



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107211** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2012 09619	(72) Винахідник(и):	Дікс Деніел Б. (US), Грехем Кеннет С. (US), Кеймен Дуглас Е. (US), Уолш Скотт М. (US)
(22) Дата подання заявки:	07.01.2011	(73) Власник(и):	РІДЖЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2014	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/293,227, 12/986,223	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 7582298 B2, 01.09.2009 US 2003/190316 A1, 09.10.2003 US 2003/113316 A1, 19.06.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.01.2010, 07.01.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заяву:	25.12.2012, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2014, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2011/020457, 07.01.2011		

(54) СТАБІЛІЗОВАНІ СКЛАДИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИТІЛА ДО РЕЦЕПТОРА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 6 (IL-6R)**(57) Реферат:**

Винахід стосується стабільного фармацевтичного складу, що містить: антитіло людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R), в концентрації приблизно від 5 до 200 мг/мл і містить варіабельну область важкого ланцюга з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:18 (HCVR) і варіабельну область легкого ланцюга (LCVR) з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:26; гістидин в концентрації від 25 до 100 мМ; аргінін в концентрації від 25 до 50 мМ; сахарозу в кількості від 2 до 10 % мас./об.; і полісорбат 20 у кількості від 0,1 до 0,2 % мас./об.

UA 107211 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується галузі складів терапевтичних антитіл. Більш конкретно, даний винахід стосується галузі фармацевтичних складів, що містять антитіло людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини.

5 Спосіб послідовностей

Одночасно з даним описом поданий текстовий файл зі списком послідовностей відповідний стандарту WIPO ST.25 (1998). Зміст текстового файлу включений в цей документ як посилання. Текстовий файл, який містить список послідовностей, називається "IL6RAbFormulationSeqList", створений 7 січня 2010 року і містить 37387 байт.

10 Попередній рівень техніки

Терапевтичні макромолекули (наприклад, антитіла) необхідно формувати таким способом, який не тільки робить молекули прийнятними для введення пацієнту, але також підтримує їх стабільність при зберіганні. Наприклад, якщо розчин сформульований не належним чином, терапевтичні антитіла в рідкому розчині схильні до руйнування, агрегації і/або небажаних хімічних модифікацій. Стабільність антитіла в рідкому складі залежить не тільки від характеру ексципієнтів, що використовуються в складі, але також від кількості і відношення ексципієнтів один відносно одного. Крім того, крім стабільності, при отриманні рідкого складу антитіла в розрахунок необхідно приймати інші чинники. Приклади таких додаткових чинників включають в'язкість розчину і концентрацію антитіла, яку можна забезпечити при даному складі. Таким чином, при формулюванні терапевтичного антитіла, для отримання складу, який залишається стабільним, містить достатню концентрацію антитіла і має відповідну в'язкість, а також інші властивості, які забезпечують зручне введення складу пацієнтам, необхідно прикладати великі зусилля.

Антитіла до рецептору інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R) являють собою один з прикладів терапевтично значної макромолекули, якій необхідний прийнятний склад. Антитіла до hIL-6R клінічно придатні для лікування і/або запобігання таким захворюванням, як ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт і інші стани. Ілюстративні антитіла до IL-6R в числі інших описані в US 7582298; 6410691; 5817790; 5795695 і 6670373. Особливо важливим антитілом до hIL-6R з великим терапевтичним потенціалом є антитіло, позначене в US 7582298 як VQ8F11-21 (що також позначається в цьому документі як "mAb1").

Хоча антитіла до hIL-6R відомі, в даній галузі залишається необхідність в нових фармацевтичних складах, що містять антитіла до hIL-6R, які в достатній мірі стабільні, а також підходять для введення пацієнтам.

Коротка суть винаходу

Даний винахід задовольняє вказаній вище необхідності, надаючи фармацевтичні склади, що містять антитіло людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R). Склади за винаходом в доповнення до антитіла до hIL-6R можуть містити ексципієнти. Наприклад, в певних варіантах здійснення склад може містити (i) антитіло людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R; (ii) щонайменше одну амінокислоту; і (iii) щонайменше один вуглевод. Амінокислота може являти собою, наприклад, гістидин і/або аргінін. Вуглевод може являти собою цукор, такий як, наприклад, сахароза, глюкоза, маніт, лактоза або трегалоза.

По певних варіантах здійснення даного винаходу склад додатково містить неіонну поверхнево-активну речовину. Неіонна поверхнево-активна речовина може являти собою, наприклад, полісорбат 20, полісорбат 80, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, поліетиленгліколь і т. д.

Антитіло, що міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом, може являти собою будь-яке антитіло, яке специфічно зв'язується з hIL-6R. Ілюстративні антитіла, які можуть міститися в складах за винаходом, являють собою антитіла, що містять варіабельну область важкого ланцюга (HCVR) і варіабельну область легкого ланцюга (LCVR), де HCVR містить область важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (HCDR) 1, з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:20, HCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:22 і HCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:24; і де LCVR містить область легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (LCDR) 1, з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:28, LCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:30 і LCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32. У певних варіантах здійснення антитіла, що містяться в складах за даним винаходом, являють собою антитіла, які містять HCVR з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:18 і LCVR з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:26.

Склади антитіл за даним винаходом можуть міститися в будь-якому прийнятному контейнері, придатному для зберігання фармацевтичних складів. Приклади таких прийнятних

контейнерів включають, наприклад, скляні або пластикові флакони, шприци і картриджі. Контейнер може бути прозорим або світлонепроникним (наприклад, жовтого кольору).

По певних аспектах даного винаходу фармацевтичні склади залишаються відносно стабільними після зберігання протягом декількох діб, місяців або років при певній температурі. Наприклад, в певних ілюстративних варіантах здійснення даного винаходу зберігається високий процентний вміст антитіла (наприклад, 90 %, 95 %, 96 % або більше) в його нативній формі після зберігання щонайменше протягом 3, 6, 9 або більше місяців. Процентний вміст нативної форми антитіла можна вимірювати, наприклад, за допомогою ЕВЕРХ або будь-яким іншим відомим в даній галузі способом. Температура зберігання, при якій підтримується стабільність антитіла, може становити, наприклад, -80°C, -40°C, -20°C, 0°C, 5°C, 25°C, 45°C або більше.

Інші варіанти здійснення даного винаходу стануть очевидними при розгляді наступного далі докладного опису.

Короткий опис креслень

На фіг. 1 наданий процентний вміст нативного mAb1, що залишається після різних періодів часу зберігання при -20°C (зафарбовані трикутники), -30°C (зафарбовані квадрати) і -80°C (зафарбовані ромби) по вимірюваннях за допомогою ЕВЕРХ.

На фіг. 2 наданий процентний вміст кислих молекул mAb1, після різних періодів часу зберігання при -20°C (зафарбовані трикутники), -30°C (зафарбовані квадрати) і -80°C (зафарбовані ромби) по вимірюваннях за допомогою КОВЕРХ.

