УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128098** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2021 04496**

(22) Дата подання заявки: **11.02.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **04.04.2024**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/807,006, 62/880,846, 62/947,198**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.02.2019, 31.07.2019, 12.12.2019**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **03.11.2021, Бюл.№ 44**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **03.04.2024, Бюл.№ 14**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2020/017594, 11.02.2020**

(72) Винахідник(и):
Корвері Вінсент Джон (US),
Пісупаті Картік (US),
Ші Гален Хуайцю (US)

(73) Володілець (володільці):
ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)

(74) Представник:
Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2018/0201673 A1, 19.07.2018
US 2012/0315285 A1, 13.12.2012
CN 106474470 A, 08.03.2017
WO 2016/059512 A1, 21.04.2016
US 2017/0218092 A1, 03.08.2017
US 2014/0348856 A1, 27.11.2014
US 9700485 B2, 11.07.2017

UA 128098 C2

(54) ВОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АНТИТІЛА ПРОТИ IL-17A

(57) Реферат:

Винахід стосується стабільної водної фармацевтичної композиції на основі антитіла IL-17A та способу лікування ревматоїдного артриту (RA), псоріазу (Ps), генітального псоріазу (GenPs), свербежу, анкілозуючого спондиліту (AS), псоріатичного артриту (PA), пальмоплантарного пустульозу (PPP), супуративного гідраденіту (HS) або множинної мієломи (MM) за допомогою водної фармацевтичної композиції, що містить антитіло проти IL-17A, та способу зменшення

пов'язаного з ін'єкцією болю, якого зазнає пацієнт під час або незабаром після SQ-, IP- та/або IM-введення водної фармацевтичної композиції, що містить антитіло проти IL-17A.

Цей винахід належить до галузі медицини. Більш конкретно, цей винахід стосується придатних для підшкірного ("SQ"), внутрішньом'язового ("IM") та/або внутрішньочеревинного ("IP") введення водних фармацевтичних композицій, які містять терапевтичні антитіла.

Введення терапевтичних антитіл шляхом SQ, IP та/або IM введення є загальноприйнятим та доцільним. Такі шляхи введення дозволяють доставляти терапевтичне антитіло протягом короткого проміжку часу і дозволяють пацієнтам самостійно вводити терапевтичні антитіла, не відвідуючи медичного працівника. Однак виготовлення терапевтичних антитіл у вигляді водних фармацевтичних композицій, придатних для SQ, IM та/або IP введення, є одночасно складним та непередбачуваним. Крім того, при застосуванні таких шляхів введення повідомлялось про небажаний біль, пов'язаний з ін'єкцією, навіть після того як голку шприца видалено, що може погіршити комплаєнтність пацієнта до терапії.

Складність та непередбачуваність, пов'язані з виготовленням терапевтичних антитіл у вигляді водних фармацевтичних композицій, придатних для SQ, IM та/або IP введення, частково зумовлені численними властивостями, якими має володіти фармацевтична композиція для того, щоб бути терапевтично життєздатною. Водні фармацевтичні композиції мають забезпечувати стабільність терапевтичного антитіла у розчині, і водночас підтримувати функціональні характеристики терапевтичного антитіла, необхідні для терапевтичної ефективності, такі як цільова спорідненість, селективність та ефективність. Крім того, водна фармацевтична композиція також має бути безпечною для введення пацієнтам і добре переноситись пацієнтами, а також бути прийнятною для виробництва та зберігання.

Виготовлення лікарської форми з високими концентраціями терапевтичних антитіл є ще більш складним завданням. Наприклад, щодо водних композицій висококонцентрованих терапевтичних антитіл повідомлялось про збільшення швидкості деградації антитіл, розщеплення, скорочення, агрегацію високомолекулярних сполук, димеризацію, тримеризацію, зсув pH осаду, помутніння, зміну кольору розчину, зміну заряду, ізомеризацію, окиснення та/або дезамінування (усі з яких впливають на концентрацію терапевтичних антитіл, функціональність та ефективність). Іншою відомою проблемою при виготовленні лікарських форм з високими концентраціями терапевтичних антитіл є збільшення в'язкості, яке може негативно вплинути на SQ, IM та/або IP введення водної фармацевтичної композиції. Крім того, відносно композицій, що мають підвищену в'язкість, повідомлялось про біль, пов'язаний з ін'єкцією.

Крім того, деякі терапевтичні антитіла, такі як іксекізумаб (ixekizumab), мають розподіл заряду, що призводить до високих рівнів міжмолекулярних взаємодій (наприклад, як може бути показано динамічним розсіюванням світла), розділення фаз, гелеутворення та осадження, що робить розчинність молекули у водному розчині, особливо при високих концентраціях, дуже складною для збалансування. Розподіл заряду таких антитіл може також проявлятись в ізоелектричній точці, що перешкоджає виготовленню лікарської форми з нейтральним pH. Наприклад, деякі терапевтичні антитіла мають таку полярність або такий дипольний момент, що вони залишаються стабільними у водних композиціях лише у вузьких вікнах ненейтральних значень pH. При цьому повідомлялось про біль, пов'язаний з ін'єкціями для кислих (наприклад, ≤pH 6,5) фармацевтичних композицій терапевтичних антитіл. Отже такі терапевтичні антитіла, наприклад, як іксекізумаб, який має ізоелектричну точку 8,1 (що вимагає композиції з кислим значенням pH), створюють додаткові непередбачувані складнощі для виготовлення лікарських форм таким чином, який убалансовує стабільність терапевтичного антитіла з функціональними властивостями, що є необхідними для ефективності, а також переносності пацієнтами.

Іксекізумаб є високоспецифічним антагоністичним антитілом проти IL17A, як описано, наприклад, у патенті США № 7,838,638. Іксекізумаб, наявний у продажу під торговою назвою TALTZ®, вводять пацієнтам підшкірним шляхом у вигляді висококонцентрованої (приблизно 80 мг/мл) фармацевтичної композиції, що має кисле значення pH (приблизно 5,7). Наявна у продажу фармацевтична композиція іксекізумабу, як описано в патенті США № 9,376,491, також має високі концентрації цитратного буфера (приблизно 20 мМ) і NaCl (приблизно 200 мМ). Однак фармацевтичні композиції, що мають кисле значення pH та високі концентрації NaCl та/або цитратного буфера, супроводжуються пов'язаним з ін'єкцією болем, і пацієнти повідомляли про біль, пов'язаний з ін'єкцією, після введення наявної у продажі фармацевтичної композиції іксекізумабу.

Біль, пов'язаний з ін'єкціями водних фармацевтичних композицій, що містять терапевтичні антитіла, є складною багатофакторною проблемою. Наприклад, кожний окремий компонент та/або концентрація, їх співвідношення та характеристики у водній фармацевтичній композиції можуть впливати на пов'язаний з ін'єкцією біль, пов'язаний з терапією. Подібним чином, окремі компоненти (та/або їх концентрації, співвідношення та характеристики) можуть впливати на стабільність, функціональні характеристики, технологічність та/або переносність виготовленого

терапевтичного антитіла у водній фармацевтичній композиції. Отже, водночас з тим, що конкретна корекція композиції може чинити прийнятний вплив на згаданий аспект композиції, ця сама корекція може також негативно впливати на інші аспекти композиції. Ще більше додає до складності те, що повідомлялось про майже необмежену кількість різних компонентів композицій (наприклад, буферів та наповнювачів), а також їх концентрацій та співвідношень. Однак залишається практично незначною або відсутньою кореляція для прогнозування впливу конкретної композиції на різні властивості та характеристики даного терапевтичного антитіла.

Відповідно, існує потреба у водній фармацевтичній композиції терапевтичних антитіл, придатній для SQ, IM та/або IP введення, яка добре переноситься пацієнтами, демонструючи терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю. Більш конкретно, існує потреба у такій водній фармацевтичній композиції для висококонцентрованих терапевтичних антитіл, що мають ізоелектричну точку, не сумісну з нейтральним pH у розчині, що вимагає водної композиції при кислому значенні pH. Ще більш конкретно, існує потреба у водній фармацевтичній композиції іксекізумабу, придатній для SQ, IM та/або IP введення, яка добре переноситься пацієнтами, демонструючи покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю, порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу (як описано в патенті США №9,376,491). Така водна фармацевтична композиція має також забезпечувати стабільність терапевтичного антитіла та зберігати властивості терапевтичного антитіла, необхідні для терапевтичної ефективності. Такі водні фармацевтичні композиції також мають бути такими, що можуть піддаватися коригуванню для виготовлення і переважно мати подовжений термін зберігання.

