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для доставки на слизистую оболочку, через слизистую оболочку, или их комбинации.

[0068] В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет

собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

[0069] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

[0070] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации. В другом варианте осуществления композиция составлена для внутритолстокишечного введения или введения в ободочную кишку.

[0071] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для перорального введения.

[0072] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, каплеты, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

[0073] В некоторых вариантах осуществления композиция инкапсулирована в капсулу.

[0074] В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается способ повышения доставки терапевтического средства в системный кровоток индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, индивидууму, где терапевтическое средство содержит антителио или антительный реагент.

[0075] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

[0076] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0077] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

[0078] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в

молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

[0079] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

[0080] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, или предусматривается их комбинация.

[0081] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[0082] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость содержат: (i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; (ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или (iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

[0083] В некоторых вариантах осуществления способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает глицерин.

[0084] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

[0085] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1; (ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1; (iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1; (iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна

ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или (v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1.

[0086] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении: (i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или (ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0087] В некоторых вариантах осуществления антитело или антительный реагент выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адотрастузумаба, адотрастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотовумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пендатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szzs, голимумаба, ибритумомаба, ибритутумаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-duyb, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксibaкумаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба, сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmn, бурсумаба, бурсумаба-twza, эренумаба, эренумаба-aooe, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксамаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

[0088] В некоторых вариантах осуществления антитело или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

[0089] В некоторых вариантах осуществления инфликсимаб или его биосимиляр

выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-duyb, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-axxq.

[0090] В некоторых вариантах осуществления адалимумаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и адалимумаба-bwwd.

[0091] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств.

[0092] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

[0093] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

[0094] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для доставки на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинации.

[0095] В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

[0096] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

[0097] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации. В другом варианте осуществления композиция составлена для внутритолстокишечного введения или введения в ободочную кишку.

[0098] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для перорального введения.

[0099] В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, капли, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

[00100] В некоторых вариантах осуществления композиция инкапсулирована в капсулу.

[00101] В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет заболевание или нарушение, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинацию.

[00102] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация характеризуются гиперактивной иммунной системой.

[00103] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация выбраны из группы, состоящей из

ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительного заболевания кишечника и их комбинации.

[00104] В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет заболевание или нарушение, где заболевание или нарушение представляет собой диабет.

[00105] В некоторых вариантах осуществления способ доставляет композицию на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинацию у индивидуума.

[00106] В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

[00107] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение в желудочно-кишечный тракт индивидуума.

[00108] В некоторых вариантах осуществления введение включает подкожное введение, внутривенное введение, местное введение, введение в тощую кишку, пероральное введение или их комбинацию. В другом варианте осуществления композиция составлена для внутритолстокишечного введения или введения в ободочную кишку.

[00109] В некоторых вариантах осуществления введение включает пероральное введение.

[00110] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в однократной дозе.

[00111] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят многократными дозами.

ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[00112] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в той же степени, как если бы индивидуальная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны, как включенные в качестве ссылок.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00113] На **фиг.1** представлена стабильность инфликсимаба в составах ионной жидкости на основе холина, определенная посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[00114] На **фиг.2** представлено накопление инфликсимаба в ткани кишечника после введения в тощую кишку и внутривенного введения составов жидкостей на основе холина и инфликсимаба.

[00115] На **фиг.3** представлено накопление инфликсимаба в ткани кишечника после введения тощую кишку холин-гликолевого состава инфликсимаба относительно внутривенного введения инфликсимаба.

[00116] На **фиг.4А-4С** представлено присутствие инфликсимаба в ткани кишечника после введения в тощую кишку холин-гликолевого состава инфликсимаба по сравнению с наивным животным. На **фиг.4А** окрашивание Amp HQ ИНС позволяет визуализацию mAb

в ткани кишечника с низким фоном (левая панель); изображения проанализированы по областям окрашивания с использованием программного обеспечения Indica Labs HALO Software на основе технологии AI для определения областей тканей (средняя панель); и сигнал на изображениях идентифицирован (темные точки), и он может использоваться для количественного определения и анализа (правая панель). На **фиг.4В** представлена высокая концентрация сигнала инфликсимаба в ткани кишечника при использовании состава ионной жидкости. На **фиг.4С** представлен в 7,5 раз более высокий сигнал mAb против TNF- α (инфликсимаб) в ткани относительно фонового уровня.

[00117] На **фиг.5** представлена стабильность инфликсимаба в дозе 75 мг/мл в холин-гликолевом составе согласно круговому дихроизму (CD) после 1 недели при комнатной температуре.

[00118] На **фиг.6** представлена стабильность инфликсимаба в дозе 75 мг/мл в холин-гликолевом составе согласно дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF) после 1 недели при комнатной температуре.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00119] Новые признаки изобретения конкретно указаны в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто с помощью приведенного ниже подробного описания, в котором указаны иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы изобретения, и прилагаемых чертежей, где:

[00120] Термин "ионные жидкости", как используют в рамках изобретения, относится к органическим солям или смесям органических солей, которые существуют в жидком состоянии. Было показано, что ионные жидкости являются пригодными в разных областях, включая промышленную обработку, катализ, фармацевтические препараты и электрохимию. Ионные жидкости содержат по меньшей мере один анионный и по меньшей мере один катионный компонент. Ионные жидкости могут содержать дополнительный донор водородных связей (т.е. любую молекулу, которая может предоставить группу -ОН или -NH); примеры включают, но не ограничиваются ими, спирты, жирные кислоты и амины. Анионный и катионный компонент могут присутствовать в любом молярном соотношении.

[00121] В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 4,4:1. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 4,3:1. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 4,2:1. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 4,1:1. В некоторых

соотношении приблизительно 1:4,1. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 1:4,2. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 1:4,3. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении приблизительно 1:4,4. Иллюстративные молярные соотношения (катион:анион) включают, но не ограничиваются ими, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 и диапазоны между этими соотношениями. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость или растворитель существует в качестве жидкости при температуре ниже 100°C. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость или растворитель существует в качестве жидкости при комнатной температуре.

[00122] В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит холин-малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-миндальную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-dl-2-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-декановую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-уксусную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-фосфорную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-2-октеную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-салициловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, или холин-бензойную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1.

[00123] Выражение "фармацевтически приемлемый эксципиент" или "фармацевтически приемлемый носитель", как используют в рамках изобретения, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый носитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и не вредоносным для пациента. Некоторые примеры

материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) свободную от пирогенов воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-солевые буферы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[00124] Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, описанного в настоящем описании, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого терапевтического применения (*in vivo*), или индивидуума и заболевания, подвергаемых лечению, например, массы тела и возраста индивидуума, тяжести заболевания, способа введения и т.п., что может быть без труда определено специалистом в данной области. Также термин применим к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза варьируется в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, наличия или отсутствия введения в комбинации с другими соединениями, расписания введения, ткани, в которую их вводят, и физической системы доставки, в которой они содержатся.

[00125] Как используют в рамках изобретения, "лечение" или "проведение лечения" относится к подходу для достижения благоприятных или желательных результатов в отношении заболевания, нарушения или медицинского состояния, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Терапевтическая польза может включать, например, устранение или облегчение основного подвергаемого лечению нарушения. Также терапевтическая польза может включать, например, устранение или облегчение одного или нескольких из физиологических симптомов, ассоциированных с основным нарушением, так чтобы у индивидуума наблюдалось улучшение несмотря на то, что индивидуум может все еще страдать от основного нарушения. В определенных вариантах осуществления для профилактической пользы композиции вводят индивидууму, имеющему риск конкретного заболевания, или индивидууму, сообщившему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже несмотря на то, что диагноз этого заболевания может быть не поставлен.

[00126] "Терапевтический эффект", как этот термин используют в настоящем описании, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает отсрочивание или предотвращение возникновения заболевания или состояния, отсрочивание или предотвращение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

[00127] Термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, как используют в рамках изобретения, охватывают введение двух или более средств животному, включая человека, так чтобы средства и/или их метаболиты присутствовали у индивидуума одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в разных композициях, введение в разное время в разных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

[00128] Как используют в рамках изобретения, "лекарственное средство" или "терапевтическое средство", как используют в настоящем описании взаимозаменяемо, относится к любому средству, которое будет демонстрировать эффект на клетку-мишень или организм-мишень. Лекарственное средство может быть выбрано из группы, содержащей: химические соединения; низкомолекулярные органические или неорганические соединения; пептид; белок или нуклеиновую кислоту. Неограничивающие примеры активных соединений, предусматриваемых для применения в способах, описанных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, низкомолекулярные соединения, полипептиды, нуклеиновые кислоты, антитела, вакцины.

[00129] В некоторых вариантах осуществления любых из аспектов активное соединение может представлять собой терапевтическое соединение или лекарственное средство, например, средство или соединение, которое является терапевтически эффективным для лечения по меньшей мере одного состояния у индивидуума. Терапевтические соединения известны в данной области для различных состояний, см., например, базу данных, доступную через интернет на drug.com, или каталог одобренных FDA соединений, доступный через интернет на catalog.data.gov/dataset/drugfda-database; все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[00130] В качестве неограничивающего примера, иллюстративные антитела и/или антительные реагенты, пригодные для применения в качестве активных соединений/терапевтических соединений в рамках настоящего изобретения, включают: абциксимаб, адалимумаб, адлимумаб-atto, адо-трастузумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, алемтузумаб, алирокумаб, атезолизумаб, авелумаб, базиликсимаб, белимумаб, бевацизумаб, безлотовумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, брентуксимаб ведотин, бродалумаб, канакинумаб, капромаб, капромаб пендатид, цертолизумаб, цертолизумаб пегол, цетуксимаб, даклизумаб, даратумумаб, деносумаб, динутуксимаб, дупилумаб, дурвалумаб, экулизумаб, элотузумаб, эволокумаб, этанерцепт, этанерцепт-szszs, голимумаб, ибритумомаб, ибритутумаб тиуксетан, идаруцизумаб, инфликсимаб, инфликсимаб-abda, инфликсимаб-duyb, ипилимумаб, иксекизумаб, меполизумаб, натализумаб, нецитумумаб,

ниволумаб, обилтоксаксимаб, обинутузумаб, окрелизумаб, офатумумаб, оларатумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, пембролизумаб, пертузумаб, рамукриумаб, ранибизумаб, раксibaкумаб, реслизумаб, ритуксимаб, секукинумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, трастузумаб, устекинумаб, ведолизумаб, сарилумаб, гуселкумаб, инотузумаб, озагомицин, инотузумаб, адалимумаб-adbm, гемтузумаб озагомицин, гемтузумаб, бевацизумаб-awwb, бенрализумаб, эмицизумаб, эмицизумаб-kxwh, трастузумаб-dkst, инфликсимаб-qbtx, ибализумаба ибализумаб-иiуk, тилдракизумаб, тилдракизумаб-asmn, буросумаб, буросумаб-twza, эренумаб, эренумаб-аооe, тозитумомаб, могамулизумаб, моксетумомаб, моксетумомаб пасудотокс, цемиплимаб, полатузумаб, катумаксомаб, полатузумаб ведотин и их комбинации, включая биспецифические антитела, полученные путем комбинирования частей вышеуказанных средств.