На фіг. 3 наданий процентний вміст нативного mAb1, що залишається в різних складах з мінімальною кількістю ексципієнтів після різних періодів часу зберігання при -30°C по вимірюваннях за допомогою ЕВЕРХ. Зафарбовані ромби представляють склад 1 (80 мг/мл mAb1, 0,13 % полісорбат 20, 6 % сахароза, 10 мМ гістидин); зафарбовані квадрати представляють склад 2 (80 мг/мл mAb1, 0,13 % полісорбат 20, 10 мМ гістидин); зафарбовані трикутники представляють склад 3 (80 мг/мл mAb, 1 % сахароза, 10 мМ гістидин); незафарбовані квадрати представляють склад 4 (80 мг/мл mAb1, 2 % сахароза, 10 мМ гістидин); зірочки представляють склад 5 (80 мг/мл mAb1, 4 % сахароза, 10 мМ гістидин); зафарбовані кола представляють склад 6 (80 мг/мл mAb1, 6 % сахароза, 10 мМ гістидин); хрести представляють склад 7 (80 мг/мл антитіло, 10 мМ гістидин); і незафарбовані кола представляють склад 8 (65 мг/мл антитіло, 10 мМ гістидин). Всі склади приведені в таблиці 6 (див. приклад 2, нижче).

На фіг. 4 наданий процентний вміст нативного mAb1, що залишається в різних складах з мінімальною кількістю ексципієнтів після різних періодів часу зберігання при -20°C по вимірюваннях за допомогою ЕВЕРХ. Зафарбовані ромби представляють склад 1 (80 мг/мл mAb1, 0,13 % полісорбат 20, 6 % сахароза, 10 мМ гістидин); зафарбовані квадрати представляють склад 2 (80 мг/мл mAb1, 0,13 % полісорбат 20, 10 мМ гістидин); зафарбовані трикутники представляють склад 3 (80 мг/мл mAb, 1 % сахароза, 10 мМ гістидин); незафарбовані квадрати представляють склад 4 (80 мг/мл mAb1, 2 % сахароза, 10 мМ гістидин); зірочки представляють склад 5 (80 мг/мл mAb1, 4 % сахароза, 10 мМ гістидин); зафарбовані кола представляють склад 6 (80 мг/мл mAb1, 6 % сахароза, 10 мМ гістидин); хрести представляють склад 7 (80 мг/мл антитіло, 10 мМ гістидин); і незафарбовані кола представляють склад 8 (65 мг/мл антитіло, 10 мМ гістидин). Всі склади приведені в таблиці 6 (див. приклад 2, нижче).

Докладний опис

Перед тим, як буде описаний даний винахід, потрібно розуміти, що винахід не обмежений конкретними описаними способами і експериментальними умовами, оскільки ці способи і умови можуть варіювати. Також потрібно розуміти, що термінологія, що використовується в цьому документі, призначена тільки для мети опису конкретних варіантів здійснення, і не призначена для обмеження, оскільки об'єм даного винаходу обмежений тільки прикладеною формулою винаходу.

Якщо не визначено інакше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають те ж значення, як звичайно розуміє фахівець в галузі, до якої належить даний винахід. Як застосовують в цьому документі, термін "приблизно", коли його використовують по відношенню до конкретного вказаного числового значення, означає, що значення може варіювати від вказаного значення не більш ніж на 1 %. Наприклад, як застосовують в цьому документі, вираз "приблизно 100" включає 99 і 101 і всі значення між ними (наприклад, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 і т. д.).

Хоч в практичному здійсненні або тестуванні даного винаходу можна використовувати будь-які способи і матеріали, схожі зі способами і матеріалами, що описуються в цьому документі,

або еквівалентні ним, в цьому документі описані переважні способи і матеріали. Всі вказані в цьому документі публікації включені в цей документ як посилання для опису в повному об'ємі.

Фармацевтичні склади

Як застосовують в цьому документі, вираз "фармацевтичний склад" означає комбінацію щонайменше одного активного інгредієнта (наприклад, низькомолекулярної сполуки, макромолекули, сполуки і т. д., здатних виявляти біологічну дію у людини або у тварини, що не є людиною) і щонайменше одного неактивного інгредієнта, який, при комбінації з активним інгредієнтом і/або одним або декількома додатковими неактивними інгредієнтами, підходить для терапевтичного введення людині або тварині, що не є людиною. Як застосовують в цьому документі, якщо конкретно не указано інакше, термін "склад" означає "фармацевтичний склад". Даний винахід стосується фармацевтичних складів, що містять щонайменше один терапевтичний поліпептид. По певних варіантах здійснення даного винаходу терапевтичний поліпептид являє собою антитіло, що специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R), або його антигензв'язувальний фрагмент. Більш конкретно, даний винахід стосується фармацевтичних складів, що містять: (i) антитіло людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R; (ii) гістидин; і (iii) вуглевод. У склади за даним винаходом можна включати додаткові компоненти, такі як, наприклад, щонайменше одна неіонна поверхнево-активна речовина і щонайменше одна додаткова амінокислота. Конкретні ілюстративні компоненти і склади, що включаються в даний винахід, детально описані нижче.

У певних варіантах здійснення фармацевтичні склади за даним винаходом можуть являти собою текучі склади. Як застосовують в цьому документі, вираз "текучий склад" означає суміш щонайменше двох компонентів, яка при температурі приблизно від 5°C до приблизно 45°C знаходиться переважно в текучому стані. Текучі склади в числі інших включають рідкі склади. Текучі склади можуть мати низьку, помірну і високу в'язкість залежно від частинок, які їх складають.

Антитіла, які специфічно зв'язуються з hIL-6R

Фармацевтичні склади за даним винаходом можуть містити антитіло людини або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язується з hIL-6R. Як застосовують в цьому документі, термін "hIL-6R" означає рецептор цитокіну людини, що специфічно зв'язується з інтерлейкіном 6 (IL-6).

У певних варіантах здійснення антитіло, що міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом, специфічно зв'язується з позаклітинним доменом hIL-6R. Позаклітинний домен hIL-6R представлений амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:74.

Як застосовують в цьому документі термін "антитіло" в основному стосується молекул імуноглобулінів, що містять чотири поліпептидні ланцюги, два важкі (H) ланцюги і два легкі (L) ланцюги, зв'язані дисульфідними зв'язками, а також їх мультимерів (наприклад, IgM); однак визначення терміну "антитіло" також включені молекули імуноглобулінів, що складаються тільки з важких ланцюгів (тобто, за відсутністю легких ланцюгів). Кожний важкий ланцюг містить варіабельну область важкого ланцюга (що скорочується в цьому документі як HCVR або VH) і константну область важкого ланцюга. Константна область важкого ланцюга містить три домени, CH1, CH2 і CH3. Кожний легкий ланцюг містить варіабельну область легкого ланцюга (що скорочується в цьому документі як LCVR або VL) і константну область легкого ланцюга. Константна область легкого ланцюга містить одну домен (CL1). Області VH і VL можна додатково поділяти на області гіперваріабельності, які називаються областями, які визначають комплементарність (CDR), що чергуються з областями, які є більш консервативними, які називаються каркасними областями (FR). Кожна VH і VL складається з трьох CDR і чотирьох FR, розташованих від N-кінця до C-кінця в наступному порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Як застосовують в цьому документі, якщо конкретно не указано інакше, термін "антитіло", потрібно розуміти як такий, що охоплює молекули цілих антитіл, а також їх антигензв'язувальні фрагменти. Як застосовують в цьому документі терміни "антигензв'язувальна частина" або "антигензв'язувальний фрагмент" антитіла (або просто "частина антитіла" або "фрагмент антитіла"), стосуються одного або декільком фрагментів антитіла, що зберігають здатність до специфічного зв'язування з hIL-6R.