Надані у цьому описі водні фармацевтичні композиції несподіваним і неочікуваним чином задовольняють вищезазначені потреби. Більш конкретно, водні фармацевтичні композиції, надані в цьому описі, являють собою безбуферні водні фармацевтичні композиції, придатні для SQ, IM та/або IP введення високих концентрацій іксекізумабу, водночас зберігаючи функціональні характеристики іксекізумабу, необхідні для терапевтичної ефективності. Крім того, надані в цьому описі водні фармацевтичні композиції добре переносяться пацієнтами, демонструючи покращений рівень пов'язаного з ін'єкціями болю, порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу, та забезпечуючи терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

Відповідно, цим винаходом надана безбуферна водна фармацевтична композиція для SQ, IM або IP введення висококонцентрованого терапевтичного антитіла пацієнту з терапевтично прийнятним рівнем пов'язаного з ін'єкцією болю, де згадана водна фармацевтична композиція містить терапевтичне антитіло в концентрації більше 50 мг/мл, 60 мг/мл, 70 мг/мл, 80 мг/мл, 90 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл або 120 мг/мл; сахарозу в концентрації 234мМ±10 %, і поверхнево-активну речовину в концентрації від 0,005 % (у відношенні маси до об'єму)±10 % до 0,05 % (у відношенні маси до об'єму)±10 %, при цьому згадана фармацевтична композиція являє собою водний розчин при pH від 5,2 до 6,5. Згідно з конкретними варіантами здійснення цього винаходу поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20 або полісорбат 80. В інших конкретних варіантах здійснення цього винаходу згадана поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80. За деякими варіантами здійснення цього винаходу безбуферна водна фармацевтична композиція по суті не містить наповнювача, що регулює іонну тонічність. Згідно з деякими варіантами здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція по суті не містить L-амінокислотних наповнювачів. Згідно з іншими варіантами здійснення цього винаходу згадане антитіло має ізоелектричну точку, не сумісну з нейтральним pH у розчині. Згідно з деякими такими варіантами здійснення цього винаходу згадане антитіло має ізоелектричну точку $\geq$7,5, і ще в інших варіантах здійснення цього винаходу згадане антитіло має ізоелектричну точку $\geq$8,0. Крім того, в конкретних варіантах здійснення водних фармацевтичних композицій, наданих в цьому описі, згадане терапевтичне антитіло являє собою антитіло проти IL-17A, що включає LCVR, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7, і HCVR, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8. Іще в інших варіантах здійснення цього винаходу згадане антитіло проти IL17A включає легкий ланцюг (LC), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9, і важкий ланцюг (HC), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10. За деякими варіантами здійснення цього винаходу надана водна фармацевтична композиція за цим винаходом, при цьому згадана водна фармацевтична композиція при SQ, IP та/ або IM введенні пацієнту демонструє знижений ризик та/або прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

За конкретними варіантами здійснення цього винаходу надана безбуферна водна фармацевтична композиція антитіла проти IL7A. За деякими варіантами здійснення цього винаходу згадане антитіло проти IL7A включає варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), що

включає гіперваріабельні ділянки (CDR) LCDR1, LCDR2 і LCDR3, і варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), що включає CDR HCDR1, HCDR2 та HCDR3, де LCDR1 має амінокислотну послідовність SEQIDNO:1, LCDR2 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:2, LCDR3 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:3, HCDR1 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:4, HCDR2 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5, і HCDR3 має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6. За такими варіантами здійснення цього винаходу згадана водна фармацевтична композиція являє собою водний розчин при pH від 5,2 до 6,5 і містить антитіло проти IL17A в концентрації більше 60 мг/мл±10 %, 70 мг/мл±10 %, 80 мг/мл±10 %, 88мг/мл±10 %, 100мг/мл±10 %, 120 мг/мл±10 % або 160мг/мл±10 %; сахарозу в концентрації 234 мМ±10 %; і поверхнево-активну речовину в концентрації від 0,005±10 % до 0,05±10 % (у відношенні маси до об'єму). За деякими варіантами здійснення цього винаходу безбуферна водна фармацевтична композиція по суті не містить наповнювача, що регулює іонну тонічність. В деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана фармацевтична композиція по суті не містить L-амінокислотних наповнювачів. В деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20 або полісорбат 80. В більш конкретних варіантах здійснення цього винаходу згадана поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80. У ще більш конкретних варіантах здійснення цього винаходу полісорбат 80 знаходиться в концентрації 0,03 % (у відношенні маси до об'єму)±10 %. За такими варіантами здійснення цього винаходу згадана безбуферна водна фармацевтична композиція є прийнятною для SQ, IP та/або IM введення пацієнту і демонструє покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

В конкретних варіантах здійснення цього винаходу водні фармацевтичні композиції, надані в цьому описі, містять антитіло в концентрації приблизно 80мг/мл (наприклад, ±10 %); сахарозу в концентрації приблизно 234 мМ (наприклад, ±10 %); і полісорбат 80 в концентрації приблизно 0,03 % (у відношенні маси до об'єму) (наприклад, ±10 %), і згадана фармацевтична композиція по суті не містить наповнювача, що регулює іонну тонічність, по суті не містить L-амінокислотних наповнювачів і має pH приблизно 5,7 (наприклад, ±10 %), і згадане антитіло являє собою антитіло проти IL17A, що включає LCVR, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7, і HCVR, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8. В інших таких варіантах здійснення цього винаходу згадане антитіло проти IL17A включає важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10, і легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9. За такими варіантами здійснення цього винаходу згадана водна фармацевтична композиція є прийнятною для SQ, IP та/або IM введення пацієнту і демонструє покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

В інших варіантах здійснення цього винаходу надана система для підшкірної доставки водної фармацевтичної композиції пацієнту, який потребує лікування. Така система включає в себе пристрій, що має камеру, приводний механізм, конструктивно з'єднаний з камерою, і голку, при цьому згадана камера придатна для зберігання рідини, голка має отвір, сполучений так, щоб уможливити проходження плинного середовища, з виходом з камери, для приймання рідини з камери, а приводний механізм діє для примусового переміщення рідини з камери в отвір голки. Така система також включає в себе фармацевтичну композицію за цим винаходом, розміщену всередині камери, і внутрішня стінка камери має покриття з силіконового масла в кількості менше приблизно 0,4 мг. За деякими більш конкретними варіантами здійснення цього винаходу внутрішня стінка камери має покриття з силіконового масла в кількості приблизно 0,2 мг або в кількості менше ніж приблизно 0,2 мг. За деякими варіантами здійснення згаданої системи, згаданий пацієнт потребує лікування ревматоїдного артриту (RA), псоріазу (Ps), генітального псоріазу (GenPs), свербежу, анкілозуючого спондиліту (AS), псоріатичного артриту (PA), пальмоплантарного пустульозу (PPP), супуративного гідраденіту (HS) або множинної мієломи (MM).

В інших варіантах здійснення цього винаходу наданий спосіб зменшення пов'язаного з ін'єкцією болю та/або забезпечення терапевтично сприятливого рівня пов'язаного з ін'єкцією болю, якого зазнає пацієнт під час або незабаром після SQ, IM та/або IP ін'єкції водної фармацевтичної композиції, що містить терапевтичне антитіло, і цей спосіб включає введення пацієнту водної фармацевтичної композиції за цим винаходом. За деякими варіантами здійснення цим винаходом наданий спосіб доставки терапевтичного антитіла пацієнту з терапевтично прийнятним рівнем пов'язаного з ін'єкцією болю, при цьому цей спосіб включає введення пацієнту фармацевтичної композиції за цим винаходом, й при цьому цей спосіб

забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю. Згідно з іншими варіантами здійснення цим винаходом наданий вдосконалений спосіб доставки терапевтичного антитіла пацієнту, де згадане вдосконалення включає зменшення та/або забезпечення терапевтично прийнятного рівня пов'язаного з ін'єкцією болю при SQ, IM або IP введенні водної фармацевтичної композиції, і цей спосіб включає введення пацієнту водної фармацевтичної композиції за цим винаходом. За деякими варіантами здійснення цього винаходу зменшення пов'язаного з ін'єкцією болю охоплює зменшення порівняно з наявними в продажу композиціями та/або забезпечення терапевтично прийнятного рівня пов'язаного з ін'єкцією болю. За деякими варіантами здійснення цього винаходу терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю може відповідати показнику за шкалою VAS (візуально-аналогова шкала), меншому ніж 30 мм або показнику VAS, меншому ніж 20 мм.

За деякими варіантами здійснення цим винаходом наданий вдосконалений спосіб введення антитіла проти IL17A пацієнту, який потребує цього, де згадане вдосконалення включає зменшення рівня пов'язаного з ін'єкцією болю при ін'єкційному SQ, IM або IP введені водної фармацевтичної композиції, і цей спосіб включає введення пацієнту водної фармацевтичної композиції за цим винаходом, при цьому зазначений етап введення забезпечує покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю. За деякими варіантами здійснення цього винаходу згадана водна фармацевтична композиція являє собою по суті водну фармацевтичну композицію за цим винаходом. За деякими варіантами здійснення цього винаходу зниження рівня пов'язаного з ін'єкцією болю включає забезпечення поліпшеного рівня пов'язаного з ін'єкцією болю (наприклад, зменшення показника за шкалою VAS, порівняно з наявною у продажу композицією іксекізумабу, тобто композицією з цитратом та NaCl, прикладом якої є контрольна композиція з Таблиці 2). Згідно з деякими варіантами здійснення цього винаходу згаданий спосіб забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю, що відповідає показнику за шкалою VAS, меншому ніж 30 мм або меншому ніж 20 мм. За деякими варіантами здійснення цього винаходу антитілом проти IL17A є іксекізумаб, і, за деякими такими варіантами здійснення цього винаходу покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю охоплює зниження показника за шкалою VAS, порівняно з наявною у продажу композицією іксекізумабу (композиція з цитратом та NaCl, прикладом якої є контрольна композиція з Таблиці 2). За деякими варіантами здійснення цього винаходу водну фармацевтичну композицію вводять шляхом SQ ін'єкції.