[00131] В некоторых вариантах осуществления любого из аспектов активное соединение представляет собой полипептид. В некоторых вариантах осуществления любого из аспектов активное соединение представляет собой антитело или антительный реагент. Как используют в рамках изобретения, термин "антитело" или "антительный реагент", как используют в настоящем описании взаимозаменяемо, относится к полипептиду, который включает по меньшей мере один переменный домен иммуноглобулина или последовательность переменного домена иммуноглобулина и который специфически связывает данный антиген. Антительный реагент может содержать антитело или полипептид, содержащие антигенсвязывающий домен антитела. В некоторых вариантах осуществления антительный реагент может содержать моноклональное антитело или полипептид, содержащие антигенсвязывающий домен моноклонального антитела. Например, антитело может включать переменную область тяжелой (H) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как VH), и переменную область легкой (L) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как VL). В другом примере антитело включает две переменных области тяжелой (H) цепи и две переменных области легкой (L) цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит множество цепей или единичную цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело включает интактные иммуноглобулины. В некоторых вариантах осуществления антитело является встречающимся в природе. В некоторых вариантах осуществления антитело является полученным рекомбинантными способами. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет форму однодоменного антитела, макситела, минитела, нанотела, интратела, диатела, триатела, тетратела и мультиспецифического антитела.

[00132] Термин "антительный реагент" или "фрагмент антитела", как используют в настоящем описании взаимозаменяемо, относится по меньшей мере к части интактного антитела или его рекомбинантных вариантов. В некоторых вариантах осуществления антительный реагент или фрагмент антитела представляет собой антигенсвязывающий домен, который распознает и специфически связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления антительный реагент или фрагмент антитела охватывает антигенсвязывающие фрагменты антител (например, одноцепочечные антитела, Fab и sFab-

фрагменты, F(ab')₂, Fd-фрагменты, Fv-фрагменты, scFv и фрагменты в виде доменных антител (dAb)), а также полные антитела.

[00133] Как используют в рамках изобретения, "воспалительное и аутоиммунное заболевание" относится к заболеванию, характеризующемуся гиперактивной иммунной системой. Как используют в настоящем описании, "воспалительное и аутоиммунное заболевание" включает все типы, включая воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит и болезнь Крона, если в настоящем описании нет иных указаний. Пациентов с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями лечат различными лекарственными средствами, включая пероральные и местные кортикостероиды, аминосалицилаты, иммуномодуляторы, моноклональные антитела и биологические средства.

Композиции, содержащие ионные жидкости

[00134] В одном аспекте любого из вариантов осуществления описанных в настоящем описании, предусматривается композиция, содержащая по меньшей мере одну ионную жидкость, содержащую 1) анион, который представляет собой карбоновую кислоту, как описано в настоящем описании; и 2) катион, включающий четвертичный аммоний, и терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство содержит антитело или антительный реагент. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело или антительный реагент в конечной концентрации по меньшей мере приблизительно 0,0001, приблизительно 0,0005, приблизительно 0,001, приблизительно 0,005, приблизительно 0,01, приблизительно 0,02, приблизительно 0,03, приблизительно 0,04, приблизительно 0,05, приблизительно 0,06, приблизительно 0,07, приблизительно 0,08, приблизительно 0,09, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90, приблизительно 95, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 350, приблизительно 400, приблизительно 450, приблизительно 500, приблизительно 550, приблизительно 600, приблизительно 650, приблизительно 700, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 850, приблизительно 900, приблизительно 950, приблизительно 1000 мг/мл антитела или антительного реагента. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении приблизительно 100%: приблизительно 0%,

приблизительно 95%: приблизительно 5%, приблизительно 90%: приблизительно 10%,
 приблизительно 85%: приблизительно 15%, приблизительно 80%: приблизительно 20%,
 приблизительно 75%: приблизительно 25%, приблизительно 70%: приблизительно 30%,
 приблизительно 65%: приблизительно 35%, приблизительно 60%: приблизительно 40%,
 приблизительно 55%: приблизительно 45%, приблизительно 50%: приблизительно 50%,
 приблизительно 45%: приблизительно 55%, приблизительно 40%: приблизительно 60%,
 приблизительно 35%: приблизительно 65%, приблизительно 30%: приблизительно 70%,
 приблизительно 25%: приблизительно 75%, приблизительно 20%: приблизительно 80%,
 приблизительно 15%: приблизительно 85%, приблизительно 10%: приблизительно 90%,
 приблизительно 5%: приблизительно 95%, приблизительно или 0%: приблизительно 100%.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 100%:0%, 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90%, 5%:95% или 0%:100%.

[00135] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость, выбранную из ионных жидкостей, приведенных в таблице 1.

[00136] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость. В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

[00137] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента. В некоторых вариантах осуществления вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента. В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, и вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента. В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления вторая ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой

кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты, и вторая ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

[00138] В некоторых вариантах осуществления первая ионная жидкость содержит холин-малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-миндальную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-dl-2-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-декановую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-уксусную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-фосфорную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-2-октенную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-салициловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, или холин-бензойную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1. В некоторых вариантах осуществления вторая ионная жидкость содержит холин-малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-миндальную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-dl-2-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или

1:1, холин-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-декановую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-уксусную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-фосфорную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-2-октеную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, холин-салициловую кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1, или холин-бензойную кислоту в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1.

[00139] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении 100%:0%:0%, 95%:5%:0%, 90%:10%:0%, 85%:15%:0%, 80%:20%:0%, 75%:25%:0%, 70%:30%:0%, 65%:35%:0%, 60%:40%:0%, 55%:45%:0%, 50%:50%:0%, 45%:55%:0%, 40%:60%:0%, 35%:65%:0%, 30%:70%:0%, 25%:75%:0%, 20%:80%:0%, 15%:85%:0%, 10%:90%:0%, 5%:95%:0%, 0%:100%:0%; 0%:95%:5%, 5%:90%:5%, 10%:85%:5%, 15%:80%:5%, 20%:75%:5%, 25%:70%:5%, 30%:65%:5%, 35%:60%:5%, 40%:55%:5%, 45%:50%:5%, 50%:45%:5%, 55%:40%:5%, 60%:35%:5%, 65%:30%:5%, 70%:25%:5%, 75%:20%:5%, 80%:15%:5%, 85%:10%:5%, 90%:5%:5%, 95%:0%:5%; 0%:90%:10%, 5%:85%:10%, 10%:80%:10%, 15%:75%:10%, 20%:70%:10%, 25%:65%:10%, 30%:60%:10%, 35%:55%:10%, 40%:50%:10%, 45%:45%:10%, 50%:40%:10%, 55%:35%:10%, 60%:30%:10%, 65%:25%:10%, 70%:20%:10%, 75%:15%:10%, 80%:10%:10%, 85%:5%:10%, 90%:0%:10%; 0%:85%:15%, 5%:80%:15%, 10%:75%:15%, 15%:70%:15%, 20%:65%:15%, 25%:60%:15%, 30%:55%:15%, 35%:50%:15%, 40%:45%:15%, 45%:40%:15%, 50%:35%:15%, 55%:30%:15%, 60%:25%:15%, 65%:20%:15%, 70%:15%:15%, 75%:10%:15%, 80%:5%:15%, 85%:0%:15%; 0%:80%:20%, 5%:75%:20%, 10%:70%:20%, 15%:65%:20%, 20%:60%:20%, 25%:55%:20%, 30%:50%:20%, 35%:45%:20%, 40%:40%:20%, 45%:35%:20%, 50%:30%:20%, 55%:25%:20%, 60%:20%:20%, 65%:15%:20%, 70%:10%:20%, 75%:5%:20%, 80%:0%:20%; 0%:75%:25%, 5%:70%:25%, 10%:65%:25%, 15%:60%:25%, 20%:55%:25%, 25%:50%:25%, 30%:45%:25%, 35%:40%:25%, 40%:35%:25%, 45%:30%:25%, 50%:25%:25%, 55%:20%:25%, 60%:15%:25%, 65%:10%:25%, 70%:5%:25%, 75%:0%:25%; 0%:70%:30%, 5%:65%:30%, 10%:60%:30%, 15%:55%:30%, 20%:50%:30%, 25%:45%:30%, 30%:40%:30%, 35%:35%:30%, 40%:30%:30%, 45%:25%:30%, 50%:20%:30%, 55%:15%:30%, 60%:10%:30%, 65%:5%:30%, 70%:0%:30%; 0%:65%:35%, 5%:60%:35%, 10%:55%:35%, 15%:50%:35%, 20%:45%:35%, 25%:40%:35%, 30%:35%:35%, 35%:30%:35%, 40%:25%:35%, 45%:20%:35%, 50%:15%:35%, 55%:10%:35%, 60%:5%:35%, 65%:0%:35%; 0%:60%:40%, 5%:55%:40%, 10%:50%:40%, 15%:45%:40%, 20%:40%:40%,

25%:35%:40%, 30%:30%:40%, 35%:25%:40%, 40%:20%:40%, 45%:15%:40%, 50%:10%:40%, 55%:5%:40%, 60%:0%:40%; 0%:55%:45%, 5%:50%:45%, 10%:45%:45%, 15%:40%:45%, 20%:35%:45%, 25%:30%:45%, 30%:25%:45%, 35%:20%:45%, 40%:15%:45%, 45%:10%:45%, 50%:5%:45%, 55%:0%:45%; 0%:50%:50%, 5%:45%:50%, 10%:40%:50%, 15%:35%:50%, 20%:30%:50%, 25%:25%:50%, 30%:20%:50%, 35%:15%:50%, 40%:10%:50%, 45%:5%:50%, 50%:0%:50%; 0%:45%:55%, 5%:40%:55%, 10%:35%:55%, 15%:30%:55%, 20%:25%:55%, 25%:20%:55%, 30%:15%:55%, 35%:10%:55%, 40%:5%:55%, 45%:0%:55%; 0%:40%:60%, 5%:35%:60%, 10%:30%:60%, 15%:25%:60%, 20%:20%:60%, 25%:15%:60%, 30%:10%:60%, 35%:5%:60%, 40%:0%:60%; 0%:35%:65%, 5%:30%:65%, 10%:25%:65%, 15%:20%:65%, 20%:15%:65%, 25%:10%:65%, 30%:5%:65%, 35%:0%:65%; 0%:30%:70%, 5%:25%:70%, 10%:20%:70%, 15%:15%:70%, 20%:10%:70%, 25%:5%:70%, 30%:0%:70%; 0%:25%:75%, 5%:20%:75%, 10%:15%:75%, 15%:10%:75%, 20%:5%:75%, 25%:0%:75%; 0%:20%:80%, 5%:15%:80%, 10%:10%:80%, 15%:5%:80%, 20%:0%:80%; 0%:15%:85%, 5%:10%:85%, 10%:5%:85%, 15%:0%:85%; 0%:10%:90%, 5%:5%:90%, 10%:0%:90%; 0%:5%:95%, 5%:0%:95% или 0%:0%:100%.