Як застосовують в цьому документі, "виділене антитіло", призначене для позначення антитіла, яке по суті не містить інших антитіл з відмінною антигенною специфічністю (наприклад, виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з hIL-6R по суті не містить антитіл, що специфічно зв'язуються з антигенами, відмінними від hIL-6R).

Термін "специфічно зв'язується" або т. п., означає, що антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент формують з антигеном комплекс, який відносно стабільний в

фізіологічних умовах. Специфічне зв'язування можна характеризувати константою дисоціації щонайменше приблизно 1×10^{-6} М або більше. Способи визначення специфічного зв'язування двох молекул добре відомі в даній галузі і включають, наприклад, рівноважний діаліз, поверхневий плазмонний резонанс і т. п. Однак виділене антитіло, що специфічно зв'язується з hIL-6R, може мати перехресну реактивність з іншими антигенами, такими як молекули IL-6R інших видів. У контексті даного винаходу поліспецифічні (наприклад, біспецифічні) антитіла, що зв'язуються з hIL-6R, а також з одним або декількома додатковими антигенами вважають такими, що "специфічно зв'язуються" з hIL-6R. Крім того, виділене антитіло по суті може не містити інших клітинного матеріалу і/або хімічних речовин.

Ілюстративні антитіла до hIL-6R, які можна включати в фармацевтичні складки за даним винаходом, вказані в US 7582298, опис якого повністю включений як посилання.

По певних варіантах здійснення даного винаходу антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять область важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (HCDR) 1, з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:4, 20, 36 і 52; HCDR2 з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:6, 22, 38 і 54; і HCDR3 з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:2, 18, 34 і 50. У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять домени HCDR1-HCDR2-HCDR3, відповідно, вибрані з групи, яка складається з: (i) SEQ ID NO:4-6-8; (ii) SEQ ID NO:20-22-24; (iii) SEQ ID NO:36-38-40; і (iv) SEQ ID NO:52-54-56.

По певних варіантах здійснення даного винаходу антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять область легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (LCDR) 1, з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:12, 28, 44 і 60; LCDR2 з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:14, 30, 46 і 62; і LCDR3 з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:16, 32, 48 і 64. У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять домени LCDR1-LCDR2-LCDR3, відповідно, вибрані з групи, яка складається з: (i) SEQ ID NO:12-14-16; (ii) SEQ ID NO:28-30-32; (iii) SEQ ID NO:44-46-48; і (iv) SEQ ID NO:60-62-64.

У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять домени HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3, відповідно, вибрані з групи, яка складається з: (i) SEQ ID NO:4-6-8/SEQ ID NO:12-14-16; (ii) SEQ ID NO:20-22-24/SEQ ID NO:28-30-32; (iii) SEQ ID NO:36-38-40/SEQ ID NO:44-46-48; і (iv) SEQ ID NO:52-54-56/SEQ ID NO:60-62-64.

У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять варіабельну область важкого ланцюга (HCVR) з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:2, 18, 34 і 50. У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять варіабельну область легкого ланцюга (LCVR) з амінокислотою послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:10, 26, 42 і 58. У певних варіантах здійснення антитіло до hIL-6R або його антигензв'язувальний фрагмент містять пару амінокислотних послідовностей HCVR/LCVR, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO:2/10; 18/26; 34/42 і 50/58.

Необмежувальне ілюстративне антитіло, що використовується в прикладах в цьому документі, позначають як "mAb1". Це антитіло в US 7582298 також позначене як VQ8F11-21. mAb1 (VQ8F11-21) містить пару амінокислотних послідовностей HCVR/LCVR з SEQ ID NO:18/26 і домени HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3, представлені SEQ ID NO:20-22-24/SEQ ID NO:28-30-32.

Кількість антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, яка міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом може варіювати залежно від конкретних бажаних властивостей складів, а також конкретних умов і цілей використання, для яких призначені складки. У певних варіантах здійснення фармацевтичні складки можуть містити приблизно від 1 мг/мл до приблизно 500 мг/мл антитіла; приблизно від 5 мг/мл до приблизно 400 мг/мл антитіла; приблизно від 5 мг/мл до приблизно 200 мг/мл антитіла; приблизно від 25 мг/мл до приблизно 180 мг/мл антитіла; приблизно від 25 мг/мл до приблизно 150 мг/мл антитіла; або приблизно від 50 мг/мл до приблизно 180 мг/мл антитіла. Наприклад, складки за даним винаходом можуть містити приблизно 1 мг/мл; приблизно 2 мг/мл; приблизно 5 мг/мл; приблизно 10 мг/мл; приблизно 15 мг/мл; приблизно 20 мг/мл; приблизно 25 мг/мл; приблизно 30 мг/мл; приблизно 35 мг/мл; приблизно 40 мг/мл; приблизно 45 мг/мл; приблизно 50 мг/мл; приблизно 55 мг/мл; приблизно 60 мг/мл; приблизно 65 мг/мл; приблизно 70 мг/мл; приблизно 75 мг/мл; приблизно 80 мг/мл; приблизно 85 мг/мл; приблизно 86 мг/мл; приблизно 87 мг/мл; приблизно 88 мг/мл;

приблизно 89 мг/мл; приблизно 90 мг/мл; приблизно 95 мг/мл; приблизно 100 мг/мл; приблизно 105 мг/мл; приблизно 110 мг/мл; приблизно 115 мг/мл; приблизно 120 мг/мл; приблизно 125 мг/мл; приблизно 130 мг/мл; приблизно 131 мг/мл; приблизно 132 мг/мл; приблизно 133 мг/мл; приблизно 134 мг/мл; приблизно 135 мг/мл; приблизно 140 мг/мл; приблизно 145 мг/мл; приблизно 150 мг/мл; приблизно 155 мг/мл; приблизно 160 мг/мл; приблизно 165 мг/мл; приблизно 170 мг/мл; приблизно 175 мг/мл; приблизно 180 мг/мл; приблизно 185 мг/мл; приблизно 190 мг/мл; приблизно 195 мг/мл; або приблизно 200 мг/мл антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, які специфічно зв'язуються з hIL-6R.

Експіцієнти і рН

Фармацевтичні складки за даним винаходом містять один або декілька експіцієнтів. Як застосовують в цьому документі, термін "експіцієнт" означає будь-який нетерапевтичний засіб, що додається до складу для забезпечення бажаної консистенції, в'язкості або стабілізуючої дії.

У певних варіантах здійснення фармацевтичний склад за винаходом містить щонайменше одну амінокислоту. Ілюстративні амінокислоти, придатні для використання в складах за даним винаходом, в числі інших включають аргінін і/або гістидин.