За іншими варіантами здійснення цього винаходу наданий вдосконалений спосіб лікування щонайменше одного з-посеред PsO (бляшковий псоріаз), PsA (псоріатичний артрит) та AxSpa (аксіальний спондилоартрит), де згадане вдосконалення охоплює зменшення пов'язаного з ін'єкцією болю при SQ введенні водної фармацевтичної композиції, що містить антитіло проти IL17A, і цей спосіб включає введення водної фармацевтичної композиції за цим винаходом, при цьому зазначений етап введення забезпечує покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю. За деякими варіантами здійснення цього винаходу забезпечується терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю, що відповідає показнику за шкалою VAS, меншому ніж 30 мм або меншому ніж 20 мм. В деяких більш конкретних варіантах здійснення цього винаходу згаданим антитілом проти IL17A є іксекізумаб, і за деякими такими варіантами здійснення цього винаходу покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю охоплює зниження показника за шкалою VAS, порівняно з наявною у продажу композицією іксекізумабу (композиція з цитратом та NaCl, прикладом якої є контрольна композиція з Таблиці 2)

Цим винаходом також запропонована водна фармацевтична композиція за цим винаходом для застосування в терапії. В конкретних варіантах здійснення цим винаходом водна фармацевтична композиція за цим винаходом запропонована для застосування в лікуванні ревматоїдного артриту (RA), псоріазу (Ps), генітального псоріазу (GenPs), свербежу, анкілозуючого спондиліту (AS), псоріатичного артриту (PA), пальмоплантарного пустульозу (PPP), супуративного гідраденіту (HS) або множинної мієломи (MM). За іншими варіантами здійснення цього винаходу запропоноване застосування водної фармацевтичної композиції за цим винаходом для виготовлення лікарського засобу для лікування RA, Ps, GenPs, свербежу, AS, PA, PPP, HS або MM. За такими варіантами здійснення цього винаходу застосування таких водних фармацевтичних композицій є прийнятним для SQ, IP та/або IM введення пацієнту та демонструє покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

За конкретними варіантами здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування RA, Ps, GenPs, свербежу, AS, PA, PPP, HS або MM, що включає введення пацієнту, який потребує

цього, ефективної кількості водної фармацевтичної композиції за цим винаходом, при цьому згадана водна фармацевтична композиція містить антитіло проти IL17A. В більш конкретному варіанті здійснення цього винаходу такий спосіб лікування включає введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози водної фармацевтичної композиції в День 0, з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом водної фармацевтичної композиції через кожний чотиритижневий проміжок часу після цього, при цьому згадана водна фармацевтична композиція, що вводять пацієнту через кожний чотиритижневий проміжок часу після початкової дози, містить антитіло проти IL17A в концентрації приблизно 80 мг/мл. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу такий спосіб лікування включає введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози згаданої водної фармацевтичної композиції в День 0 з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом водної фармацевтичної композиції через кожний двотижневий проміжок часу після цього, при цьому згадана водна фармацевтична композиція, що вводять пацієнту через кожний двотижневий проміжок часу після початкової дози, містить антитіло проти IL17A в концентрації приблизно 80 мг/мл. У ще одному іншому варіанті здійснення цього винаходу такий спосіб лікування включає введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози згаданої водної фармацевтичної композиції в День 0 з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом згаданої водної фармацевтичної композиції через 14 днів, 28 днів, 42 дні, 56 днів, 70 днів та 84 дні, з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом згаданої водної фармацевтичної композиції через кожен чотиритижневий проміжок часу після цього, при цьому згадана водна фармацевтична композиція, що вводять пацієнту через кожні 14 днів, 28 днів, 42 дні, 56 днів, 70 днів і 84 дня і через кожний чотиритижневий проміжок часу після цього, містить антитіло проти IL17A в концентрації приблизно 80 мг/мл. За деякими способами лікування, що надані цим винаходом, початкова доза водної фармацевтичної композиції містить приблизно 160 мг антитіла проти IL17A. В деяких таких варіантах здійснення цього винаходу приблизно 160 мг початкова доза водної фармацевтичної композиції містить дві дози водної фармацевтичної композиції, при цьому кожна доза містить приблизно 80 мг антитіла проти IL17A. За такими способами згадана водна фармацевтична композиція демонструє покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

За конкретними варіантами здійснення цього винаходу надана водна фармацевтична композиція, яка містить антитіло проти IL17A, для застосування в лікуванні RA, Ps, GenPs, свербежу, AS, PA, PPP, HS або MM, причому згадану фармацевтичну композицію слід вводити підшкірним шляхом у початковій дозі в День 0, а потім певною дозою через кожні чотири тижні після цього, й при цьому ця фармацевтична композиція, яку слід вводити через кожні чотири тижні після початкової дози, містить антитіло проти IL17A в концентрації приблизно 80 мг/мл. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу надані фармацевтичні композиції, розкриті в цьому описі, що містять антитіло проти IL17A, для застосування в лікуванні RA, Ps, GenPs, свербежу, AS, PA, PPP, HS або MM, причому згадану фармацевтичну композицію слід вводити підшкірним шляхом у початковій дозі в День 0, а потім певною дозою через кожні два тижні після цього, й при цьому ця фармацевтична композиція, яку слід вводити через кожні два тижні після початкової дози, містить антитіло проти IL17A в концентрації близько 80 мг/мл. У ще одному конкретному варіанті здійснення цього винаходу надані фармацевтичні композиції, розкриті в цьому описі, що містять антитіло проти IL17A, для застосування в лікуванні RA, Ps, GenPs, свербежу, AS, PA, PPP, HS або MM, причому згадану фармацевтичну композицію слід вводити підшкірним шляхом у початковій дозі в День 0, а потім певною дозою через 14 днів, 28 днів, 42 дні, 56 днів, 70 днів та 84 дня, й при цьому згадана фармацевтична композиція, яку слід вводити через 14 днів, 28 днів, 42 дні, 56 днів, 70 днів та 84 дня після початкової дози, містить антитіло проти IL17A в концентрації приблизно 80 мг/мл. За деякими варіантами здійснення цього винаходу згадана початкова доза водної фармацевтичної композиції містить приблизно 160 мг антитіла проти IL17A. В деяких таких варіантах здійснення цього винаходу приблизно 160 мг початкова доза водної фармацевтичної композиції містить дві дози водної фармацевтичної композиції, при цьому кожна доза містить приблизно 80 мг антитіла проти IL17A. За такими варіантами здійснення цього винаходу згадана водна фармацевтична композиція, що надана в цьому описі, демонструє покращений рівень пов'язаного з ін'єкцією болю порівняно з наявною у продажу фармацевтичною композицією іксекізумабу та/або забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

Застосовувані в цьому описі як взаємозамінні вирази "водна фармацевтична композиція" або "фармацевтична композиція" означають водний розчин, що має щонайменше одне терапевтичне антитіло, здатне чинити біологічний вплив на людину, щонайменше один

неактивний інгредієнт (наприклад, наповнювач, поверхнево-активну речовину тощо), який в комбінації з терапевтичним антитілом є придатним для терапевтичного введення людині. Фармацевтичні композиції, надані цим винаходом, являють собою безбуферні (тобто не містять речовин, таких як цитратний буфер, гістидиновий буфер, ацетатний буфер або подібних чи їх комбінацій, які мають кислотно-основні кон'юговані компоненти, для протидії зміні pH) водні стабільні композиції, при цьому ступінь деградації, модифікації, агрегації, втрати біологічної активності тощо, терапевтичних антитіл в них, прийнятно регулюється і не збільшується неприпустимо з часом.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "антитіло" означає молекулу імуноглобуліну G (IgG), що включає два важкі ланцюги ("HC") і два легкі ланцюги ("LC"), з'єднані між собою дисульфідними зв'язками. Кожен важкий ланцюг складається з варіабельної ділянки важкого ланцюга ("HCVR") і константної ділянки важкого ланцюга ("CH"). Кожен легкий ланцюг складається з варіабельної ділянки легкого ланцюга ("LCVR") і константної ділянки легкого ланцюга ("CL"). Кожна з HCVR та LCVR крім того підрозділяються на гіперваріабельні ділянки, які називають ділянками, що обумовлюють комплементарність ("CDR"), які чергуються з ділянками, які є більш консервативними і які називають каркасними ділянками ("FR"). Кожна з HCVR і LCVR складається з трьох CDR і чотирьох FR, розмішених від аміно-кінця до карбокси-кінця в такому порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Варіабельні ділянки кожного HC та LC містять зв'язувальний домен, який взаємодіє з антигеном. Константні ділянки антитіл можуть опосередковувати зв'язування імуноглобуліну з тканинами-хазяями або факторами, включаючи різні клітини імунної системи (наприклад, ефекторні клітини) та перший компонент (Clq) класичної системи комплементу.