[00140] В рамках настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления предусматриваются композиции, содержащие ионные жидкости, пригодные для лечения определенных заболеваний и нарушений.

Состав

[00141] В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость, описанная в настоящем описании, составлена в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость может быть скомбинирована с другим растворителем для усиления растворимости и/или доставки. Растворитель может быть водным или неводным. В некоторых вариантах осуществления растворитель предназначен для контроля дозы ионной жидкости, воздействующей на слизистую оболочку или желудочно-кишечный тракт. Разведение ионной жидкости растворителем может служить для доставки безопасной дозы индивидууму. В некоторых вариантах осуществления растворитель предназначен для повышения растворимости одного или нескольких лекарственных средств. Такое улучшение может быть результатом способности растворителя контролировать физико-химическую среду ионной жидкости, чтобы она соответствовала химическим свойствам одного или нескольких лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления растворитель может служить для повышения доставки через слизистую оболочку.

[00142] Используемые растворители могут включать, но не ограничиваться ими: стерильную воду, солевой раствор, глицерин, пропиленгликоль, этанол, масла, этилолеат, изопропилмирикат, бензилбензоат или поверхностно-активные вещества.

[00143] В некоторых вариантах осуществления растворитель выбирают так, чтобы отсутствовало неблагоприятное влияние на совместимость ионной жидкости с капсулой.

[00144] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько лекарственных средств могут образовывать мицеллы или другие осуществляющие самосборку структуры.

В некоторых вариантах осуществления такие структуры могут встречаться только в присутствии ионных жидкостей.

[00145] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько лекарственных средств представляют собой молекулу нуклеиновой кислоты. Молекула нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем описании, может представлять собой вектор, экспрессирующий вектор, ингибиторную нуклеиновую кислоту, аптамер, матричную молекулу или кассету (например, для редактирования генов) или нацеливающую молекулу (например, для технологий CRISPR-Cas), или любую другую природную или синтетическую молекулу нуклеиновой кислоты, предназначенную для доставки в организм.

[00146] В любом из вариантов осуществления одно или несколько лекарственных средств могут быть разработаны с целью лечения локальной ткани, например, слизистой оболочки кишечника, выстилки кишечника, лечения отдаленной ткани, например, печени, или проникновения в системный кровоток.

[00147] В некоторых вариантах осуществления композиция, как описано в настоящем описании, например, композиция, содержащая ионные жидкости и одно или несколько лекарственных средств, может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, солевой раствор, глицерин, этанол и т.п., и их комбинации. Кроме того, если желательно, композиция может содержать незначительные количества дополнительных эксципиентов, таких как эмульгаторы, поверхностно-активные вещества, pH-буферные вещества и т.п., которые повышают эффективность одного или нескольких лекарственных средств.

[00148] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая ионную жидкость, может быть дополнительно инкапсулирована в дозированной форме, предназначенной для облегчения доставки в организм. Неограничивающие примеры таких дозированных форм включают капсулы, таблетки и сиропы.

[00149] В некоторых вариантах осуществления для состава могут требоваться эксципиенты, сахара (такие как лактоза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал), целлюлоза, производные целлюлозы (такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза), желатин и другие совместимые вещества.

[00150] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая ионную жидкость, описанную в настоящем описании, дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат полипептид. В некоторых вариантах осуществления полипептид включает антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело включает антитело,

выбранное из антигенсвязывающего фрагмента (Fab, F(ab')₂), одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) и нанотел.

Ионные жидкости для лечения заболеваний и нарушений

[00151] Термин "ионные жидкости (IL)", как используют в рамках изобретения, относится к органическим солям или смесям органических солей, которые находятся в жидком состоянии при комнатной температуре. Было показано, что этот класс растворителей является пригодным в различных областях, включая промышленную переработку, катализ, фармацевтические препараты и электрохимию.

[00152] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,1% массы на единицу объема. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,05 М. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении от приблизительно 4:1 до приблизительно 1:4.

[00153] Ионные жидкости содержат по меньшей мере один анионный и по меньшей мере один катионный компонент. Ионные жидкости могут содержать дополнительный донор водородных связей (т.е. любую молекулу, которая может предоставлять группу -ОН или -NH), примеры включают, но не ограничиваются ими, спирты, жирные кислоты и амины. По меньшей мере один анионный и по меньшей мере один катионный компонент может присутствовать в любом молярном соотношении. Иллюстративные молярные соотношения (катион: анион) включают, но не ограничиваются ими, 1:4, 1:2, 2:1, 1:3, 3:1, 2:3, 3:2, 4:1 и диапазоны между этими соотношениями. Для дальнейшего обсуждения ионных жидкостей, см., например, Hough, et al., "The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients", *New Journal of Chemistry*, 31: 1429 (2007) и Xu, et al., "Ionic Liquids: Ion Mobilities, Glass Temperatures, and Fragilities", *Journal of Physical Chemistry B*, 107(25): 6170-6178 (2003); все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления любого из аспектов ионная жидкость или растворитель существует в качестве жидкости при температуре ниже 100°C. В некоторых вариантах осуществления любого из аспектов ионная жидкость или растворитель существует в качестве жидкости при комнатной температуре.

[00154] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат полипептид. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств содержат антитело. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств

содержат нанотело.

[00155] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из антител, которые связывают определенные цитокины или рецепторы клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств выбраны из инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба и их соответствующих биосимиларов.

[00156] В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, включающая композицию, описанную в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00157] В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения метаболического заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей ионную жидкость. Метаболические нарушения включают, но не ограничиваются ими, ожирение, диабет, жировую инфильтрацию печени или неалкогольную жировую инфильтрацию печени.

[00158] В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается применение ионных жидкостей для лечения диабета посредством перорального введения. Пероральное введение может быть достигнуто в любой из дозированных форм, включающих пилюли, капли, капсулы, аэрозольные спреи и жидкости. Ионная жидкость или одно или несколько лекарственных средств, подлежащих доставке с использованием ионной жидкости, может быть инкапсулирована в капсулу. Дозируемая форма ионной жидкости может быть предоставлена в любой из физических форм, включая прозрачную чистую ионную жидкость, однородную смесь ионной жидкости с фармацевтически приемлемым разбавителем, эмульсию или суспензию. Пероральная доза также может быть введена в качестве сиропа, спрея или аэрозоля. Композиция любой пероральной дозы, описанной в настоящем описании, может содержать заданное количество ионной жидкости и необязательно одно или несколько лекарственных средств, и может быть получена способами фармацевтики, известными специалистам в данной области.

[00159] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании описан способ лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включающий пероральное введение перорального состава инфликсимаба в комбинации с ионной жидкостью.

[00160] Как описано в настоящем описании, ионные жидкости способны безопасно переносить соединения через слизистые оболочки, встречающиеся в ходе перорального введения.

[00161] Как описано в примерах настоящего описания, при введении совместно с одним или несколькими лекарственными средствами ионные жидкости солюбилизируют одно или несколько лекарственных средств и обеспечивают усиленную доставку в системный кровоток. Таким образом, они являются особенно пригодными в качестве носителей для доставки на и/или через слизистые оболочки.

[00162] В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ доставки одного или нескольких лекарственных средств, причем способ включает введение одного или нескольких лекарственных средств в комбинации с ионной жидкостью на слизистую оболочку, например, назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта или вагинальную слизистую оболочку.

[00163] В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

[00164] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное и аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD). В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Крона.

[00165] В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

[00166] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят посредством подкожного, внутривенного или перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят посредством перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в качестве заполненной жидкостью капсулы. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят многократными дозами. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят на слизистую оболочку.

Моноклональные антитела против TNF- α

[00167] Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой моноклональные антитела, известные тем, что они связывают TNF- α . Поскольку TNF- α играет важную роль в воспалении, антитела, которые блокируют действие TNF- α , используются для лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания. Примеры заболеваний, при которых используют антитела против TNF- α , включают ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит.

[00168] Также было разработано множество биосимиляров, которые демонстрируют сходную эффективность с первоначальными эталонными продуктами (инфликсимаб, адалимумаб), и также используются для лечения воспалительного и аутоиммунного заболевания. Биосимиляры инфликсимаба включают Инфлектру (Инфликсимаб-*duyb*), Ренфлексис (Инфликсимаб-*abda*), Иксифи (Инфликсимаб-*qbtx*), Авсолу (инфликсимаб-*axxq*). Биосимиляры Адалимумаба включают Амьевиту (Адалимумаб-*atto*), Гиримоз (адалимумаб-*adaz*), Абриладу (адалимумаб-*afzb*), Гадлиму (адалимумаб-*bwwd*).

[00169] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение состава Инфликсимаба или его биосимиляра в комбинации с ионной жидкостью.

[00170] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение перорального состава Адалимумаба или его биосимиляра в комбинации с ионной жидкостью.

ПРИМЕРЫ

Основные положения

[00171] Все эксперименты на животных проводили в соответствии с руководством комитета по уходу за животными и Guide for the Care and Use of Animals of the Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council.

Пример 1: Получение ионных жидкостей

[00172] Было синтезировано несколько ионных жидкостей, содержащих холин в качестве катиона и различные анионы. Для получения ионных жидкостей 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,33 эквивалента бикарбоната холина (раствор 80 масс.%) добавляли к чистому аниону карбоновой кислоты в 250-мл круглодонной колбе. Для анионов, не смешивающихся с водным раствором бикарбоната холина, добавляли соразтворитель, такой как этанол, до тех пор, пока не образовывалась однородная смесь. Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не прекращалось выделение CO₂. Растворитель удаляли посредством ротационного испарения при 60°C в течение 20 минут и каждый продукт сушили в вакуумной печи в течение 48 часов при 60°C.

Пример 2: Кратковременная стабильность инфликсимаба в составах ионной жидкости согласно ELISA

[00173] Составы ионной жидкости получали с использованием некоторого процента ионной жидкости и некоторого процента глицерина с конечной концентрацией антитела 0,1 мг/мл (инфликсимаб, химерное моноклональное антитело против TNF- α , приобретенное от Novus Biologicals). Композиции состава описаны в таблице 1. Содержавшие антитело составы держали при комнатной температуре в течение по меньшей мере одного часа после смешения. Составы подвергали диализу с использованием 10 mM натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, и кассет для диализа Thermo Scientific™ Slide-A-Lyzer™ G2 с пороговым значением молекулярной массы для мембраны 10 кДа в течение 48 ч. Стабильность подвергнутых диализу образцов оценивали с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) для инфликсимаба (приобретенный от Abcam). Связывание и конечный сигнал в этом анализе возникнут, только если антитело (инфликсимаб) остается интактным и может связываться с мишенью. Процентную стабильность определяли для каждого состава относительно инфликсимаба в условиях только с буфером, представленных на фиг.1 и в таблице 1. Выделенные полужирным шрифтом ряды в таблице 1 обозначают составы, которые приводили к стабильности инфликсимаба >90%. В настоящее время не является очевидным, почему определенные ионные жидкости, содержащие разные анионы или разные соотношения анионов, или

разные количества глицерина не влияют на стабильность антитела инфликсимаба. За очень небольшими исключениями, составы, содержавшие чистую (100%) ионную жидкость, влияли на стабильность антитела; однако влияние на стабильность снижалось при уменьшении процента ионной жидкости. Некоторые составы содержат 50-75% ионной жидкости и не влияют на способность антитела связываться с его мишенью при использовании этого ELISA. Из 30 протестированных составов 19 составов (63%) обеспечивали стабильность инфликсимаба >90%.