Кількість амінокислоти, яка міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом може варіювати залежно від конкретних бажаних властивостей складів, а також конкретних умов і цілей використання, для яких призначені складки. У певних варіантах здійснення складки можуть містити приблизно від 1 мМ до приблизно 200 мМ амінокислоти; приблизно від 2 мМ до приблизно 100 мМ амінокислоти; приблизно від 5 мМ до приблизно 50 мМ амінокислоти; або приблизно від 10 мМ до приблизно 25 мМ амінокислоти. Наприклад, фармацевтичні складки за даним винаходом можуть містити приблизно 1 мМ; приблизно 1,5 мМ; приблизно 2 мМ; приблизно 2,5 мМ; приблизно 3 мМ; приблизно 3,5 мМ; приблизно 4 мМ; приблизно 4,5 мМ; приблизно 5 мМ; приблизно 5,5 мМ; приблизно 6 мМ; приблизно 6,5 мМ; приблизно 7 мМ; приблизно 7,5 мМ; приблизно 8 мМ; приблизно 8,5 мМ; приблизно 9 мМ; приблизно 9,5 мМ; приблизно 10 мМ; приблизно 10,5 мМ; приблизно 11 мМ; приблизно 11,5 мМ; приблизно 12 мМ; приблизно 12,5 мМ; приблизно 13 мМ; приблизно 13,5 мМ; приблизно 14 мМ; приблизно 14,5 мМ; приблизно 15 мМ; приблизно 15,5 мМ; 16 мМ; приблизно 16,5 мМ; приблизно 17 мМ; приблизно 17,5 мМ; приблизно 18 мМ; приблизно 18,5 мМ; приблизно 19 мМ; приблизно 19,5 мМ; приблизно 20 мМ; приблизно 20,5 мМ; приблизно 21 мМ; приблизно 21,5 мМ; приблизно 22 мМ; приблизно 22,5 мМ; приблизно 23 мМ; приблизно 23,5 мМ; приблизно 24 мМ; приблизно 24,5 мМ; приблизно 25 мМ; приблизно 25,5 мМ; приблизно 26 мМ; приблизно 26,5 мМ; приблизно 27 мМ; приблизно 27,5 мМ; приблизно 28 мМ; приблизно 28,5 мМ; приблизно 29 мМ; приблизно 29,5 мМ; приблизно 30 мМ; приблизно 35 мМ; приблизно 40 мМ; приблизно 45 мМ; або приблизно 50 мМ амінокислоти (наприклад, гістидину і/або аргініну).

Фармацевтичні складки за даним винаходом також можуть містити один або декілька вуглеводів, наприклад, один або декілька цукрів. Цукор може являти собою відновлювальний цукор або невідновлювальний цукор. "Відновлювальні цукри" включають, наприклад, цукри з кетонною або альдегідною групою і містять і реактивну напівацетальну групу, що дозволяє діяти цукру як відновник. Конкретні приклади відновлювальних цукрів включають фруктозу, глюкозу, гліцеральдегід, лактозу, арабінозу, манозу, ксилозу, рибозу, рамнозу, галактозу і мальтозу. Невідновлювальні цукри можуть містити аномерний атом вуглецю, який являє собою ацеталь і по суті не реагує з амінокислотами або поліпептидами з ініціацією реакції Майяра. Конкретні приклади невідновлювальних цукрів включають сахарозу, трегалозу, сорбозу, сукралозу, меліцитозу і рафінозу. Цукрові кислоти включають, наприклад, цукристі кислоти, глюконат і інші полігідроксицукри і їх солі.

Кількість цукру, яка міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом, варіює залежно від конкретних умов і цілей використання, для яких призначені складки. У певних варіантах здійснення складки можуть містити приблизно від 0,1 % до приблизно 20 % цукру; приблизно від 0,5 % до приблизно 20 % цукру; приблизно від 1 % до приблизно 20 % цукру; приблизно від 2 % до приблизно 15 % цукру; приблизно від 3 % до приблизно 10 % цукру; приблизно від 4 % до приблизно 10 % цукру або приблизно від 5 % до приблизно 10 % цукор. Наприклад, фармацевтичні складки за даним винаходом можуть містити приблизно 0,5 %; приблизно 1,0 %; приблизно 1,5 %; приблизно 2,0 %; приблизно 2,5 %; приблизно 3,0 %; приблизно 3,5 %; приблизно 4,0 %; приблизно 4,5 %; приблизно 5,0 %; приблизно 5,5 %; приблизно 6,0 %; 6,5 %; приблизно 7,0 %; приблизно 7,5 %; приблизно 8,0 %; приблизно 8,5 %; приблизно 9,0 %; приблизно 9,5 %; приблизно 10,0 %; приблизно 10,5 %; приблизно 11,0 %; приблизно 11,5 %; приблизно 12,0 %; приблизно 12,5 %; приблизно 13,0 %; приблизно 13,5 %; приблизно 14,0 %; приблизно 14,5 %; приблизно 15,0 %; приблизно 15,5 %; приблизно 16,0 %;

16,5 %; приблизно 17,0 %; приблизно 17,5 %; приблизно 18,0 %; приблизно 18,5 %; приблизно 19,0 %; приблизно 19,5 %; або приблизно 20,0 % цукру (наприклад, сахарози).

Фармацевтичні склади за даним винаходом також можуть містити одну або декілька поверхнево-активних речовин. Як застосовують в цьому документі, термін "поверхнево-активна речовина" означає речовину, що знижує поверхнєве натягнення рідини, в якій вона розчинена і/або знижує міжфазне натягнення між маслом і водою. Поверхнево-активні речовини можуть бути іонними або неіонними. Ілюстративні неіонні поверхнево-активні речовини, які можна включати в склади за даним винаходом, включають, наприклад, алкілполі(етиленоксид), алкілполіглюкозиди (наприклад, октилглюкозид і децилмальтозид), жирні спирти, такі як цетиловий спирт і олеїловий спирт, кокамід-MEA, кокамід-DEA і кокамід-TEA. Конкретні неіонні поверхнево-активні речовини, які можна включати в склади за даним винаходом, включають, наприклад, полісорбати, такі як полісорбат 20, полісорбат 28, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 65, полісорбат 80, полісорбат 81 і полісорбат 85; поллоксамери, такі як поллоксамер 188, поллоксамер 407; поліетиленполіпропіленгліколь або поліетиленгліколь (PEG). Полісорбат 20 також відомий як TWEEN 20, сорбітанмонолаурат і поліоксіетиленсорбітанмонолаурат.

Кількість поверхнево-активної речовини, що міститься в фармацевтичних складах за даним винаходом, може варіювати залежно від конкретних бажаних властивостей складу, а також конкретних умов і цілей використання, для яких призначені склади. У певних варіантах здійснення склади можуть містити приблизно від 0,05 % до приблизно 5 % поверхнево-активних речовини або приблизно від 0,1 % до приблизно 0,2 % поверхнево-активних речовини. Наприклад, склади за даним винаходом можуть містити приблизно 0,05 %; приблизно 0,06 %; приблизно 0,07 %; приблизно 0,08 %; приблизно 0,09 %; приблизно 0,10 %; приблизно 0,11 %; приблизно 0,12 %; приблизно 0,13 %; приблизно 0,14 %; приблизно 0,15 %; приблизно 0,16 %; приблизно 0,17 %; приблизно 0,18 %; приблизно 0,19 %; приблизно 0,20 %; приблизно 0,21 %; приблизно 0,22 %; приблизно 0,23 %; приблизно 0,24 %; приблизно 0,25 %; приблизно 0,26 %; приблизно 0,27 %; приблизно 0,28 %; приблизно 0,29 %; або приблизно 0,30 % поверхнево-активних речовини (наприклад, полісорбату 20).

pH фармацевтичних складів за даним винаходом може складати приблизно від 5,0 до приблизно 8,0. Наприклад, pH складів за даним винаходом може становити приблизно 5,0; приблизно 5,2; приблизно 5,4; приблизно 5,6; приблизно 5,8; приблизно 6,0; приблизно 6,2; приблизно 6,4; приблизно 6,6; приблизно 6,8; приблизно 7,0; приблизно 7,2; приблизно 7,4; приблизно 7,6; приблизно 7,8; або приблизно 8,0.