За конкретними варіантами здійснення водних фармацевтичних композицій, наданих в цьому описі, згадані антитіла являють собою антитіла проти IL17A. Інтерлейкін 17A або IL17A, у значенні, вживаному в цьому описі, означає цитокіни родини цитокінів IL17 (також відомий як цитотоксичний асоційований з Т-лімфоцитами антиген 8 ("CTLA8")). Цитокіни IL17A існують як гомодимерні комплекси (наприклад, IL17A/A) або як гетеродимерні комплекси в комплексі з іншим членом родини цитокінів IL17, таким як IL17F (наприклад, IL17A/F). Вважається, що цитокіни IL17A продукуються головним чином ефекторними Т-хелперними клітинами (Th17), і було показано, що вони індукують секрецію прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, IL-1 та TNF. Було показано, що гомодимерна комплексна форма IL17A, IL17A/A відіграє певну роль у таких захворюваннях, як псоріаз та псоріатичний артрит, обидва з яких є пов'язаними з імунітетом захворюваннями, що асоціюються з порушенням регуляції Т-клітин.

Якщо згадуються в цьому описі, то такі антитіла проти IL17A являють собою антитіла, які специфічно зв'язують і антагонізують IL17A людини через специфічність для субодиниці A (наприклад, субодиниці A IL17A/F або однієї чи обох субодиниць A IL17A/A). За конкретними варіантами здійснення антитіл проти IL17A, LCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:1, LCDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:2, LCDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:3, HCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:4, HCDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5, і HCDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6. За деякими такими варіантами здійснення цього винаходу LCVR містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:7, а HCVR містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8. У ще більш конкретних варіантах здійснення таких антитіл проти IL17, LC містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:9, а HC містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:10. Ілюстративним варіантом здійснення антитіла проти IL17A є іксекізумаб, який описаний, наприклад, у патенті США № 7,838,638. Додатковим прикладом антитіла проти IL17A є секукінумаб (secukinumab) (продається під торговою назвою COSENTYX®), який описаний, наприклад, у патенті США №7,807,155.

Як може бути вжито в цьому описі, термін "приблизно" або "майже", якщо він вживається при посиланні на конкретне наведене числове значення або діапазон значень, означає, що це значення може відрізнятись від наведеного значення не більш ніж на 10 % (наприклад, ±10 %). Наприклад, у значенні, вживаному в цьому описі, вираз "приблизно 100" охоплює 90 і 110, а також усі значення між ними (наприклад, 91, 92, 93, 94 тощо).

Як згадується в цьому описі, терміни "по суті вільний від" або "по суті позбавлений" означають, що наявність цієї речовини (наприклад, наповнювача, що регулює іонну тонічність) є меншою ніж межа виявлення для аналізу, що застосовують для виявлення наявності такої речовини.

Термін "наповнювач, що регулює іонну тонічність" у значенні, вживаному в цьому описі, означає наповнювач, який містить іонну сполуку (наприклад, електроліт, такий як хлорид натрію, хлорид калію, хлорид магнію, хлорид кальцію, аргініну гідрохлорид тощо), яка

відрізняється від антитіла та поверхнево-активної речовини, що містить водна фармацевтична композиція. Як відомо в цій галузі, наповнювач, що регулює іонну тонічність, може бути застосований для регулювання осмотичного тиску фармацевтичної композиції. Однак (і як наведено в прикладах, наведених в цьому описі), регулювання pH із застосуванням HCl або NaOH, за необхідності, після розчинення та змішування водної фармацевтичної композиції не охоплюється значенням терміну "наповнювач, що регулює іонну тонічність", якого вжито в цьому описі (оскільки HCl або NaOH, додані для регулювання pH, не діють у згаданій композиції як наповнювач, що регулює іонну тонічність).

Як згадується в цьому описі, термін L-амінокислотні наповнювачі стосується L-амінокислот, які додають або як частину буфера (наприклад, L-гістидин у гістидиновому буфері; L-аргінін у аргініновому буфері тощо), або як допоміжний компонент водної фармацевтичної композиції (але не стосується компонентів терапевтичного антитіла).

У значенні, взаємозамінно вживаному в цьому описі, "візуально-аналогова шкала" або "VAS" означає оцінювальний засіб для оцінювання пов'язаного з ін'єкцією болю, якого зазнає пацієнт. VAS являє собою 100 мм суцільну шкалу, за якою пацієнт визначає рівень болю після ін'єкції. Крайніми показниками оцінювання за шкалою VAS є "повна відсутність болю" (наприклад, 0) та "найгірший біль, який можна собі уявити" (наприклад, 100). Тяжкість болю, за показниками за шкалою VAS, може бути класифікована як легкий біль (≤30 мм); помірний біль (від >30 мм до ≤70 мм) та сильний біль (>70 мм). Якщо в цьому описі згадується "пов'язаний з ін'єкцією біль", то термін стосується гострого болю, який відчуває пацієнт під час або незабаром після ін'єкції водної фармацевтичної композиції. Бажаною властивістю стабільної фармацевтичної композиції є добра переносність пацієнтами, наприклад, яка забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю (наприклад, показник за шкалою VAS <30 мм та/або <20 мм). Як відомо, компоненти та їх концентрації та/або співвідношення у фармацевтичній композиції можуть впливати на пов'язаний з ін'єкцією біль, який відчуває пацієнт.

У значенні, взаємозамінно вживаному в цьому описі, терміни "курс лікування", та/або "лікування" та/або "лікувати" призначені для позначення всіх процесів, при яких може бути повне усунення, уповільнення або затримування, зменшення тяжкості або частоти (наприклад, раптових загострень або епізодів), переривання або зупинення прогресування захворювання та/або його симптомів, але не вимагається повне усунення всіх симптомів захворювання. Лікування включає введення водної фармацевтичної композиції за цим винаходом для лікування захворювання у людини, яка б одержала сприятливий результат щонайменше від одного з перелічених вище процесів, в тому числі: (a) інгібування подальшого прогресування симптомів та наслідків захворювання, тобто, припинення його розвитку; (b) полегшення захворювання, тобто спричинення усунення або регресу захворювання, симптомів захворювання або їх ускладнень; та (c) запобігання або зменшення частоти епізодів або раптових загострень захворювання. За конкретними варіантами здійснення цього винаходу фармацевтичні композиції, надані в цьому описі, можуть бути застосовані в лікуванні щонайменше одного з-посеред RA, Ps, GenPs, AS, PA, PPP, HS або MM.

У значенні, взаємозамінно вживаному в цьому описі, термін "пацієнт", "суб'єкт" та "індивід" стосується людини. Якщо не зазначено інше, суб'єкт далі характеризується як такий, що має ризик розвитку або відчуває симптоми захворювання, який міг б одержати сприятливий результат від введення розкритої в цьому описі фармацевтичної композиції.

У значенні, взаємозамінно вживаному в цьому описі, термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" фармацевтичної композиції за цим винаходом означає кількість, необхідну (у дозах, при частоті введення та протягом певного періоду часу для конкретного способу введення) для досягнення бажаного терапевтичного результату. Ефективна кількість фармацевтичної композиції за цим винаходом може змінюватись залежно від таких факторів, як стан захворювання, вік, стать та маса суб'єкта, та здатності фармацевтичної композиції за цим винаходом спричинювати бажану відповідь у суб'єкта. Ефективною кількістю є також така кількість, при якій будь-які токсичні або шкідливі впливи фармацевтичної композиції за цим винаходом є менш значущими ніж терапевтично сприятливі впливи.

Цей опис також стосується схем дозування для лікування захворювання фармацевтичною композицією за цим винаходом. У значенні, вживаному в цьому описі, та як загальновідомо в цій галузі, термін "доза" означає кількість фармацевтичної композиції, яку вводять суб'єкту. Термін "схема дозування" або "режим дозування", як загальновідомо в цій галузі, і у значенні, взаємозамінно вживаному в цьому описі, охоплює схему введення набору (тобто низки або послідовності) доз, які мають бути введеними пацієнту протягом певного проміжку часу.