Таблица 1: Оценка стабильности инфликсимаба в различных составах ионной жидкости на основе холина

Состав	Глицерин %	IL%	Стабильность %
только буфер 100% (контроль)	0%	0%	100%
только глицерин 100% (контроль)	100%	0%	109%
Холин-малоновая кислота 1:1	0%	100%	0%
Холин-малоновая кислота 1:1	50%	50%	0%
Холин-малоновая кислота 1:1	75%	25%	0%
Холин-малоновая кислота 1:1	90%	10%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2	0%	100%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2	50%	50%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2	75%	25%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2	90%	10%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1	50%	50%	24%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1	75%	25%	105%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1	90%	10%	112%
Холин-миндальная кислота 1:2	50%	50%	0%

Холин-миндальная кислота 1:1	50%	50%	84%
Холин-DL-2-фенилпропионовая кислота 1:1	50%	50%	13%
Холин-DL-2-фенилпропионовая кислота 1:1	75%	25%	77%
Холин-гликолевая кислота 1:1	0%	100%	12%
Холин-гликолевая кислота 1:1	10%	90%	30%
Холин-гликолевая кислота 1:1	25%	75%	31%
Холин-гликолевая кислота 1:1	50%	50%	97%
Холин-гликолевая кислота 2:1	0%	100%	37%
Холин-гликолевая кислота 2:1	25%	75%	55%
Холин-гликолевая кислота 2:1	50%	50%	107%
Холин-гликолевая кислота 1:2	50%	50%	113%
Холин-гликолевая кислота 1:2	75%	25%	117%
Холин-яблочная кислота 2:1	0%	100%	22%
Холин-яблочная кислота 2:1	25%	75%	79%
Холин-яблочная кислота 2:1	50%	50%	112%
Холин-яблочная кислота 1:1	0%	100%	9%
Холин-яблочная кислота 1:1	25%	75%	36%
Холин-яблочная кислота 1:1	50%	50%	146%
Холин-виннокаменная кислота 2:1	0%	100%	113%
Холин-виннокаменная кислота 2:1	10%	90%	130%
Холин-виннокаменная кислота 2:1	25%	75%	145%
Холин-виннокаменная кислота 2:1	50%	50%	103%
Холин-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота	50%	50%	0%

1:2			
Холин-декановая кислота 1:2	90%	10%	0%
Холин-декановая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45%	45%	55%	0%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 1:1 45%	45%	55%	14%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45%	45%	55%	93%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1 25%/ холин-виннокаменная кислота 2:1 75%	0%	100%	4%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45%	45%	55%	97%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1 10%/ холин-гликолевая кислота 1:1 40%	50%	50%	111%
Холин-3-фенилпропионовая кислота 1:1 25%/ холин-гликолевая кислота 1:1 25%	50%	50%	48%
Холин-молочная кислота 1:2	0%	100%	0%
Холин-молочная кислота 1:2	25%	75%	29%
Холин-молочная кислота 1:2	50%	50%	37%
Холин-молочная кислота 1:1	0%	100%	17%
Холин-молочная кислота 1:1	25%	75%	5%
Холин-молочная кислота 1:1	50%	50%	107%

Холин-коричная кислота 1:1	75%	25%	119%
Холин-коричная кислота 1:1	50%	50%	9%
Холин-уксусная кислота 1:1	25%	75%	13%
Холин-лимонная кислота 3:1	0%	100%	73%
Холин-лимонная кислота 3:1	25%	75%	100%
Холин-фосфорная кислота 2:1	0%	100%	0%
Холин-фосфорная кислота 2:1	25%	75%	0%
Холин-2-октенная кислота 1:1	25%	75%	0%
Холин-2-октенная кислота 1:1	50%	50%	0%
Холин-цитронелловая кислота 1:1	25%	75%	0%
Холин-цитронелловая кислота 1:1	50%	50%	0%
Холин-янтарная кислота 2:1	50%	50%	108%
Холин-салициловая кислота 1:1	50%	50%	0%
Холин-бензойная кислота 1:1	50%	50%	42%

Пример 3: Локальная доставка инфликсимаба с различными ионными жидкостями на основе холина

[00174] Взрослых недиабетических самцов крыс Wistar подвергали голоданию в течение ночи, но обеспечивали свободный доступ к воде, а затем им вводили посредством инъекции в тощую кишку (И) инфликсимаб и одну из различных ионных жидкостей на основе холина, вводили И инфликсимаб и солевой раствор, или вводили посредством внутривенной инъекции (в/в) инфликсимаб и солевой раствор. Крыс умерщвляли через 5 ч и тонкий кишечник извлекали из каждого животного и промывали PBS. Ткань гомогенизировали и инфликсимаб в локальной ткани тонкого кишечника количественно определяли посредством LC-MS/MS, как показано на **фиг.2**.

[00175] При в/в введении инфликсимаб в солевом растворе имел 0,95% инъецированной дозы антитела в ткани тонкого кишечника через 5 ч. По сравнению с отрицательным контролем в виде инфликсимаба в солевом растворе И, инфликсимаб имел значительно более низкое проникновение в локальную ткань, на что указывало то, что

присутствовало только 0,06% дозы инфликсимаба.

[00176] Количество доставленного инфликсимаба зависело от композиции состава ионной жидкости. Составы, содержавшие 75% холина-лимонной кислоты 3:1/ 25% глицерина и 50% холина-гликолевой кислоты 2:1/ 50% глицерина, обеспечили низкие локальные концентрации инфликсимаба в локальной ткани: 0,03% и 0,04% инъекционной дозы, соответственно. Умеренное улучшение доставки в локальную ткань достигалось для 50% холина-яблочной кислоты 1:1/ 50% глицерина, 100% холина-виннокаменной кислоты 2:1, 50% холина-гликолевой кислоты 1:2 /50% глицерина и 10% холина-3-фенилпропионовой кислоты 1:1 /40% холина-гликолевой кислоты 1:1 /50% глицерина, которые обеспечивали доставку инфликсимаба в локальную ткань 0,07%, 0,25%, 0,27%, и 0,44%, соответственно. Неожиданно, состав, содержавший 50% холина-гликолевой кислоты 1:1 /50% глицерина с инфликсимабом доставлял 1,16% инъекционной дозы в локальную ткань, что было сопоставимо с в/в дозированием инфликсимаба в солевом растворе.

Пример 4: Локальная доставка инфликсимаба с использованием холина-гликолевой кислоты сравнима с доставкой посредством внутривенной инъекции без соответствующего системного воздействия

[00177] Взрослых недиабетических самцов крыс Wistar подвергали голоданию в течение ночи, но обеспечивали свободный доступ к воде, а затем им дозировали посредством инъекции в тощую кишку (IJ) инфликсимаба и 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/ 50% глицерина или проводили дозирование посредством внутривенной (в/в) инъекции инфликсимаба и солевого раствора. Проводили взятие приблизительно 250 мкл крови с регулярными интервалами для определения концентрации инфликсимаба в плазме. Крыс умерщвляли через 5 ч, после чего тонкий кишечник извлекали из каждого животного и промывали PBS. Ткань гомогенизировали и инфликсимаб в локальной ткани тонкого кишечника, а также в плазме, количественно определяли посредством LC-MS/MS. Концентрацию инфликсимаба в локальной ткани тонкого кишечника вычисляли путем деления общего количества антитела в нанограммах на общее количество проанализированной ткани в граммах. Концентрацию инфликсимаба в системном кровотоке определяли путем вычисления площади под кривой (AUC) для каждой условий в единицах нанограммов на количество часов, деленных на миллилитры. Соотношение локальной и системной концентрации инфликсимаба наносили на график для обоих условий, как показано на **фиг.3**.

[00178] Посредством в/в введения соотношение локальной и системной концентрации моноклонального антитела (mAb) инфликсимаба в солевом растворе составило 0,0117. Неожиданно, несмотря на наличие сопоставимой концентрации инфликсимаба в локальной ткани, как описано в предыдущем примере, состав, содержавший 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/ 50% глицерина с инфликсимабом обеспечивал соотношение локальной и системной концентрации инфликсимаба 5,43, что является более чем 450-кратным улучшением локальной концентрации по сравнению с в/в

введением. Это имеет важные последствия для таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, где современные способы лечения ограничены инъекцией, достигают низкого процента антитела в целевой области заболевания, такой как тонкий кишечник в случае таких заболеваний, как воспалительное заболевание кишечника, и, тем не менее, имеют неспецифические эффекты вследствие высокой системной экспозиции антительного лекарственного средства. Этот состав ионной жидкости может доставить сопоставимую концентрацию инфликсимаба в локальной ткани при ограничении количества, которое достигает системного кровотока, по сравнению с общепринятым подходами на основе инъекции.

Пример 5: визуализация локальной доставки инфликсимаба посредством холина-гликолевой кислоты

[00179] Взрослых недиабетических самцов крыс Wistar подвергали голоданию в течение ночи, но обеспечивали свободный доступ к воде, а затем им дозировали посредством инъекции в тощую кишку (IJ) инфликсимаб и 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/ 50% глицерина или дозирование не проводили (в качестве наивного контроля). Крыс умерщвляли через 5 ч, и в это время тонкий кишечник извлекали из каждого животного и промывали PBS. Применяли способ ополаскивания-закручивания для каждой ткани кишечника, фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалином и заливали парафином. Для детекции инфликсимаба использовали Amp HQ ИС (Ventana Systems), набор для детекции амплификации сигнала тирамида, для образцов тканей с использованием Ventana Discovery Ultra Platform. Для детекции инфликсимаба использовали конъюгат поликлонального антитела кролика против Fc IgG человека с HRP (1:1000) (Abcam), поскольку это антитело имеет константную область человека. Изображения анализировали с использованием программного обеспечения Indica Labs HALO Software на основе технологии AI для определения областей тканей для каждого тестируемых условий, как показано на **фиг.4А**. Этот способ позволил визуализацию инфликсимаба в ткани тонкого кишечника с низким фоновым уровнем, как показано на **фиг.4В**. В ткани был выявлен в 7,5 раз более высокий сигнал моноклонального антитела против TNF- α (инфликсимаб) относительно фонового уровня, как показано на **фиг.4С**.