Ілюстративні склади

По одному з аспектів даного винаходу фармацевтичний склад містить: (i) антитіло людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R (наприклад, mAb1); (ii) амінокислоту (наприклад, гістидин); і (iii) цукор (наприклад, сахарозу). Конкретні необмежувальні ілюстративні варіанти здійснення, що охоплюються цим аспектом винаходу, приведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Ілюстративні фармацевтичні склади, що містять mAb1, гістидин і сахарозу

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Сахароза (%)	1	1	1	1	2	2	2	2	4	4	4	4	6	6	6	6

По іншому аспекту даного винаходу фармацевтичний склад містить: (i) антитіло людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R (наприклад, mAb1); (ii) амінокислоту (наприклад, гістидин); (iii) цукор (наприклад, сахарозу); і (iv) поверхнево-активну речовину (наприклад, полісорбат 20). Конкретні необмежувальні ілюстративні варіанти здійснення, що охоплюються цим аспектом винаходу, приведені в таблицях 2A і 2B.

По іншому аспекту даного винаходу фармацевтичний склад містить: (i) антитіло людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R (наприклад, mAb1); (ii) першу амінокислоту (наприклад, гістидин); (iii) цукор (наприклад, сахарозу); (iv) поверхнево-активну речовину (наприклад, полісорбат 20); і (v) другу амінокислоту (наприклад, аргінін). Конкретні необмежувальні ілюстративні варіанти здійснення, що охоплюються цим аспектом винаходу, приведені в таблицях 3A, 3B, 3C, 3D, 3E і 3F.

Таблиця 2А

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу і полісорбат 20

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Таблиця 2В

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу і полісорбат 20

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Таблиця 3А

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Таблиця 3В

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мМ)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

5

Таблиця 3С

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мм)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Таблиця 3D

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

Таблиця 3Е

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	25	50	100	150	25	50	100	150	25	50	100	150
Гістидин (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мм)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Таблиця 3F

Ілюстративні фармацевтичні складки, що містять mAb1, гістидин, сахарозу, полісорбат 20 і аргінін

mAb1 (мг/мл)	160	170	175	180	160	170	175	180	160	170	175	180
Гістидин (мм)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Сахароза (%)	2	2	2	2	5	5	5	5	10	10	10	10
Полісорбат 20 (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Аргінін (мм)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Додаткові необмежувальні приклади фармацевтичних складів, що охоплюються даним винаходом, приведені в інших розділах цього документа, що включають демонстраційні приклади, надані нижче.

Стабільність і в'язкість фармацевтичних складів

Як правило, фармацевтичні складки за даним винаходом демонструють високі рівні стабільності. Як застосовують в цьому документі термін "стабільний" по відношенню до фармацевтичних складів означає, що антитіла в фармацевтичних складах зберігають прийнятний ступінь структури, і/або функції, і/або біологічної активності після зберігання протягом певного періоду часу. Склад може бути стабільним навіть незважаючи на те, що антитіло, що міститься в ньому, не зберігає 100 % своєї структури, і/або функції, і/або біологічної активності після зберігання протягом певного періоду часу. У певних умовах як "стабільне" можна розглядати збереження приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 % або приблизно 99 % структури, і/або функції, і/або біологічної активності антитіла після зберігання протягом певного періоду часу.

Стабільність, в числі іншого, можна вимірювати, визначаючи процентний вміст нативного антитіла, що залишається в складі після зберігання протягом певного періоду часу при даній температурі. Процентний вміст нативного антитіла, в числі іншого, можна визначати за допомогою ексклюзійної хроматографії (наприклад, ексклюзійної вискозоефективної рідинної хроматографії [ЕВЕРХ]). "Прийнятний ступінь стабільності", як цю фразу застосовують в цьому документі, означає, що в складі після зберігання протягом певного періоду часу при даній температурі можна детектувати щонайменше 90 % нативної форми антитіла. У певних варіантах здійснення в складі після зберігання протягом певного періоду часу при даній температурі можна детектувати щонайменше приблизно 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % нативної форми антитіла. Певний період часу після якого вимірюють стабільність може складати щонайменше 1 місяць, щонайменше 2 місяці, щонайменше 3 місяці, щонайменше 4 місяці, щонайменше 5 місяців, щонайменше 6 місяців, щонайменше 7 місяців, щонайменше 8 місяців, щонайменше 9 місяців, щонайменше 10 місяців, щонайменше 11 місяців, щонайменше 12 місяців, щонайменше 18 місяців, щонайменше 24 місяці або більше. Температура, при якій можна зберігати фармацевтичний склад при оцінці стабільності, може являти собою будь-яку температуру приблизно від -80°C до приблизно 45°C, наприклад, зберігання приблизно при -30°C, приблизно при -20°C, приблизно при 0°C, приблизно при 5°C, приблизно при 25°C або приблизно при 45°C. Наприклад, фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо після 3 місяців зберігання при 5°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла. Також фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо після 6 місяців зберігання при 5°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла. Також фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо після 9 місяців зберігання при 5°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла. Також фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо

після 3 місяців зберігання при 25°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла. Також фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо після 6 місяців зберігання при 25°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла. Також фармацевтичний склад можна вважати стабільним, якщо після 9 місяців зберігання при 25°C за допомогою ЕВЕРХ детектують більше ніж приблизно 90 %, 95 %, 96 % або 97 % нативного антитіла.

Для оцінки стабільності складів за даним винаходом можна використовувати інші, такі як, наприклад, диференціальна скануюча калориметрія (DSC) для визначення термостабільності, контрольоване перемішування для визначення механічної стабільності і оптична густина приблизно при 350 нм або приблизно при 405 нм для визначення каламутності розчину. Наприклад, склад за даним винаходом можна вважати стабільним, якщо після 6 або більше місяців зберігання при температурі приблизно від 5°C до приблизно 25°C зміна OD_{405} складу складає менше ніж приблизно 0,05 (наприклад, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01 або менше) від OD_{405} складу в момент $t=0$.

Стабільність також можна оцінювати за допомогою вимірювання біологічної активності і/або афінності зв'язування антитіла з його мішенню. Наприклад, склад за даним винаходом можна вважати стабільним, якщо після зберігання, наприклад, при 5°C, 25°C, 45°C і т. д. протягом певного періоду часу (наприклад, від 1 до 12 місяців) антитіло до IL-6R, яке міститься в складі зв'язується з IL-6R з афінністю, яка складає щонайменше 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або більше від афінності зв'язування антитіла до вказаного зберігання. Додаткові способи оцінки стабільності антитіла в складі продемонстровані в прикладах, наданих нижче.

У рідкій формі фармацевтичні склади за даним винаходом в певних варіантах здійснення можуть демонструвати рівні в'язкості від низьких до помірних. Як застосовують в цьому документі "в'язкість" може являти собою "кінематичну в'язкість" або "абсолютну в'язкість". "Кінематична в'язкість" являє собою міру резистивний потік рідини під впливом гравітації. Коли дві рідини однакового об'єму вміщують в ідентичні капілярні віскозиметри і дозволяють текти під дією гравітації, більш в'язкій рідині для протікання через капіляр необхідний більший час, ніж менш в'язкій рідині. Наприклад, якщо одній рідині для повного протікання необхідно 200 секунд, а другій рідині необхідно 400 секунд, друга рідина є в два рази більш в'язкою, ніж перша по шкалі кінематичної в'язкості. "Абсолютна в'язкість", яка іноді називається динамічною або простою в'язкістю, являє собою добуток кінематичної в'язкості і густини рідини (абсолютна в'язкість = кінематична в'язкість × густина). Розмірність кінематичної в'язкості являє собою L^2/T , де L являє собою довжину, а T являє собою час. Як правило, кінематичну в'язкість виражають в сантистоксах (сСт). Одиницею CI кінематичної в'язкості є mm^2/sec , що становить 1 сСт. Абсолютну в'язкість виражають в одиницях сантипуаз (сП). Одиницею CI абсолютної в'язкості є міліпаскаль·сек (мПа·сек), де 1 сП = 1 мПа·сек.