Як приклад, схема дозування за цим винаходом може включати початкову дозу водної фармацевтичної композиції (наприклад, яка містить антитіло проти IL17A) за цим винаходом, що вводять пацієнту в перший день лікування (наприклад, День 0). Початкова доза може називатись в цьому описі "ударною дозою". Крім того, схема дозування за цим винаходом може включати початковий період лікування, який в цьому описі іноді названий "індуктивним періодом", який слідує за ударною дозою. Наприклад, під час індуктивного періоду пацієнту можуть вводити дозу (або дози), яка містить певну кількість терапевтичного антитіла (наприклад, антитіла проти IL17A), із заданою частотою введення (наприклад, щодня, кожні 2 тижнів, кожні 4 тижні тощо), протягом заданого проміжку часу (наприклад, 4 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів). Крім того, схеми дозування за цим винаходом можуть включати період після індуктивного періоду, який іноді називають "підтримувальним періодом", протягом якого пацієнту вводять певну дозу, яка містить певну кількість терапевтичного антитіла, із заданою частотою введення (наприклад, кожні 2 тижні або 4 тижні тощо).

Водні фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть вводитись пацієнту парентеральним шляхом. Парентеральне введення, як розуміється в медичній галузі, означає введення дози в організм стерильним шприцом або якоюсь іншою системою доставки ліків, в тому числі автоін'єктором або інфузійним насосом. Ілюстративні системи доставки лікарських засобів для застосування з водною фармацевтичною композицією за цим винаходом описані в наведених далі посиланнях, розкриття яких в явній формі включено шляхом посилання в цей опис у повному обсязі: патентна публікація США № 2014/0054883 на ім'я Lanigan et al., подана 7 березня 2013 року під назвою "Infusion Pump Assembly"; патент США № 7,291,132 на ім'я DeRuntz et al., поданий 3 лютого 2006 року під назвою "Medication Dispensing Apparatus with Triple Screw Threads for Mechanical Advantage"; патент США № 7,517,334 на ім'я Jacobs et al., поданий 18 вересня 2006 року під назвою "Medication Dispensing Apparatus with Spring-Driven Locking Feature Enabled by Administration of Final Dose"; та патент США № 8,734,394 на ім'я Adams et al., поданий 24 серпня 2012 року під назвою "Automatic Injection Device with Delay Mechanism Including Dual Functioning Biasing Member". Парентеральні шляхи охоплюють IM, SQ та IP шляхи введення.

Приклади

Ілюстративна водна фармацевтична композиція

Таблиця 1

Ілюстративна водна фармацевтична композиція

	Концентрація
Антитіло проти IL17A*	80 мг/мл
PS-80	0,03 % (у відношенні маси до об'єму) (0,3 мг/мл)
Сахароза	234 мМ (8 % у відношенні маси до об'єму)
pH	5,7

*Антитіло проти IL17A містить HCVR (послідовність SEQ ID NO: 8) та LCVR (послідовність SEQ ID NO: 7)

Процес виготовлення фармацевтичної композиції на основі антитіла проти IL17A, представленої в Таблиці 1, може бути здійснений із застосуванням завантажування відповідної кількості води (наприклад, при температурі 20±5 °C) у порожню таровану посудину відповідного розміру. Додають і перемішують відповідну кількість сахарози. Полісорбат 80 точно відважують у скляну посудину, в яку додають відповідну кількість води при температурі 20±5 °C для отримання бажаної концентрації, і цей розчин перемішують. Вміст скляної посудини з розчином полісорбату 80 у повному об'ємі додається до інших наповнювачів. Посудина, в якій знаходився розчин полісорбату 80, промивають водою для забезпечення перенесення всього вмісту. Після додавання розчину полісорбату 80 розчин перемішують. Після завершення розчинення та перемішування перевіряють pH розчину, яке має знаходитись у межах 5,7±0,3; при необхідності регулювання здійснюють розчином HCl або NaOH. Наповнювач композиції пропускають через фільтр (полівініліденфторид [PVDF]) для зменшення біологічного навантаження.

Антитіло проти IL17A, попередньо експресоване в клітинах, очищене та концентроване, змішують з відповідною кількістю розчину наповнювача композиції. Повторно перевіряють pH розчину, яке має знаходитись у межах 5,7±0,3. Фармацевтичну композицію пропускають через

PVDF фільтр для зменшення біологічного навантаження, і потім можуть зберігати при температурі 5 °C.

Фізико-хімічні властивості

Як фізична, так і хімічна стабільність мають важливе значення для фармацевтичної композиції терапевтичного антитіла для забезпечення зберігання та транспортування (наприклад, 1 рік, 18 місяців або 2 роки) та збереження її безпечності та ефективності. Ілюстративні оцінювання для визначення фізичної стабільності фармацевтичної композиції охоплюють оцінювання розчинності (розділення фаз, гелеутворення), молекулярних взаємодій (наприклад, вимірюваних із застосуванням DLS (динамічне розсіювання світла)), характеристики візуальної прозорості (тобто опалесценції) шляхом визначення ступеню каламутності та визначення в'язкості. Крім того, хімічну стабільність можна оцінити із застосуванням різних аналітичних методів, в тому числі гель-хроматографії за розміром молекул (SEC), катіонообмінної хроматографії (CEX), високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ, HPLC), капілярного електрофорезу у присутності додецилсульфату натрію у відновних та невідновних умовах (CE-SDS R/NR) та аналізу твердих частинок. Як продемонстровано в цьому описі, наведена як приклад у Таблиці 1 фармацевтична композиція на основі антитіла проти IL17A демонструє хімічну та фізичну стабільність, а також розчинність висококонцентрованого терапевтичного антитіла, іксекізумабу, що має ізоелектричну точку ≥7,5, несумісну з композицією при нейтральному pH в розчині.

Оцінка розчинності: Достатньо висока розчинність є важливою для водної фармацевтичної композиції. Водна фармацевтична композиція має підтримувати антитіло в мономерному стані, без агрегації високомолекулярних сполук (HMW), у високій концентрації. Розчинність антитіла проти IL17A, яке має ізоелектричну точку ≥8,0 (у розчині), у високих концентраціях досліджували в різних умовах.

Зразки кожної водної композиції, наведеної в Таблиці 2, інкубували при кожній з таких температур: 5 °C, 0 °C та -5 °C (наприклад, зразки кожної композиції можна інкубувати паралельно при температурі 5 °C, 0 °C та -5 °C) протягом одного тижня. Після інкубації зразки оцінювали на розділення фаз, гелеутворення, помутніння та в'язкість.

Таблиця 2

Композиції

Ідентифікаційний номер зразка	Буфер	Небуферні наповнювачі	Концентрація антитіла проти IL17A*	pH
Контроль (наявна у продажу композиція, описана у патенті США №9,376,491)	20 мМ цитратний	200 мМ розчин NaCl 0,03 % PS-80	80 мг/мл	5,7
1 (Композиція з Таблиці 1)	Жодного	234 мМ розчин сахарози 0,03 % PS-80	80 мг/мл	5,7
2	10 мМ цитратний	274 мМ розчин манітолу	80 мг/мл	5,7
3	10 мМ цитратний	274 мМ розчин манітолу 0,03 % PS80	80 мг/мл	5,7
4	10 мМ цитратний	234 мМ розчин сахарози 0,03 % PS-80	80 мг/мл	5,7
5	5 мМ цитратний	175 мМ розчин NaCl 0,03 % PS80	80 мг/мл	5,7
6	2,69 мМ розчин L-гістидину 6,28 мМ розчин моногідрату L-гістидину гідрохлориду	150 мМ розчин NaCl	80 мг/мл	6,5
7	2,69 мМ розчин L-гістидину 6,28 мМ розчин моногідрату L-гістидину гідрохлориду	150 мМ розчин NaCl 0,03 % PS80	80 мг/мл	6,5

Таблиця 2

Композиції

Ідентифікаційний номер зразка	Буфер	Небуферні наповнювачі	Концентрація антитіла проти IL17A*	pH
8	2,69 мМ розчин L-гістидину 6,28 мМ розчин моногідрату L-гістидину гідрохлориду	150 мМ розчин NaCl 0,03 % PS80	80 мг/мл	5,7
9	Відсутній	130 мМ розчин NaCl	80 мг/мл	5,7
10	Відсутній	100 мМ розчин NaCl	80 мг/мл	5,7
11	Відсутній	65 мМ розчин NaCl	50 мг/мл	5,7
12	10 мМ цитратний	Відсутні	80 мг/мл	5,7

* Антитіло проти IL17A містить дві HCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, і дві LCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7.

**На додаток до випробуваних водних фармацевтичних композицій, наведених у Таблиці 2, після інкубації була випробувана водна фармацевтична композиція, яка містила 10 мМ ацетатний буфер, 150 мМ NaCl та 80 мг/мл антитіла проти IL17A, при pH 5,0, де, за допомогою CD-SDS у невідновних умовах, були виявлені неприйнятні рівні скорочення антитіла.

***Крім того, як викладено в патенті США № 9,376,491, спостерігалась неприйнятна точка помутніння для антитіла проти IL17A при концентрації нижче 20 мМ цитратного буфера та 150 мМ NaCl.