Пример 6: стабильность инфликсимаба при высоких концентрациях в холине-гликолевой кислоте в соответствии с круговым дихроизмом (CD) после 1 недели при комнатной температуре

[00180] Получали состав, содержащий 50% холина-гликолевой кислоты 1:1 и 50% глицерина с конечной концентрацией антитела 75 мг/мл (инфликсимаб, химерное моноклональное антитело против TNF- α , приобретенное от Novus Biologicals). Состав держали при комнатной температуре в течение 1 недели после смешения, а затем подвергали диализу с использованием 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, и кассет для диализа Thermo Scientific™ Slide-A-Lyzer™ G2 с пороговым значением молекулярной массы для мембраны 10 кДа в течение 48 ч. В качестве контролей, инфликсимаб приготавливали свежим в буфере (положительный контроль) и подвергали термической

денатурации путем воздействия на инфликсимаб в буфере 90°C в течение по меньшей мере 20 мин (отрицательный контроль). Концентрации антител доводили до 0,2 мг/мл с использованием 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, а затем проводили анализ вторичной структуры с использованием кругового дихроизма (CD). Образцы (400 мкл) загружали в прямоугольные кварцевые ячейки (длина пути 1 мм, Starna Cells, 1-Q-1) и спектры CD в дальней УФ-области (195-260 нм) получали с использованием спектрополяриметра CD Jasco J-815.

[00181] Антитело против TNF- α в концентрации 75 мг/мл в 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/ 50% глицерина после 1 недели при комнатной температуре сохраняло ту же вторичную структуру посредством CD по сравнению с свежеприготовленным антителом против TNF- α в буфере, что показало, что ионная жидкость не влияла на вторичную структуру антитела, в этой концентрации или в этих условиях хранения, как показано на **фиг.5**.

Пример 7: стабильность инфликсимаба в холине-гликолевой кислоте посредством дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF) после 1 недели при комнатной температуре

[00182] Получали состав, содержащий 50% холина-гликолевой кислоты 1:1 и 50% глицерина с антителом в конечной концентрации 75 мг/мл (инфликсимаб, химерное моноклональное антитело против TNF- α , приобретенное от Novus Biologicals). Состав держали при комнатной температуре в течение 1 недели после смешения, а затем подвергали диализу с использованием 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, и кассет для диализа Thermo Scientific™ Slide-A-Lyzer™ G2 с пороговым значением молекулярной массы для мембраны 10 кДа в течение 48 ч. В качестве контролей, инфликсимаб приготавливали свежим в буфере (положительный контроль). Концентрации антитела доводили до 0,2 мг/мл с использованием 10 мМ натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, а затем анализировали температуру плавления белка (T_m) посредством дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF). В каждый образец добавляли оранжевый гелеобразный краситель для белков SYPRO™ (5000x) до конечной концентрации красителя 5x. Образцы (20 мкл) помещали в 96-луночный оптический реакционный планшет MicroAmp™ FAST и накрывали оптической пленкой. С использованием модифицированного QuantStudio 6/7 с разобщенными фильтрами возбуждения и испускания образцы нагревали до 25° в течение 2 мин со скоростью 1,6°C/с, постепенно нагревали до 99°C со скоростью 0,05°C/с и держали при 99°C в течение 2 мин. Детекцию проводили с использованием x1-m3 (длина волны возбуждения 470±15 нм и длина волны испускания 586,5±10 нм). Пик первой производной кривой температуры плавления определял температуру плавления (T_m) для каждого образца. Данные анализировали с использованием программного обеспечения Protein Thermal Shift™ Software v1.4.

[00183] Не наблюдали сдвигов температуры плавления антитела против TNF- α (инфликсимаб) в дозе 75 мг/мл в 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/ 50% глицерина после 1 недели при комнатной температуре (68,6°C) относительно свежеприготовленного

антитела против TNF- α в буфере (68,7°C), что указывает на то, что на стабильность антитела на влияло присутствие ионной жидкости в этой концентрации или в этих условиях хранения, как показано на **фиг.6**.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, где терапевтическое средство содержит антитело или антительный реагент.

2. Композиция по п.1, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

3. Композиция по п.1 или 2, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, где композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

7. Композиция по п.6, где первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, или предусматривается их комбинация.

8. Композиция по п.6 или 7, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

9. Композиция по любому из пп. 6-8, где первая ионная жидкость и вторая ионная

жидкость содержат:

(i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно;

(ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или

(iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, дополнительно содержащая глицерин.

11. Композиция по п.10, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

12. Композиция по п.10 или 11, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1;

(ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2 или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1;

(iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1;

(iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или

(v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1.

13. Композиция по п.10 или 11, где композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или

(ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость

содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

14. Композиция по любому из пп. 1-13, где антители или антительный реагент выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адотрастузумаба, адотрастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотозумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пендатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szszs, голимумаба, ибритумомаба, ибритутомаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-dyub, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксибакумаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба, сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmn, буросумаба, буросумаба-twza, эренумаба, эренумаба-aooe, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксумаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

15. Композиция по любому из пп. 1-13, где антители или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

16. Композиция по п.15, где инфликсимаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-dyub, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-axxq.

17. Композиция по п.15 или 16, где адалимумаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и адалимумаба-bwwd.

18. Композиция по любому из пп. 1-17, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных средств.

19. Композиция по п.18, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

20. Композиция по п.18 или 19, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

21. Композиция по любому из пп. 1-20, где композиция составлена для доставки на

слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинации.

22. Композиция по п.21, где слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

23. Композиция по любому из пп. 1-22, где композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

24. Композиция по любому из пп. 1-23, где композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации.

25. Композиция по любому из пп. 1-24, где композиция составлена для перорального введения.

26. Композиция по любому из пп. 1-25, где композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, капли, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

27. Композиция по любому из пп. 1-26, где композиция инкапсулирована в капсулу.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-27 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

29. Способ лечения заболевания или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-27 или фармацевтической композиции по п.28.

30. Способ по п.29, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинацию.

31. Способ по п.30, где воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация характеризуются гиперактивной иммунной системой.

32. Способ по п.30 или 31, где воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация выбраны из группы, состоящей из ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительного заболевания кишечника и их комбинации.

33. Способ по п.29, где заболевание или нарушение представляет собой диабет.

34. Способ по любому из пп. 29-33, дополнительно включающий введение одного или нескольких дополнительных средств.

35. Способ по п.34, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

36. Способ по п.34, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

37. Способ по любому из пп. 29-36, где способ доставляет композицию на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинацию у индивидуума.

38. Способ по п.37, где слизистая оболочка представляет собой назальную

слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

39. Способ по любому из пп. 29-38, где введение включает введение в желудочно-кишечный тракт индивидуума.

40. Способ по любому из пп. 29-39, где введение включает подкожное введение, внутривенное введение, местное введение, введение в тощую кишку, пероральное введение или их комбинацию.

41. Способ по любому из пп. 29-40, где введение включает пероральное введение.

42. Способ по любому из пп. 29-41, где композицию вводят в однократной дозе.

43. Способ по любому из пп. 29-41, где композицию вводят многократными дозами.

44. Способ повышения растворимости терапевтического средства, включающий составление композиции, содержащей терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, где терапевтическое средство содержит антитело или антительный реагент.

45. Способ по п.44, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

46. Способ по п.44 или 45, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

47. Способ по любому из пп. 44-46, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

48. Способ по любому из пп. 44-47, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

49. Способ по любому из пп. 44-48, где композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

50. Способ по п.49, где первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного

компонента, или предусматривается их комбинация.

51. Способ по п.49 или 50, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октеновой кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

52. Способ по любому из пп. 49-51, первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость содержат:

(i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно;

(ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или

(iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

53. Способ по любому из пп. 44-52, дополнительно включающий глицерин.

54. Способ по п.53, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

55. Способ по п.53 или 54, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1;

(ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1;

(iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1;

(iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или

(v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1.

56. Способ по п.53 или 54, где композиция содержит первую ионную жидкость и

вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или

(ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

57. Способ по любому из пп. 44-56, где антитело или антительный реагент выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адо-трастузумаба, адо-трастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотозумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пендатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szszs, голимумаба, ибритумомаба, ибритутомаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-dyub, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксибакумаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба, сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmn, бурсумаба, бурсумаба-twza, эренумаба, эренумаба-аоое, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксомаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

58. Способ по любому из пп. 44-56, где антитело или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

59. Способ по п.58, где инфликсимаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-dyub, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-аххq.

60. Способ по п.58 или 59, где адалимумаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и

адалимуаба-bwwd.

61. Способ по любому из пп. 44-60, где композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств.

62. Способ по п.61, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

63. Способ по п.61 или 62, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

64. Способ по любому из пп. 44-63, где композиция составлена для доставки на слизистую оболочку, через слизистую оболочку, или их комбинации.

65. Способ по п.64, где слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

66. Способ по любому из пп. 44-65, где композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

67. Способ по любому из пп. 44-66, где композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации.

68. Способ по любому из пп. 44-67, где композиция составлена для перорального введения.

69. Способ по любому из пп. 44-68, где композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, капли, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

70. Способ по любому из пп. 44-69, где композиция инкапсулирована в капсулу.

71. Способ повышения доставки терапевтического средства в системный кровоток индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей терапевтическое средство и по меньшей мере одну ионную жидкость, индивидууму, где терапевтическое средство содержит антитело или антителый реагент.

72. Способ по п.71, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента.

73. Способ по п.71 или 72, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

74. Способ по любому из пп. 71-73, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит катионный компонент и анионный компонент в молярном соотношении 1:1, 1:2,

1:3, 1:4, 2:1, 3:1 или 4:1.

75. Способ по любому из пп. 71-74, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1, холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1 или любую их комбинацию.

76. Способ по любому из пп. 71-75, где композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость различаются.

77. Способ по п.76, где первая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, вторая ионная жидкость содержит холин в качестве катионного компонента, или предусматривается их комбинация.

78. Способ по п.76 или 77, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость независимо содержат анионный компонент, выбранный из группы, состоящей из малоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, миндальной кислоты, DL-2-фенилпропионовой кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, виннокаменной кислоты, 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, декановой кислоты, молочной кислоты, коричной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты, 2-октенной кислоты, цитронелловой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и бензойной кислоты.

79. Способ по любому из пп. 76-78, где первая ионная жидкость и вторая ионная жидкость содержат:

(i) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно;

(ii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1, соответственно; или

(iii) холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, соответственно.

80. Способ по любому из пп. 71-79, дополнительно включающий глицерин.

81. Способ по п.80, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении 95%:5%, 90%:10%, 85%:15%, 80%:20%, 75%:25%, 70%:30, 65%:35%, 60%:40%, 55%:45%, 50%:50%, 45%:55%, 40%:60%, 35%:65%, 30%:70%, 25%:75%, 20%:80%, 15%:85%, 10%:90% или 5%:95%.