Як застосовують в цьому документі, низький рівень в'язкості по відношенню до текучого складу за даним винаходом, демонструє абсолютну в'язкість меншу ніж приблизно 20 сПуаз (сП). Наприклад, можна вважати, що текучий склад за винаходом має "низьку в'язкість", якщо при вимірюванні стандартними способами вимірювання в'язкості склад демонструє абсолютну в'язкість приблизно 19 сП, приблизно 18 сП, приблизно 17 сП, приблизно 16 сП, приблизно 15 сП, приблизно 14 сП, приблизно 13 сП, приблизно 12 сП, приблизно 11 сП, приблизно 10 сП, приблизно 9 сП, приблизно 8 сП, приблизно 7 сП, приблизно 6 сП, приблизно 5 сП, приблизно 4 сП або менше. Як застосовують в цьому документі, помірний рівень в'язкості по відношенню до текучого складу за даним винаходом, демонструє абсолютну в'язкість приблизно від 30 сП до приблизно 20 сП. Наприклад, можна вважати, що текучий склад за винаходом має "помірну в'язкість", якщо при вимірюванні стандартними способами вимірювання в'язкості склад демонструє абсолютну в'язкість приблизно 30 сП, приблизно 29 сП, приблизно 28 сП, приблизно 27 сП, приблизно 26 сП, приблизно 25 сП, приблизно 24 сП, приблизно 23 сП, приблизно 22 сП, приблизно 21 сП або приблизно 20 сП.

Як проілюстровано в прикладі 6 нижче, автори даного винаходу зробили несподіване відкриття, що текучі склади з в'язкістю від низької до помірної, яка містить високі концентрації антитіла до hIL-6R (наприклад, щонайменше до 175 мг/мл) можна отримувати, формулюючи антитіло з гістидином в концентрації від 25 мМ до 100 мМ і аргініном в концентрації від 25 мМ до 50 мМ. Крім того, додатково виявлене, що в'язкість складу можна знижувати навіть в більшій мірі, доводячи вміст сахарози менше ніж до 10 %.

Контейнери для фармацевтичних

Складів і способи введення

Фармацевтичні склади за даним винаходом можна утримувати в будь-якому контейнері, прийнятному для зберігання лікарських засобів і інших терапевтичних композицій. Наприклад,

фармацевтичні склади можна утримувати в закритому і стерилізованому пластиковому або скляному контейнері певного об'єму, такому як флакон, ампула, шприц, картридж або пляшка. Для утримування складів за даним винаходом можна використовувати різні типи флаконів, включаючи, наприклад, прозорі і світлонепроникні (наприклад, жовті) скляні або пластикові флакони. Подібним чином для утримування і/або введення фармацевтичних складів за даним винаходом можна використовувати будь-який тип шприца.

Фармацевтичні склади за даним винаходом можна утримувати в шприцах з "нормальним вмістом вольфраму" або в шприцах з "низьким вмістом вольфраму". Як зрозуміло фахівцям в даній галузі, спосіб отримання скляних шприців, як правило, включає використання гарячого вольфрамового стрижня, який діє, протикаючи скло, утворюючи, таким чином, отвір з якого рідини можна випускати і виганяти з шприца. Цей спосіб приводить до відкладення незначних кількостей вольфраму на внутрішній поверхні шприца. Для зниження кількості вольфраму в шприці можна використовувати подальше відмивання і інші етапи обробки. Як застосовують в цьому документі, термін "нормальний вміст вольфраму" означає, що шприц містить більше 500 мільярдних часток (млрд. ч.) вольфраму. Термін "низький вміст вольфраму" означає, що шприц містить менше 500 млрд. ч. вольфраму. Наприклад, шприц з низьким вмістом вольфраму за даним винаходом може містити менше ніж приблизно 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 або менше млрд. ч. вольфраму.

Для запобігання забрудненню медичного вмісту шприца або флакона і/або збереження його стабільності на гумові плунжери, що використовуються в шприцах, і гумові пробки, що використовуються для закриття отворів флаконів, можна наносити покриття. Таким чином, фармацевтичні склади за даним винаходом по певних варіантах здійснення можна утримувати в шприці, що містить плунжер з нанесеним покриттям, або у флаконі, який герметично закривають гумовою пробкою з нанесеним покриттям. Наприклад, плунжер або пробку можна покривати шаром фторвуглецю. Приклади пробок і/або плунжерів з нанесеним покриттям, придатних для використання у флаконах і шприцах, що містять фармацевтичні склади за даним винаходом, вказані, наприклад, в патентах США №№ 4997423; 5908686; 6286699; 6645635 і 7226554, вміст яких повністю включений в цей документ як посилання. Конкретні ілюстративні гумові пробки і плунжери з нанесеним покриттям, які можна використовувати в контексті даного винаходу, комерційно доступні під торговою маркою "FluroTec®", доступною в West Pharmaceutical Services, Inc. (Lionville, PA).

По певних варіантах здійснення даного винаходу фармацевтичні склади можна утримувати в шприці з низьким вмістом вольфраму, який містить покритий фторвуглецем плунжер. Як описано в розділі прикладів нижче, виявлено, що комбінація шприца з низьким вмістом вольфраму і покритого фторвуглецем плунжера забезпечує несподівані характеристики стабільності відносно фармацевтичних складів за даним винаходом.

Фармацевтичні склади можна вводити пацієнту парентеральними маршрутами, такими як ін'єкція (наприклад, підшкірна, внутрішньовенна, внутрішньом'язова, інтраперитонеальна і т. д.) або черезшкірне, слизове, назальне, легеневе і/або пероральне введення. Для підшкірної доставки фармацевтичних складів за даним винаходом можна використовувати множину шприц-ручок і/або автоін'єкторних засобів доставки з повторним використанням. Деякі приклади як необмежувальні приклади включають автопен (AUTOPEN™) (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), шприц-ручку дисетронік (DISETRONIC™) (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), хумалог (HUMALOG) MIX 75/25™ pen, шприц-ручку хумалог (HUMALOG™), шприц-ручку хумалін (HUMALIN) 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), новопен (NOVOPEN™) I, II і III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), новопен джуніор (NOVOPEN JUNIOR™) (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), оптипен (OPTIPEN™), оптипен про (OPTIPEN PRO™), оптипен старлет (OPTIPEN STARLET™) і оптиклік (OPTICLIK™) (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany). Деякі приклади розподільних шприц-ручок і/або автоін'єкторних засобів доставки, що знаходять застосування при підшкірній доставці фармацевтичної композиції за даним винаходом, як необмежувальні приклади включають шприц-ручку солостар (SOLOSTAR™) (Sanofi-Aventis), флекспен (FLEXPEN™) (Novo Nordisk) і квікпен (KWIKPEN™) (Eli Lilly), автоін'єктор сурклік (SURECLICK™) (Amgen, Thousand Oaks, CA), пенлет (PENLET™) (Haselmeier, Stuttgart, Germany), еипен (EIPEN) (Dey, L.P.) і шприц-ручку хуміра (HUMIRA™) (Abbott Labs, Abbott Park, IL).