Розділення фаз

Як докладно викладено в патенті США № 9,376,491, наведене як зразок антитіло проти IL17A (що включає дві LCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7, та дві HCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8), має схильність до розділення фаз в розчині при температурі нижче 0 градусів Цельсія (°C). Однак зберігання лікарського засобу відбувається при температурі 5 °C, і вимагає стабільності при періодичних відхиленнях температури в холодильнику нижче 0 °C. Як вказується в патенті США № 9,376,491, збільшення концентрації цитратного буфера та NaCl достатньою мірою знижує температуру, при якій відбувається розділення фаз. Повідомляється, однак, що з композиціями, які мають підвищені концентрації цитратного буфера та NaCl, асоціюється пов'язаний з ін'єкцією біль, і пацієнти повідомляють про пов'язаний з ін'єкцією біль після ін'єкції наявної в продажу фармацевтичної композиції на основі іксекізумабу.

Розділення фаз у композиціях, наведених у Таблиці 2, оцінювали після інкубації при температурі -5 °C протягом одного тижня шляхом візуального контролю за ознаками розділення фаз (наприклад, утворення щільного, багатого білками шару на дні флакона). Результати наведені в Таблиці 3.

Гелеутворення

Такі явища, як термодинамічна зміна твердої фази (наприклад, гелеутворення), можуть відбуватись при більш низьких температурах (5 °C або нижче), негативно впливаючи на стабільність. Як докладно описано в патенті США № 9,376,491, гелеутворення наведеним як приклад антитілом проти IL17A при високих концентраціях спостерігали при температурах 5 °C і нижче. У патенті США № 9,376,491 також показано, що збільшення концентрації цитратного буфера та NaCl достатньою мірою запобігає гелеутворенню при нижчих температурах. Однак, як зазначалось, повідомляється, що з композиціями, які містять підвищені концентрації цитратного буфера та NaCl, асоціюється пов'язаний з ін'єкцією біль, і пацієнти повідомляють про пов'язаний з ін'єкцією біль після ін'єкції наявної в продажу фармацевтичної композиції на основі іксекізумабу.

Оцінка гелеутворення композицій, наведених у Таблиці 2, наведена в Таблиці 3. Стисло, після інкубації, як описано вище, вміст кожного флакону перемішують (наприклад, перевертають, а потім повертають у не перевернуте положення), а потім візуально перевіряють на твердіння або відсутність потоку рідини.

Помутніння

Помутніння (тобто втрата прозорості через утворення суспензії твердих частинок) є невід'ємною проблемою для водних фармацевтичних композицій терапевтичних антитіл. Проблема загострюється при високих концентраціях антитіл і при більш низьких температурах, що може призвести до того, що препарат може не пройти візуальний контроль.

Стисло, після інкубації, як описано вище, помутніння оцінюють (вимірювання виконують при температурі навколишнього середовища) як візуально (наприклад, метод на основі світла з використанням очищеної води в якості компаратора), так і за допомогою нефелометра (турбідиметр HACH, відповідно до інструкцій виробника), що дає кількісні вимірювання (NTU (нефелометричні одиниці мутності)). Бажаними є нижчі показники NTU; більш конкретно, при граничній межі пропускання, що становить 80 NTU, бажаними є значення NTU менші ніж 50. Результати наведені в Таблиці 3.

В'язкість

Для того, щоб водна фармацевтична композиція була прийнятною для виготовлення, введення та переносності пацієнтами, вона повинна мати відповідну в'язкість. Для підшкірного введення необхідним є менш в'язкий (щонайменше <20 сП) водний розчин. Підвищені концентрації терапевтичних антитіл являють собою проблему, яка полягає у збільшенні в'язкості. Відомо, що фармацевтичні композиції з NaCl мають знижену в'язкість, але, як зазначалось, збільшення концентрації NaCl у фармацевтичній композиції асоціюється з пов'язаним з ін'єкцією болем.

В'язкість композиції 1 та контрольної композиції з Таблиці 2 оцінювали після інкубації при температурі 20 °C за допомогою віскозиметру (віскозиметр AMVn фірми Anton Paar, відповідно до інструкцій виробника), і одержували результати вимірювання у сантипуазах (сП). Бажаним є нижче значення у сП, зокрема, наприклад, <20сП.

Результати наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Оцінка розчинності композицій з Таблиці 2

Ідентифікаційний номер зразка	Оцінка розділення фаз	Оцінка гелеутворення	Помутніння (NTU)	В'язкість (сП)
Контроль	Ні	Ні	63	3
1	Ні	Ні	10	5
2	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
3	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
4	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
5	Ні	Ні	85	Не визначено
6	Ні	Так	Не визначено	Не визначено
7	Ні	Так	Не визначено	Не визначено
8	Ні	Ні	95	Не визначено
9	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
10	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
11	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено
12	Так	Не визначено	Не визначено	Не визначено

Як показано в Таблиці 3, неприйнятне розділення фаз або гелеутворення спостерігали для всіх композицій, у яких не було щонайменше 150 мМ NaCl (а також безбуферних композицій NaCl), за винятком композиції 1, яка не демонструвала розділення фаз. Результати розділення фаз для композиції 1 порівнянні з контрольною композицією (композиція з високим вмістом цитратного буферу та NaCl). Неприйнятне гелеутворення спостерігали також для композицій, що містять гістидиновий буфер і NaCl при pH 6,5. Композиція 1 не демонструвала гелеутворення і була порівнянною з контрольною композицією (композиція з високим вмістом цитратного буферу та NaCl). Крім того, неприйнятна каламутність спостерігалась як у разі композиції 5 (цитрат (5 мМ), NaCl (175 мМ)), так і у разі композиції 8 (гістидин (9 мМ) і NaCl (150 мМ)). Композиція 1 продемонструвала прийнятні рівні помутніння та забезпечила несподівано покращені рівні помутніння порівняно з контрольною композицією (композиція з високим вмістом цитратного буферу та NaCl). Далі, як показано, як композиція 1, так і контрольна композиція демонструють прийнятну та порівнянну в'язкість.

Хімічна стабільність

Хімічна стабільність має важливе значення для розробки водної фармацевтичної композиції як для надання можливості зберігання (тобто достатнього терміну зберігання), так і для збереження безпечності та ефективності. При порівнянні хімічну стабільність контролю та композиції 1 (наведеної в Таблиці 2) оцінювали після чотиритижневого інкубаційного періоду при температурі 25 °C або 40 °C при дослідженнях прискореного розкладання. Зміна % агрегату високомолекулярних сполук порівнюють з % агрегатів високомолекулярних сполук у момент часу 0.

За одним з оцінювань, зміну кількості агрегатів високомолекулярних сполук (HMW) у композиціях визначали із застосуванням гель-хроматографії за розміром молекул (SEC) відповідно до стандартних процедур. Результати наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Підсумок зміни % агрегатів високомолекулярних сполук, визначеної SEC

Композиція № (з Таблиці 2)	Зміна % агрегатів високомолекулярних сполук 25 °C	Зміна % агрегатів високомолекулярних сполук 40 °C
Контроль	0,25	0,05
1	0,49	0,43

Як показано, як контрольна композиція, так і композиція 1 з Таблиці 2 демонструють прийнятну та порівнянну хімічну стабільність у дослідженнях прискореного розкладання.

Крім того, прискорену хімічну стабільність контролю та композиції 1 з Таблиці 2 вивчали із застосуванням катіонообмінної (CEX) ВЕРХ. Стисло, зразки інкубували при температурі 25 °C протягом чотирьох тижнів. Після інкубації зразки аналізували на збільшення загального % кислих варіантів (% AV) за допомогою CEX ВЕРХ. Збільшення загального % кислих варіантів (% AV) надає показник деградації терапевтичного антитіла у водній комбінації. Результати наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Збільшення % AV протягом 4 тижнів при температурі 25 °C

Композиція № (з Таблиці 2)	Збільшення % AV
Контроль	2,0
1	2,3

Як показано, як контроль, так і композиція 1 Таблиці 2 демонструють прийнятні та порівнянні рівні хімічної стабільності в цих додаткових дослідженнях прискореного розкладання.

Багатовимірне оцінювання композиції 1 з Таблиці 2.

Як показано в цьому описі, композиція 1 з Таблиці 2 демонструє неочікувану стабільність, порівнянну (або таку, що перевищує) з контрольною композицією з Таблиці 2. Багатовимірне оцінювання фізичної та хімічної стабільності композиції 1 з Таблиці 2 виконували так, як зазначено нижче.

Стисло, чотири змінні (концентрація антитіла; pH; концентрація сахарози; і концентрація PS-80) композиції 1 з Таблиці 2 модифікували для оцінювання реакції фізичної та хімічної стабільності кожної змінної та/або взаємодій між змінними. Композицію 1 з Таблиці 2 встановлено як композицію центральної точки для такого експерименту. Варіантні композиції наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Варіантні композиції

Ідентифікаційний номер зразка	Сахароза	PS-80**	Антитіло проти IL17A*	pH
Центральна точка (композиція 1 з Таблиці 2)	234 мМ	0,03 %	80 мг/мл	5,7
13	205 мМ	0,05 %	72 мг/мл	5,2
14	205 мМ	0,005 %	72 мг/мл	6,2
15	205 мМ	0,005 %	88 мг/мл	5,2
16	205 мМ	0,05 %	88 мг/мл	6,2
17	263 мМ	0,005 %	72 мг/мл	5,2
18	263 мМ	0,05 %	72 мг/мл	6,2
19	263 мМ	0,05 %	88 мг/мл	5,2
20	263 мМ	0,005 %	88 мг/мл	6,2

* Антитіло проти 1L17A містить дві HCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8, і дві LCVR, що мають амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7.