82. Способ по п.80 или 81, где композиция содержит по меньшей мере одну ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:90%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-

фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1;

(ii) 25%:75%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1, холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:2 или холин-коричную кислоту в молярном соотношении 1:1;

(iii) 50%:50%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1, 2:1 или 1:2, холин-яблочную кислоту в молярном соотношении 2:1 или 1:1, холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1, холин-молочную кислоту в молярном соотношении 1:1 или холин-янтарную кислоту в молярном соотношении 2:1;

(iv) 75%:25%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1 или холин-лимонную кислоту в молярном соотношении 3:1; или

(v) 90%:10%, где по меньшей мере одна ионная жидкость содержит холин-виннокаменную кислоту в молярном соотношении 2:1.

83. Способ по п.80 или 81, где композиция содержит первую ионную жидкость и вторую ионную жидкость, и где композиция содержит первую ионную жидкость, вторую ионную жидкость и глицерин в соотношении:

(i) 10%:45%:45%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:2 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 2:1; или

(ii) 10%:40%:50%, где первая ионная жидкость содержит холин-3-фенилпропионовую кислоту в молярном соотношении 1:1 и вторая ионная жидкость содержит холин-гликолевую кислоту в молярном соотношении 1:1.

84. Способ по любому из пп. 71-83, где антитело или антительный реагент выбраны из группы, состоящей из абциксимаба, адалимумаба, адлимумаба-atto, адо-трастузумаба, адо-трастузумаба эмтанзина, алемтузумаба, алирокумаба, атезолизумаба, авелумаба, базиликсимаба, белимумаба, бевацизумаба, безлотозумаба, блинатумомаба, брентуксимаба, брентуксимаба ведотина, бродалумаба, канакинумаба, капромаба, капромаба пендатида, цертолизумаба, цертолизумаба пегола, цетуксимаба, даклизумаба, даратумумаба, деносумаба, динутуксимаба, дупилумаба, дурвалумаба, экулизумаба, элотузумаба, эволокумаба, этанерцепта, этанерцепта-szss, голимумаба, ибритумомаба, ибритумомаба тиуксетана, идаруцизумаба, инфликсимаба, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-duyb, ипилимумаба, иксекизумаба, меполизумаба, натализумаба, нецитумумаба, ниволумаба, обилтоксаксимаба, обинутузумаба, окрелизумаба, офатумумаба, оларатумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, пембролизумаба, пертузумаба, рамукриумаба, ранибизумаба, раксибакумаба, реслизумаба, ритуксимаба, секукинумаба, силтуксимаба, тоцилизумаба, трастузумаба, устекинумаба, ведолизумаба,

сарилумаба, гуселкумаба, инотузумаба озагомицина, инотузумаба, адалимумаба-adbm, гемтузумаба озагомицина, гемтузумаба, бевацизумаба-awwb, бенрализумаба, эмицизумаба, эмицизумаба-kxwh, трастузумаба-dkst, инфликсимаба-qbtx, ибализумаба, ибализумаба-iiyk, тилдракизумаба, тилдракизумаба-asmn, буросумаба, буросумаба-twza, эренумаба, эренумаба-aooe, тозитумомаба, могамулизумаба, моксетумомаба, моксетумомаба пасудотокса, цемиплимаба, полатузумаба, катумаксомаба, полатузумаба ведотина и любых их комбинаций.

85. Способ по любому из пп. 71-83, где антитело или антительный реагент представляет собой инфликсимаб или его биосимиляр, адалимумаб или его биосимиляр, или их комбинацию.

86. Способ по п.85, где инфликсимаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из инфликсимаба, инфликсимаба-dyub, инфликсимаба-abda, инфликсимаба-qbtx и инфликсимаба-axxq.

87. Способ по п.85 или 86, где адалимумаб или его биосимиляр выбран из группы, состоящей из адалимумаба, адалимумаба-atto, адалимумаба-adaz, адалимумаба-afzb и адалимумаба-bwwd.

88. Способ по любому из пп. 71-87, композиция дополнительно содержит одно или несколько дополнительных средств.

89. Способ по п.88, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного соединения и полипептида.

90. Способ по п.88 или 89, где одно или несколько дополнительных средств выбраны из группы, состоящей из кортикостероида, аминосалицилатов, иммуномодулятора, моноклонального антитела и биологического средства.

91. Способ по любому из пп. 71-90, где композиция составлена для доставки на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинации.

92. Способ по п.91, где слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

93. Способ по любому из пп. 71-92, где композиция составлена для введения в желудочно-кишечный тракт.

94. Способ по любому из пп. 71-93, где композиция составлена для подкожного введения, внутривенного введения, местного введения, введения в тощую кишку, перорального введения или их комбинации.

95. Способ по любому из пп. 71-94, где композиция составлена для перорального введения.

96. Способ по любому из пп. 71-95, где композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, пилюли, каплет, капсулы, спрея, аэрозоля, сиропа, жидкости и их комбинации.

97. Способ по любому из пп. 71-96, где композиция инкапсулирована в капсулу.

98. Способ по любому из пп. 71-97, где индивидуум имеет заболевание или нарушение, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинацию.

99. Способ по п.98, где воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация характеризуются гиперактивной иммунной системой.

100. Способ по п.98 или 99, где воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание или их комбинация выбраны из группы, состоящей из ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительного заболевания кишечника и их комбинации.

101. Способ по любому из пп. 71-97, где индивидуум имеет заболевание или нарушение, где заболевание или нарушение представляет собой диабет.

102. Способ по любому из пп. 71-101, где способ доставляет композицию на слизистую оболочку, через слизистую оболочку или их комбинацию у индивидуума.

103. Способ по п.102, где слизистая оболочка представляет собой назальную слизистую оболочку, слизистую оболочку полости рта, вагинальную слизистую оболочку или их комбинацию.

104. Способ по любому из пп. 71-103, где введение включает введение в желудочно-кишечный тракт индивидуума.

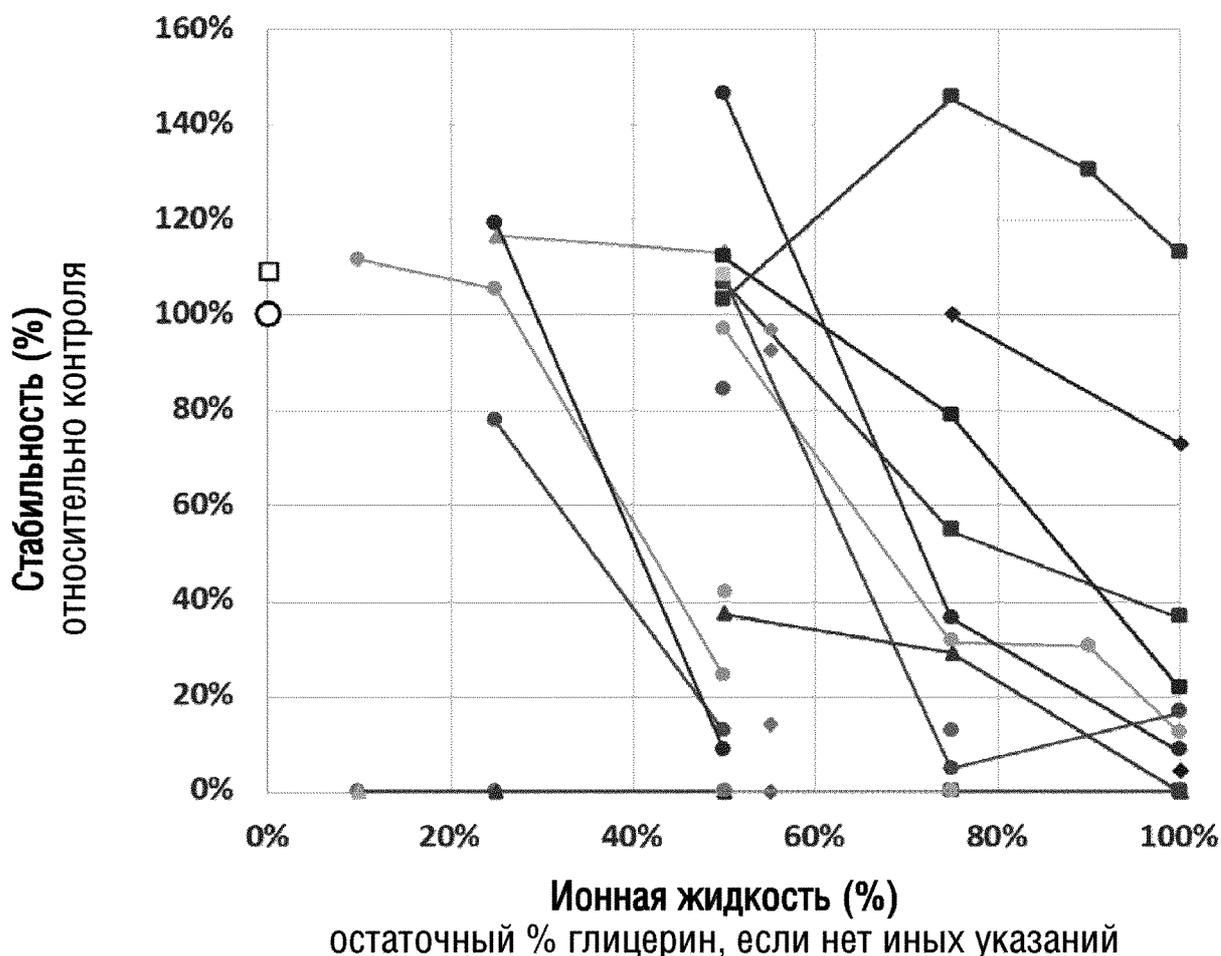
105. Способ по любому из пп. 71-104, где введение включает подкожное введение, внутривенное введение, местное введение, введение в тощую кишку, пероральное введение или их комбинацию.

106. Способ по любому из пп. 71-105, где введение включает пероральное введение.

107. Способ по любому из пп. 71-106, где композицию вводят в однократной дозе.