Також по цьому документу для доставки фармацевтичних складів за даним винаходом передбачене використання мікроінфузора. Як застосовують в цьому документі, термін "мікроінфузор" означає засіб підшкірної доставки, розроблений для повільного введення великих об'ємів (наприклад, приблизно до 2,5 мл або більше) терапевтичного складу протягом

тривалого періоду часу (наприклад, приблизно 10, 15, 20, 25, 30 або більше хвилини). Див., наприклад, U.S. 6629949; US 6659982 і Meehan et al., J. Controlled Release 46:107-116 (1996). Мікроінфузори особливо придатні для доставки великих доз терапевтичних білків, що містяться у високій концентрації (наприклад, приблизно 100, 125, 150, 175, 200 або більше мг/мл) і/або у в'язких розчинах.

Терапевтичні застосування фармацевтичних складів

Фармацевтичні складки за даним винаходом в числі іншого придатні для лікування, запобігання і/або поліпшення стану будь-якого захворювання або порушення, асоційованого з активністю IL-6, включаючи захворювання або порушення, опосередковувані активацією рецептора IL-6. Як необмежувальні приклади, захворювання і порушення, які можна лікувати і/або запобігати введенням фармацевтичних складів за даним винаходом, включають, наприклад, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, хворобу Крона, виразковий коліт, панкреатит, юнацький ідіопатичний артрит, васкуліт, хворобу Кавасакі, системний червоний вовчак, псоріаз, псоріатичний артрит, синдром Шегрена, хворобу Стілла, хворобу Кастлемана, розсіяний склероз, захворювання, асоційовані з аномальним згортанням крові або фібринолізом (наприклад, тромбоз), злоякісну пухлину (наприклад, рак молочної залози, лейкоз, рак яєчників, меланому, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, лімфому, рак легень, нирковоклітинну карциному, колоректальний рак, множинну мієлому і т. д.), кахексію, хронічне відторгнення трансплантованих органів і клітин, кардіопатію, вірусну інфекцію (наприклад, інфекцію ВІЛ, інфекцію ВЕБ і т. д.), плазмацитоз, гіперімунглобулінемію, анемію, нефрит, мезотеліому і втрату слуху і інші порушення внутрішнього вуха.

Таким чином, даний винахід стосується способів лікування, запобігання і/або поліпшення стану будь-якого захворювання або порушення, асоційованого з активністю IL-6 або активацією IL-6R (включаючи будь-яке з вказаних вище захворювань, порушень і станів). Способи лікування за даним винаходом включають введення індивідууму будь-якого складу, що містить антитіло до hIL-6R, як описано в цьому документі. Індивідуум, якому вводять фармацевтичний склад, може являти собою, наприклад, будь-кого з людини або тварини, що не є людиною, потребуючої такого лікування, запобігання і/або поліпшення стану, або які іншим чином отримають користь від інгібування або зниження активності IL-6 і/або активності, опосередкованої IL-6R. Наприклад, індивідуум може являти собою індивідуума, у якого діагностовано або у якого виявлений ризик ураження будь-яким з вказаних вище захворювань або порушень. Даний винахід додатково включає використання будь-якого з фармацевтичних складів, що описуються в цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування, запобігання і/або поліпшення стану будь-якого захворювання або порушення, асоційованого з активністю IL-6 або активацією IL-6R (включаючи будь-яке з вказаних вище ілюстративних захворювань, порушень і станів).

Приклади

Приведені нижче приклади використовують для того, щоб надати фахівцям в даній галузі повне розкриття і опис того, як отримувати і використовувати способи і композиції за винаходом, і вони не призначені для обмеження сфери того, що автори винаходу розглядають як їх винахід. Були зроблені зусилля для забезпечення точності відносно використовуваних чисел (наприклад, кількостей, температури і т. д.), однак потрібно враховувати деякі експериментальні помилки і відхилення. Якщо не указано інакше, частини являють собою масові частини, молекулярна маса являє собою середню молекулярну масу, температура приведена в градусах Цельсія, а тиск являє собою атмосферний або близький до атмосферного.

Приклад 1. Стабільність повністю людського антитіла до рецептора інтерлейкіну 6 (IL-6R) людини ("mAb1") після зберігання при низьких температурах

У цьому прикладі, отримували різні складки, що містять антитіло до IL-6R людини без ексципієнтів. Ілюстративне антитіло, що використовується в цьому і у всіх подальших прикладах, приведених нижче, являє собою антитіло, що містить варіабельну область важкого ланцюга (HCVR) з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:18, і варіабельну область легкого ланцюга (LCVR) з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:26. Це антитіло в цьому документі позначене як "mAb1".

Як попередній експеримент, стабільність mAb1 в рідкому розчині визначали після різних періодів часу зберігання в замороженому стані при -20°C, -30°C і -80°C. Концентрація mAb1, що використовується в цьому прикладі, становила 128 мг/мл. У різні моменти часу визначали стабільність mAb1 за допомогою ексклюзійної вискоефективної рідинної хроматографії (ЕВЕРХ) і за допомогою катіонообмінної вискоефективної рідинної хроматографії (КОВЕРХ). Стабільність оцінювали на основі процентного вмісту нативного mAb1, що залишається в зразку

(за допомогою ЕВЕРХ; таблиця 4) і за процентним вмістом кислих молекул, що спостерігаються в зразку (за допомогою КОВЕРХ; таблиця 5). (Збільшення процентного вмісту кислих молекул відповідає дезамінуванню антитіла, і, таким чином, його розглядають як небажане явище відносно фармацевтичних складів за даним винаходом).

5

Таблиця 4

Процентний вміст нативного mAb1 (ЕВЕРХ), яке залишається

Час (місяці)	Температура зберігання		
	-80°C	-30°C	-20°C
0	95,9	95,9	95,9
1	95,7	94,3	93,2
3	95,6	93,6	89,3
6	96,1	96,0	88,9
9	95,6	91,6	87,9

Таблиця 5

Процентний вміст кислих молекул (КОВЕРХ)

Час (місяці)	Температура зберігання		
	-80°C	-30°C	-20°C
0	28,6	28,6	28,6
1	27,3	28,0	28,1
3	27,3	27,7	28,3
6	28,6	29,6	29,3
9	29,0	28,8	29,0

Результати в таблицях 3 і 4 зображені на фіг. 1 і 2, відповідно. Ці результати демонструють, що mAb1 при концентрації 128 мг/мл при зберіганні при -80°C може залишатися стабільним протягом щонайменше 9 місяців.

10

Приклад 2. Стабільність складів mAb1, що містять мінімальну кількість ексципієнтів

Отримували вісім різних складів, що містять mAb1 і мінімальну кількість ексципієнтів, як приведено в таблиці 6. Склади тестували на стабільність за допомогою ЕВЕРХ після різних періодів часу при -30°C і -20°C. Результати, що виражаються в процентному вмісті нативного mAb1, що залишається, приведені в таблицях 7 (зберігання при -30°C) і 8 (-20°C).