** Стабільність полісорбату у діапазонах, наведених у Таблиці 6, підтверджують дослідженнями прискореного заморожуванння-відтаювання.

Кожну варіантну композицію оцінювали щодо розділення фаз, гелеутворення та помутніння згідно з описаними вище процедурами. Це багатовимірне оцінювання надає визначення обмежень толерантності для оцінюваних змінних. Розділення фаз або гелеутворення не спостерігалось, а спостерігали прийнятні значення каламутності.

Оцінювання довгострокової стабільності

Для демонстрації здатності до зберігання та достатнього терміну зберігання (наприклад, 1 рік, 2 роки або більше) необхідна довгострокова стабільність водної фармацевтичної композиції. Довгострокову стабільність композиції центральної точки Таблиці 6 (що відповідає композиції, представленій у Таблиці 1 та композиції, представленій у Таблиці 2) оцінювали після інкубації зразків при температурі 5 °C протягом 1 місяця, 3 місяців та 6 місяців; при температурі 25 °C протягом 1 місяця і 3 місяців; і при температурі 35 °C протягом 1 місяця та 3 місяців (оцінювання зразка виконують також перед інкубацією).

Після інкубації зразки досліджують на відсоток мономеру та відсоток агрегату високомолекулярних сполук (HMW) із застосуванням гель-хроматографії за розміром молекул (SEC) відповідно до стандартних процедур. Результати наведені в Таблиці 7.

Таблиця 7

Оцінка довгострокової стабільності композиції центральної точки

Температура інкубації (°C)	Тривалість інкубації (місяці)	Мономер (%)	Агрегат високомолекулярних сполук (%)
Контроль (передінкубаційний)	Дані відсутні	98,61	1,27
5	1	98,83	1,10
5	3	98,57	1,39
5	6	98,61	1,27
5	12	98,67	1,28
25	1	98,59	1,32
25	3	98,01	1,85
35	1	97,93	1,70
35	3	95,54	3,30

Як показано, композиція центральної точки Таблиці 6 демонструє довгострокову стабільність терапевтичного антитіла, навіть у важких умовах тривалих періодів при високих температурах.

Дослідження переносності in vivo

Оцінювання пов'язаного з ін'єкцією болю для підшкірної ін'єкції водної фармацевтичної композиції іксекізумабу у високій концентрації (80 мг/мл) виконують згідно з дослідженням, в якому суб'єкти отримують SQ ін'єкцію однієї з композиції A або композиції B (які представлені у Таблиці 8), з пізнішою SQ ін'єкцією іншої композиції A або композиції B через деякий проміжок часу (наприклад, 1 день, 5 днів, 7 днів, 10 днів, 14 днів тощо). Потім піддослідних оцінюють на предмет пов'язаного з ін'єкцією болю на основі оцінювання за шкалою VAS у визначені моменти часу (наприклад, протягом 1 хв (тобто відразу після ін'єкції), протягом 10 хв, протягом 1 год., протягом 4 год., протягом 1 дня) після кожної ін'єкції.

Таблиця 8

Фармацевтична композиція на основі іксекізумабу

Композиція A (відповідає композиції центральної точки Таблиці 6)		Композиція B (наявна у продажу композиція Taltz®)	
іксекізумаб	80 мг/мл	іксекізумаб	80 мг/мл
pH	5,7	pH	5,7
PS-80	0,3 мМ	PS-80	0,03 % (у відношенні маси до об'єму)
сахароза	80 мМ	NaCl	200 мМ
//		Цитратний буфер	20 мМ

Відповідно, виконували однодозове, сліпе, рандомізоване, перехресне дослідження, в якому суб'єкти довільно розподілялися до однієї з двох досліджуваних груп. Кожна досліджувана група одержувала підшкірні ін'єкції фармацевтичних композицій, що містили 80 мг/мл іксекізумабу, як зазначено в Таблиці 8, згідно з наведеними далі схемами ін'єкцій.

Досліджувана група 1 одержувала одноразову дозу композиції B, а через сім днів одноразову дозу композиції A. Досліджувана група 2 одержувала одноразову SQ ін'єкцію композиції A, а через чотирнадцять днів одноразову SQ ін'єкцію композиції B. Ін'єкції виконували медичні працівники в очеревинну порожнину суб'єкта, поки той знаходився в сидячому або лежачому положенні. Подальші ін'єкції можна було чергувати між очеревинними квадрантами. Оцінювання пов'язаного з ін'єкцією болю на основі показника за шкалою VAS виконували відразу після кожної ін'єкції (наприклад, протягом 1 хв) та через 10 хв після ін'єкції. Результати представлені в наведених нижче Таблиці 9 та Таблиці 10.

Таблиця 9

Порівняльні дані ступеню болю, пов'язаного з ін'єкцією

Композиція	Показник за шкалою VAS час після ін'єкції (протягом 1 хв)	Показник за шкалою VAS час після ін'єкції (протягом 10 хв)
A (N=63)	3,52	0,68
B (N=61)	25,21	5,15

Як показано в Таблиці 9, композиція A забезпечує суттєве зниження показника за шкалою VAS порівняно з композицією B (наявна у продажу композиція Taltz®) як відразу після ін'єкції, так і через 10 хв після ін'єкції.

Таблиця 10

Аналіз переносності пацієнтами

Показник за шкалою VAS	Композиція A час після ін'єкції (протягом 1 хв)	Композиція B час після ін'єкції (протягом 1 хв)
Відсутність болю (VAS=0)	26 (з-посеред 63 пацієнтів): 41,3 %	5 (з-посеред 61 пацієнта): 8,2 %
Незначний біль (VAS≤30)	36 (з-посеред 63 пацієнтів): 57,1 %	36 (з-посеред 61 пацієнта): 59,0 %
Біль від помірного до тяжкого (VAS>30)	1 (з-посеред 63 пацієнтів): 1,6 %	20 (з-посеред 61 пацієнта): 32,8 %

Як показано в Таблиці 10, композиція А забезпечує суттєве поліпшення стану у пацієнтів, які не відчувають пов'язаного з ін'єкцією болю безпосередньо після ін'єкції, а також істотний сприятливий вплив на зменшення кількості пацієнтів, які відчувають помірний та сильний пов'язаний з ін'єкцією біль безпосередньо після ін'єкції, порівняно з композицією В (наявна у продажу композиція Taltz®).

Фармакокінетичний аналіз in vivo

Фармакокінетичне дослідження водної фармацевтичної композиції іксекізумабу може бути виконане згідно з дослідженням, в якому суб'єкти отримували SQ ін'єкцію однієї з композицій А або В (як зазначено в Таблиці 8). Потім суб'єкти оцінюються для фармакокінетичного дослідження в різні моменти часу (наприклад, до SQ ін'єкції, а потім після SQ ін'єкції, такі як 1-24 години, 1-90 днів після ін'єкції).

Відповідно, виконували однодозове, сліпе, рандомізоване дослідження в паралельних групах, під час якого в 1-й день пацієнтів довільно розподіляли в одну з двох досліджуваних груп. Перед проведенням обробки (наприклад, 1-й день, перед дозуванням) у пацієнтів обох досліджуваних груп відбирали переддозувальні зразки для оцінювання фармакокінетичних властивостей. У 1-й день досліджувана група 1 одержувала одноразову SQ ін'єкцію композиції А, а досліджувана група 2 одержувала одноразову підшкірну ін'єкцію композиції В (які описані в Таблиці 8). Ін'єкції можуть здійснюватись медичним персоналом у очеревинну порожнину суб'єктів. Після дозування проби відбирали на 3 день і 5 день дослідження (±1 день), 8 день (±1 день), 11 день (±1 день), 15 день (±2 дні), 22 день (±2 дні), 29 день (±2 дні), 43 день (±2 дні), 57 день (±3 дні), 71 день (±3 дні) та 85 день (±3 дні) для оцінювання фармакокінетичних параметрів, в тому числі Cmax (максимальна спостережувана концентрація лікарського препарату), AUC[0-∞] (площа під кривою концентрацій в залежності від часу від нуля до нескінченності), AUC[0-t_{last}] (площа під кривою концентрацій в залежності від нульового часу у 1 день дослідження до часу останньої вимірюваної концентрації) і Tmax (час максимальної спостережуваної концентрації препарату). Результати наведені в Таблиці 11.