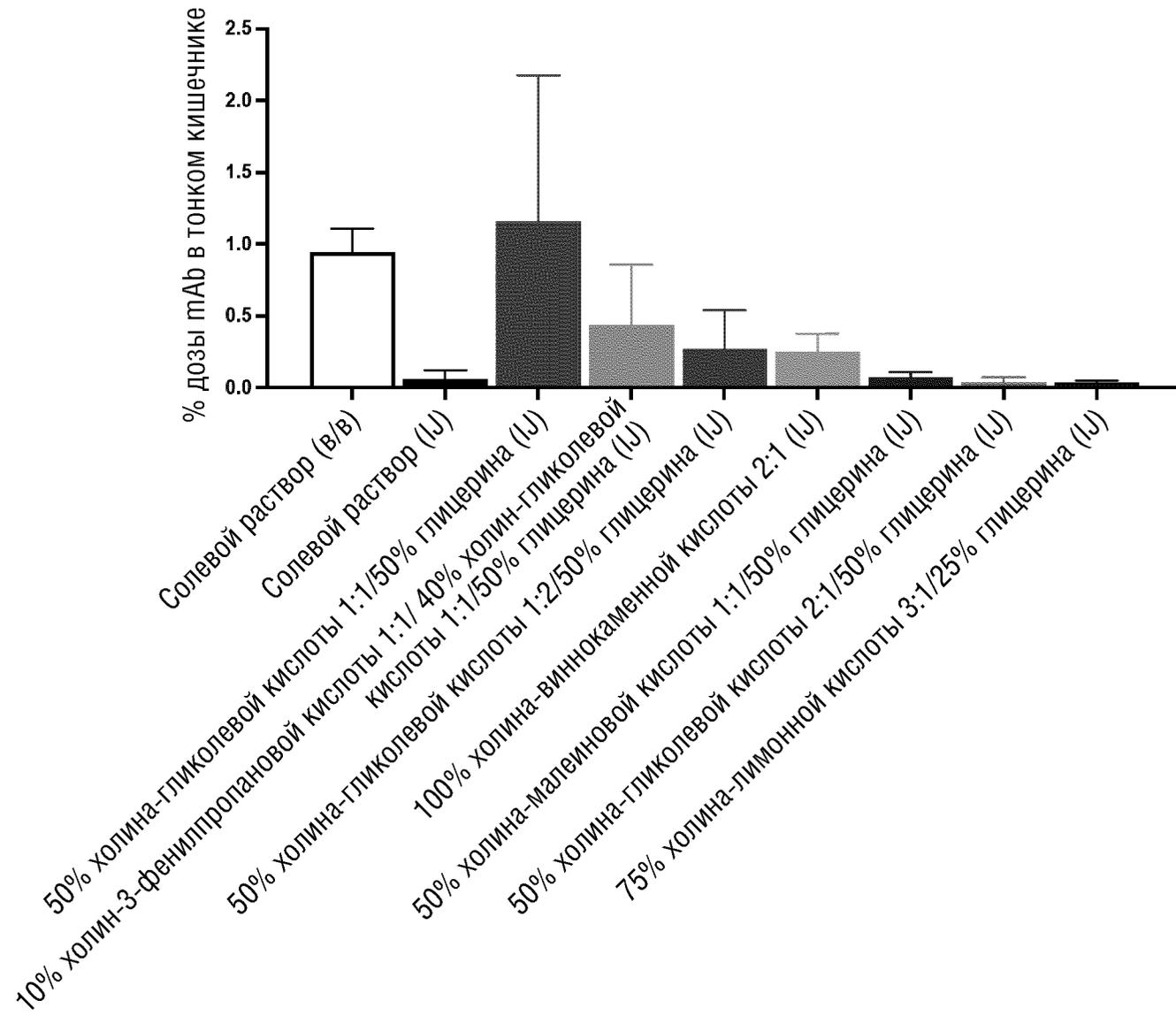
108. Способ по любому из пп. 71-107, где композицию вводят многократными дозами.

ФИГ.1

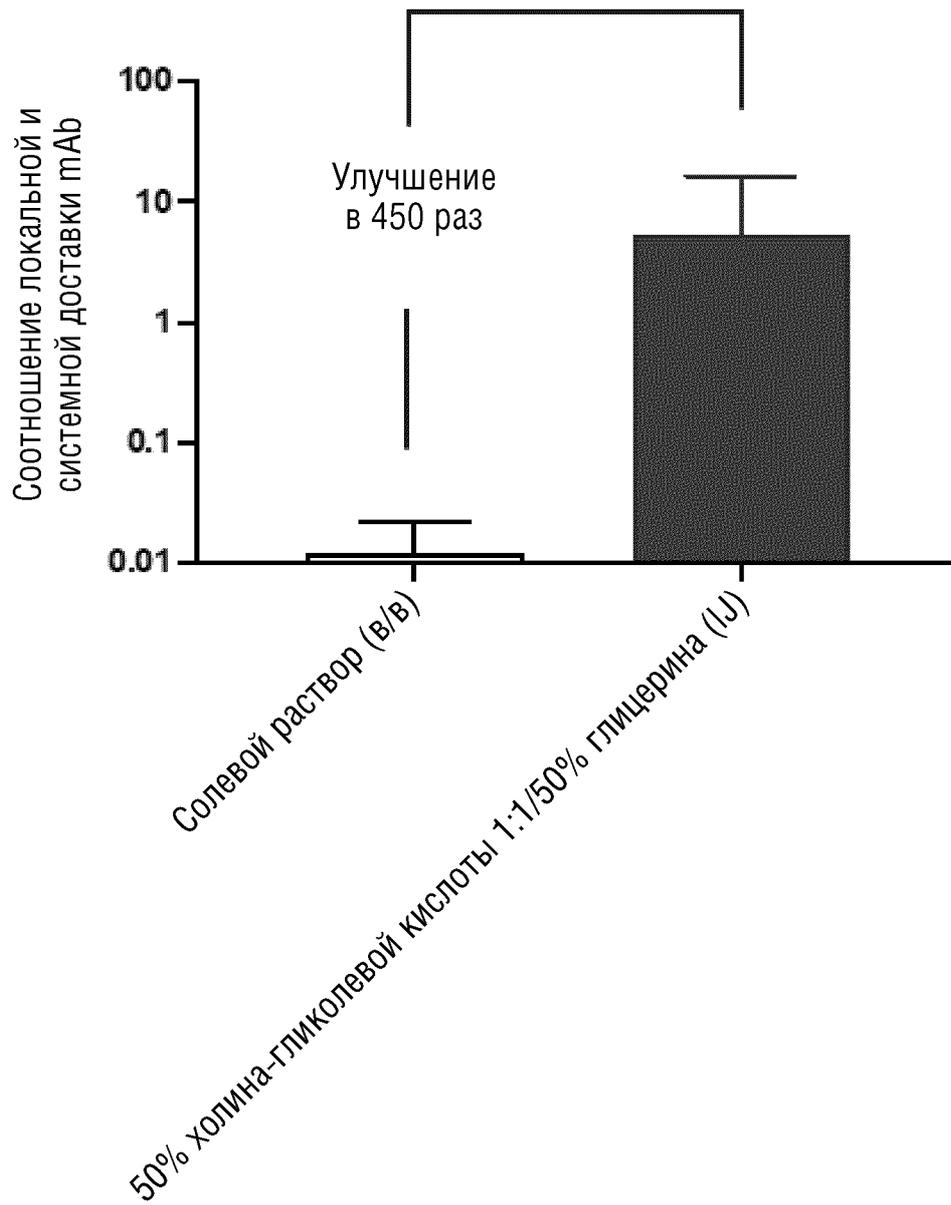


- | | |
|--|---|
| ○ Только буфер 100% (контроль) | ■ Холин-малеиновая кислота 2:1 |
| □ Только глицерин 100% (контроль) | ● Холин-малеиновая кислота 1:1 |
| ◆ Холин-малоновая кислота 1:1 | ■ Холин-виннокаменная кислота 2:1 |
| ▲ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:2 | ▲ Холин-3-(4-гидроксифенил)пропионовая к-та 1:2 |
| ◆ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:1 | ◆ Холин-декановая кислота 1:2 |
| ▲ Холин-миндальная кислота 1:2 | ● Холин-коричная кислота 1:1 |
| ▲ Холин-миндальная кислота 1:1 | ▲ Холин-молочная кислота 1:2 |
| ◆ Холин-DL-2-фенилпропионовая кислота 1:1 | ● Холин-молочная кислота 1:1 |
| ■ Холин-гликолевая кислота 2:1 | ◆ Холин-уксусная кислота 1:1 |
| ◆ Холин-гликолевая кислота 1:1 | ◆ Холин-лимонная кислота 3:1 |
| ▲ Холин-гликолевая кислота 1:2 | ■ Холин-фосфорная кислота 2:1 |
| ◆ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 1:1 45% | |
| ◆ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45% | |
| ◆ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:1 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45% | |
| ▲ Холин-3-фенилпропановая кислота 1:1 25%/ холин-виннокаменная кислота 2:1 75% | |
| ◆ Холин-декановая кислота 1:2 10%/ холин-гликолевая кислота 2:1 45% | |
| ◆ Холин-2-октенная кислота 1:1 | |
| ◆ Холин-цитронелловая кислота 1:1 | |
| ◆ Холин-янтарная кислота 2:1 | |
| ◆ Холин-салициловая кислота 1:1 | |
| ◆ Холин-бензойная кислота 1:1 | |

ФИГ.2



ФИГ.3

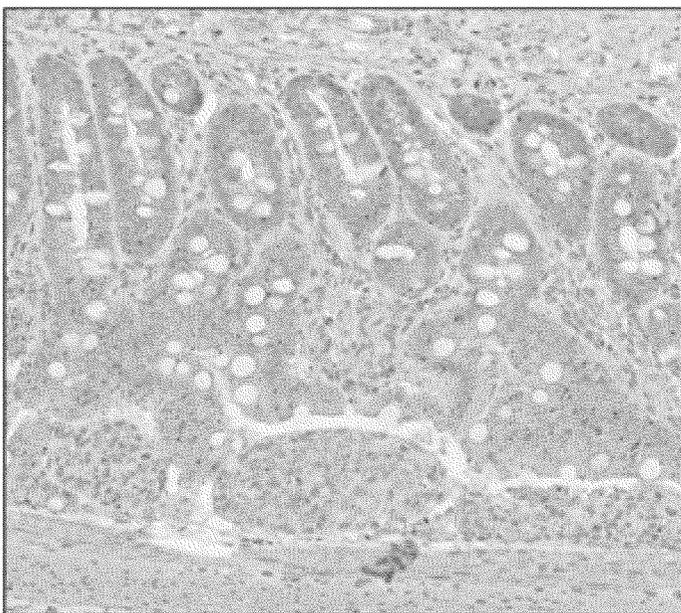


ФИГ.4А

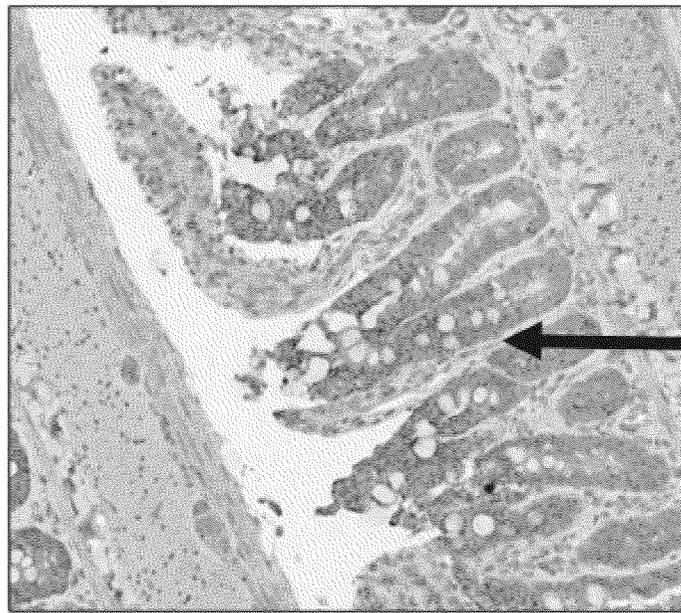


ФИГ.4В

Наивный контроль
(инфликсимаб не присутствует)

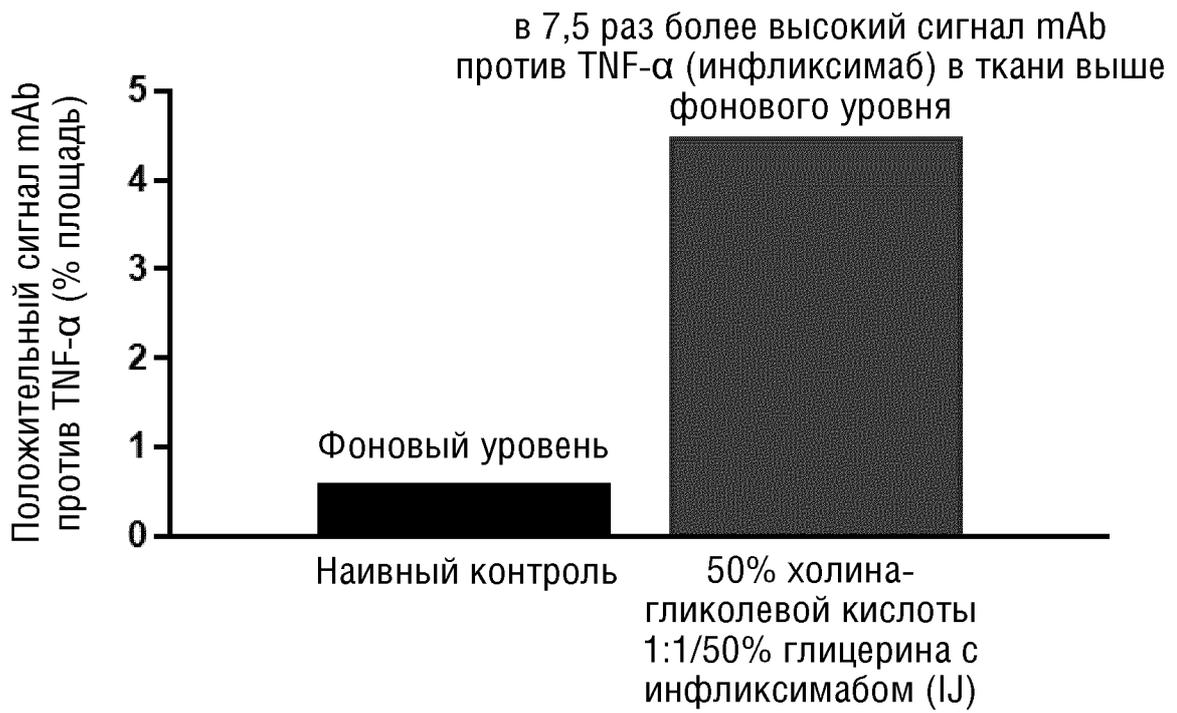


50% холина-гликолевой кислоты
1:1/50% глицерина с инфликсимабом

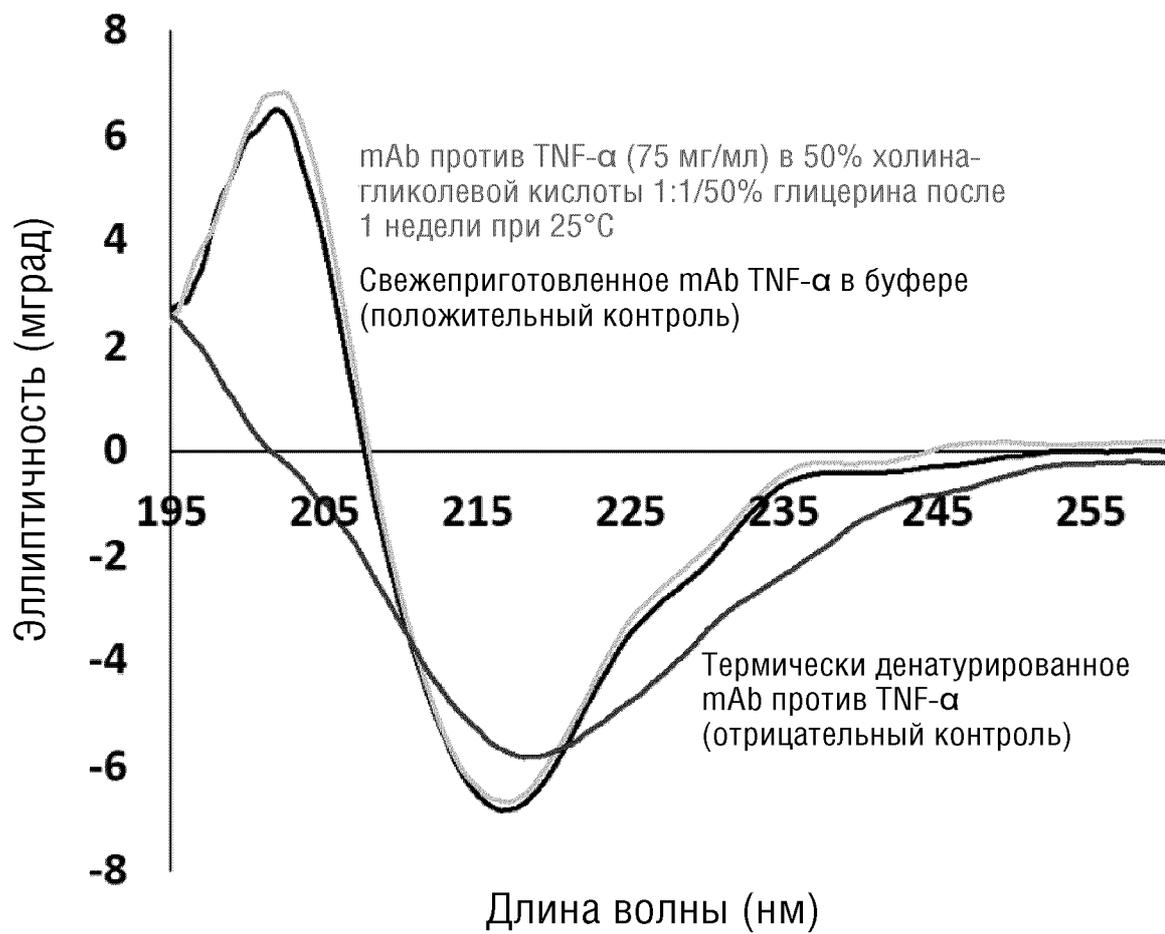


Высокая
концентрация
сигнала
инфликсимаба в
ткани кишечника
в случае состава с
ионной жидкостью

ФИГ.4С

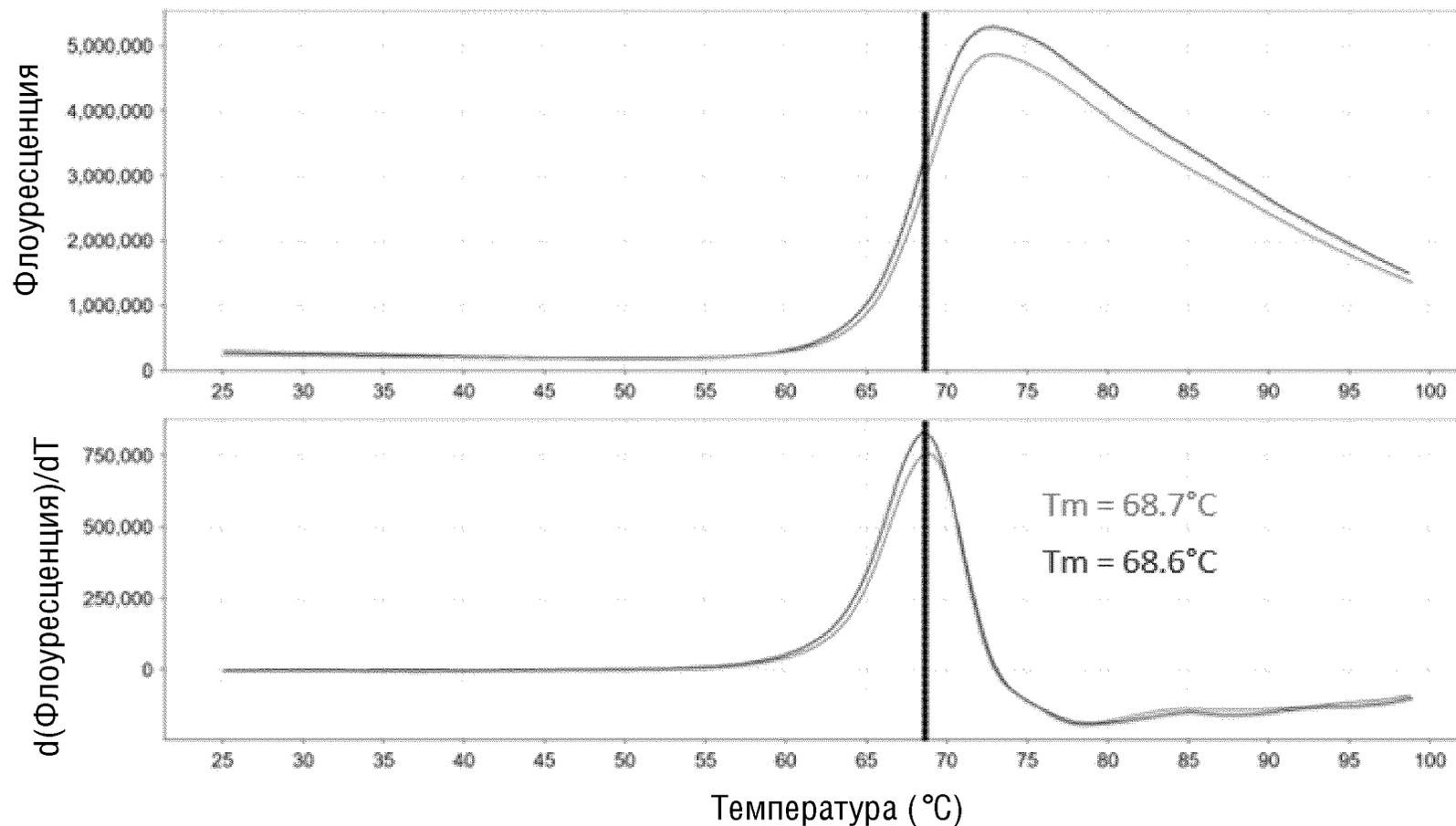


ФИГ.5



ФИГ.6

Свежеприготовленное mAb TNF- α в буфере
mAb против TNF- α (75 мг/мл) в 50% холина-гликолевой кислоты 1:1/50% глицерина после 1 недели при 25°C



Температура плавления (Tm) белка, указанная с использованием первого производного кривой плавления