Таблиця 11

Фармакокінетичне дослідження in vivo

Композиція	Фармакокінетичний параметр	Значення (геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів)	Співвідношенння (Композиція А/Композиція В)
Композиція А (N=33)	AUC[0-∞] (мкг*день/мл)	159	1,05
Композиція В (N-32)		152	
Композиція А (N=33)	AUC[0-t_{last}] (мкг*день/мл)	153	1,04
Композиція В (N=32)		146	
Композиція А (N=33)	Cmax (мкг/мл)	6,29	1,00
Композиція В (N=33)		6,31	
Композиція А (N=33)	Tmax (дні)	4,09	(медіана різниць) 0
Композиція В (N=33)		3,95	

Як показано в Таблиці 11, композиція А демонструє фармакокінетичні параметри, порівнянні з композицією В (наявна у продажу композиція Taltz®). Крім того, про серйозні побічні явища не повідомлялось для жодної з композицій, і загальна безпечність є відповідною та порівнянною з композицією В.

Контрольне оцінювання нейтралізації

Після інкубації зразків композиції А при температурі 5 °С протягом 1 місяця, 6 місяців та 12 місяців; при температурі 25 °С протягом 1 місяця; і при температурі 35 °С протягом 1 місяця, ефективність композиції А оцінювали порівняно з композицією В (Таблиця 8) із застосуванням біоаналізу на клітинному рівні. Стисло, клітинну лінію MC3T3-E1 мишачих остеобластів, яка ендогенно експресує рецептор IL-17A і стабільно експресує ген люциферази світлячка, культивували так, що, коли IL-17A є наявним, то транскрипція люциферази індукується на рівнях, пропорційних активності IL-17A. Попередньо інкубовані зразки композицій А та В відповідним чином вводили у культуральні лунки біоаналізу на клітинному рівні, і після визначення експресії люциферази створювали криві інгібувальної дози. Дані аналізували шляхом підгонки за чотирипараметричною логістичною кривою. Відносну ефективність визначали шляхом обчислення співвідношення EC_{50} композиції А порівняно з EC_{50} композиції В (наприклад, еталонний стандарт). Результати наведені в Таблиці 12.

Таблиця 12

Оцінка відносної ефективності композиції А (% відносно композиції В)

Період інкубації (Місяці)	Температура інкубації (°С)		
	5 °С	25 °С	35 °С
1	101 %	98 %	101 %
6	103 %	Не визначалася	Не визначалася
12	98 %	Не визначалася	Не визначалася

Як показано в Таблиці 12, композиція А після тривалих періодів зберігання та в важких умовах демонструє рівні контрольної нейтралізації, порівнянні з композицією В (наявна у продажу композиція Taltz®).

Послідовності

SEQ ID NO: 1 (LCDR1 ілюстративного антитіла проти IL17A)
RSSRSLVHSRGNTYLH

SEQ ID NO: 2 (LCDR2 ілюстративного антитіла проти IL17A)
KVSNRFI

SEQ ID NO: 3 (LCDR3 ілюстративного антитіла проти IL17A)
SQSTHLPFT

SEQ ID NO: 4 (HCDR1 ілюстративного антитіла проти IL17A)
GYSFTDYHIH

SEQ ID NO: 5 (HCDR2 ілюстративного антитіла проти IL17A)
VINPMYGTTDYNQRFKG

SEQ ID NO: 6 (HCDR3 ілюстративного антитіла проти IL17A)
YDYFTGTGVY

SEQ ID NO: 7 (LCVR ілюстративного антитіла проти IL17A)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR FIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTK LEIK

SEQ ID NO: 8 (HCVR ілюстративного антитіла проти IL17A)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYG TTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGT GVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 9 (легкий ланцюг ілюстративного антитіла проти IL17A)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR F IGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGT

KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

SEQ ID NO: 10 (важкий ланцюг ілюстративного антитіла проти IL17A)

Перелік послідовностей

<110> Елі Ліллі енд Компані

<120> КОМПОЗИЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ АНТИТІЛ

<130> X22251

<150> 62/807,006
<151> 2019-02-18

<150> 62/880,846
<151> 2019-07-31

<150> 62/947,198
<151> 2019-12-12

<150> PCT/US2020/017594
<151> 2020-02-11

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> LCDR1

<400> 1

Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> LCDR2

<400> 2

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile
1 5

<210> 3
<211> 9

<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> LCDR3

<400> 3

Ser Gln Ser Thr His Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HCDRl

<400> 4

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Ile His
1 5 10

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HCDR2

<400> 5

Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HCDR3

<400> 6

Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 7

<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> LCVR

<400> 7

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 8
<211> 119
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> HCVR

<400> 8

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60
```

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 219
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> легкий ланцюг

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

```
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 10
<211> 445
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> важкий ланцюг

<400> 10

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Водна фармацевтична композиція, яка містить:
(i) антитіло проти IL-17A в концентрації 80 мг/мл ±10 %;
(ii) сахарозу в концентрації 234 мМ±10 %; і
(iii) поверхнево-активну речовину в концентрації від 0,005 % (у відношенні маси до об'єму)±10 % до 0,05 % (у відношенні маси до об'єму)±10 %,
при цьому згадана фармацевтична композиція являє собою водний розчин при pH від 5,2 до 6,5, й згадана фармацевтична композиція, по суті, не містить наповнювача, що регулює іонну тонічність, і антитіло проти IL-17A містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) та варіабельну ділянку важкої ланцюга (HCVR), де LCVR містить гіперваріабельні ділянки (CDR) LCDR1, LCDR2 та LCDR3, а HCVR містить CDR HCDR1, HCDR2 та HCDR3, де:
LCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1,
LCDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2,
LCDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3,
HCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4,
HCDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і
HCDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що згадана поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20 або полісорбат 80.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що згадана поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що згадана фармацевтична композиція, по суті, не містить L-амінокислотних наповнювачів.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що LCVR містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7, а HCVR містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що антитіло проти IL-17A містить легкий ланцюг (LC) та важкий ланцюг (HC), де LC містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 9, а HC містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10.

7. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що антитілом проти IL-17A є іксекізумаб.

8. Спосіб лікування ревматоїдного артриту (RA), псоріазу (Ps), генітального псоріазу (GenPs), свербежу, анкілозуючого спондиліту (AS), псоріатичного артриту (PA), пальмоплантарного пустульозу (PPP), супуративного гідраденіту (HS) або множинної мієломи (MM), що включає введення пацієнту, що потребує цього, ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 1.

9. Спосіб за п. 8, що включає:
введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози фармацевтичної композиції в день 0 з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом згаданої фармацевтичної композиції через кожний чотиритижневий проміжок часу після цього,
при цьому згадана фармацевтична композиція, яку вводять пацієнту через кожний чотиритижневий проміжок часу після початкової дози, містить антитіло проти IL-17A в концентрації приблизно 80 мг/мл.

10. Спосіб за п. 8, що включає:
введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози згаданої фармацевтичної композиції в день 0 з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом згаданої фармацевтичної композиції через кожний двотижневий проміжок часу після цього,
при цьому згадана фармацевтична композиція, яку вводять пацієнту через кожний двотижневий проміжок часу після початкової дози, містить антитіло проти IL-17A в концентрації приблизно 80 мг/мл.

11. Спосіб за п. 8, що включає:
введення пацієнту підшкірним шляхом початкової дози згаданої фармацевтичної композиції в день 0 з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом фармацевтичної композиції через кожні 14, 28, 42, 56, 70 та 84 дні, з подальшим введенням пацієнту підшкірним шляхом згаданої фармацевтичної композиції через кожен чотиритижневий проміжок часу після цього,
при цьому згадана фармацевтична композиція, яку вводять пацієнту через кожні 14, 28, 42, 56, 70, 84 дні та через кожний чотиритижневий проміжок часу після цього, містить антитіло проти IL-17A в концентрації приблизно 80 мг/мл.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що початкова доза згаданої фармацевтичної композиції містить приблизно 160 мг антитіла проти IL-17A.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що приблизно 160 мг початкова доза згаданої фармацевтичної композиції включає дві дози фармацевтичної композиції, де кожна доза містить приблизно 80 мг антитіла проти IL-17A.

14. Спосіб зменшення пов'язаного з ін'єкцією болю, якого зазнає пацієнт під час або незабаром після SQ-, IP- та/або IM-введення водної фармацевтичної композиції, що містить антитіло проти IL-17A, при цьому спосіб включає введення пацієнту водної фармацевтичної композиції за п. 1, причому зазначений етап введення забезпечує терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що терапевтично прийнятний рівень пов'язаного з ін'єкцією болю відповідає показнику за шкалою VAS, меншому ніж 30 мм або меншому ніж 20 мм.

16. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що антитілом проти IL-17A є іксекізумаб.

17. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ця фармацевтична композиція є безбуферною.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що ця фармацевтична композиція, по суті, не містить L-амінокислотних наповнювачів.

19. Фармацевтична композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що згаданою поверхнево-активною речовиною є полісорбат 80 та згаданим антитілом проти IL-17A є іксекізумаб.

20. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згадана фармацевтична композиція є безбуферною, по суті, не містить L-амінокислотних наповнювачів і згаданою поверхнево-активною речовиною є полісорбат 80.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601