15

Таблиця 6

Склади mAb1 з мінімальною кількістю ексципієнтів

Склад	Ексципієнт	mAb1 (мг/мл)
1	0,13 % полісорбат 20 6 % сахароза	80
2	0,13 % полісорбат 20	80
3	1 % сахароза	80
4	2 % сахароза	80
5	4 % сахароза	80
6	6 % сахароза	80
7	none	80
8	none	65
Всі склади містять 10 мМ гістидин, pH 6,0		

Таблиця 7

Процентний вміст нативного mAb1,
що залишається після зберігання при -30°C (ЕВЕРХ)

Час (місяці)	№ складу (див. таблицю 6)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	96,4	96,2	96,4	96,5	96,5	96,6	96,2	96,5
1	96,4	95,1	96,3	96,3	96,4	96,6	95,1	95,3
2	96,4	94,7	96,0	96,4	96,5	96,0	95,0	95,4
3	96,5	94,7	96,3	96,7	96,7	96,7	94,4	94,9
4	97,2	95,2	96,7	97,4	97,3	97,3	95,1	95,7
6	97,0	94,2	96,2	96,8	97,1	96,9	94,0	94,5
9	96,7	93,6	96,0	96,6	96,5	96,9	93,4	93,8

Таблиця 8

Процентний вміст нативного mAb1,
що залишається після зберігання при -20 °C (ЕВЕРХ)

Час (місяці)	№ складу (див. таблицю 6)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	96,4	96,2	96,4	96,5	96,5	96,6	96,2	96,5
1	96,7	94,5	96,0	96,8	96,5	96,3	94,1	94,5
2	96,4	90,9	95,3	96,4	96,4	96,4	90,9	91,8
3	96,9	90,1	95,1	96,6	96,6	96,7	90,5	90,9
4	97,2	90,7	95,8	97,4	97,1	97,1	91,4	91,8
6	96,9	86,9	94,1	96,9	96,9	97,1	87,5	88,5
9	96,5	86,0	93,3	96,6	96,6	96,7	86,7	87,5

- Результати в таблицях 7 і 8 зображені на фіг. 3 і 4, відповідно. Як показано в цьому прикладі, стабільність mAb1 після декількох місяців зберігання при -20°C і -30°C значною мірою зберігалася в складах 1, 4, 5 і 6. Ці результати демонструють, що стабільність mAb1 при -20°C і -30°C можна збільшувати додаванням щонайменше 2 % сахарози.

Приклад 3. Стабілізований склад mAb1

- Отримували стабілізований склад, що містить різні концентрації mAb1, для застосування в прикладах 4 і 5 нижче. Цей склад, позначений "склад А", приведений в таблиці 9.

Таблиця 9

Стабілізований склад mAb1 "А"

Компонент	Склад А
mAb1	25-100 мг/мл
Гістидин	10 мМ
Полісорбат 20	0,2 %
Сахароза	10 %
рН доводили до 6,0	

Приклад 4. Стабільність складу А після зберігання при 5 °C

- Склад А (див. приклад 3), який містить 25, 50 або 100 мг/мл mAb1 тестували на стабільність після декількох місяців зберігання при 5°C в прозорих флаконах. Стабільність оцінювали по наступних параметрах: (а) зовнішній вигляд; (b) каламутність (OD₄₀₅ нм); (с) рН; (d) отримуваний процентний вміст загального mAb1 (по вимірюваннях за допомогою ВЕРХ-ОФ); (d) отримуваний процентний вміст нативного mAb1 (по вимірюваннях за допомогою ЕВЕРХ); (е) отримуваний процентний вміст основного піка mAb1 (по вимірюваннях за допомогою КОВЕРХ) і (f) отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1 (по вимірюваннях за допомогою КОВЕРХ).

Результати аналізу стабільності для складу А, що містить 25, 50 і 100 мг/мл mAb1, узагальнені в таблицях 10, 11 і 12, відповідно.

Таблиця 10

Стабільність складу А, який містить
25 мг/мл mAb1, після зберігання при 5 °С в прозорих флаконах

Параметр	Тривалість зберігання при 5°C (місяці)						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	99	101	112	103	94	101
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,5	98,0	97,5	97,6	97,5	97,5	97,8
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	58,4	57,9	58,7	58,1	57,9	57,9	58,4
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	26,5	28,0	26,5	28,0	27,3	28,0	27,9

Таблиця 11А

Стабільність складу А, який містить
50 мг/мл mAb1, після зберігання при 5 °С в прозорих флаконах (0-9 місяців)

Параметр	Тривалість зберігання при 5°C (місяці)					
	0	1	2	3	6	9
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	5,8	5,9	5,8	5,9	5,9	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	99	104	106	100	109
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,4	97,5	97,3	97,2	97,3	97,2
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,1	56,7	58,0	54,2	53,3	57,9
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,6	26,7	27,6	28,5	26,8	26,9

Таблиця 11В

Стабільність складу А, який містить 50 мг/мл mAb1,
після зберігання при 5 °С в прозорих флаконах (12-24 місяців)

Параметр	Тривалість зберігання при 5°C (місяці)		
	12	18	24
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD _{405 нм})	0,00	0,00	0,00
pH	5,9	6,0	5,9
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	103	107	105
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,1	97,1	96,9
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	56,4	57,1	56,4
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,1	28,3	29,0

Таблиця 12А

Стабільність складу А, який містить 100 мг/мл mAb1,
після зберігання при 5 °С в прозорих флаконах (0-9 місяців)

Параметр	Тривалість зберігання при 5 °С (місяці)					
	0	1	2	3	6	9
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD _{405 нм})	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH	5,9	6,0	5,9	5,9	5,9	5,9
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	99	100	107	101	106
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,3	97,0	97,0	97,1	96,9	96,9
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	55,1	55,5	57,9	55,9	55,4	56,8
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,6	26,9	27,4	29,6	27,4	27,4

Таблиця 12В

Стабільність складу А, який містить 100 мг/мл mAb1,
після зберігання при 5 °С в прозорих флаконах (12-24 місяців)

Параметр	Тривалість зберігання при 5°C (місяці)		
	12	18	24
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD _{405 нм})	0,00	0,00	0,00
pH	6,0	6,0	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	101	102	103
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	96,8	96,7	96,5

Продовження таблиці 12В

Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,3	57,5	56,7
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,3	28,1	28,7

Результати цього прикладу демонструють, що склад А, який містить 25, 50 або 100 мг/мл mAb1, залишався стабільним протягом щонайменше 9 місяців зберігання при 5 °С в прозорих флаконах, приблизно з 97 % або більше нативного mAb1, що залишається у всіх зразках після 9 місяців зберігання в цих умовах. Для складів з 50 і 100 мг/мл, 96,9 % і 96,5 % нативного mAb1, відповідно, детектували після періоду зберігання при 5°С до 24 місяців. Крім того, процентний вміст кислих молекули залишалися на рівні 29 % або менше у всі аналізовані моменти часу, таким чином, підтверджуючи стабільність складів.

Подібні дослідження стабільності також проводили з використанням складу А, що містить 75 мг/мл mAb1, після зберігання при 2-8°С. Ні для якої тестованої концентрації після зберігання протягом 24 місяців при 2-8°С, як визначали за допомогою ЕВЕРХ і КОВЕРХ значного руйнування не спостерігали (дані не показані).

Таблиця 13

Стабільність складу А, який містить
25 мг/мл mAb1, після зберігання при 5°С в 5 мл прозорих флаконах

Параметр	Зберігання при 5°С (місяці)						
	t=0						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,1
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	106	103	98	100	100	101
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,1	97,0	96,9	96,9	97,0	96,4	96,6
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,8	56,8	56,2	54,2	56,4	56,4	56,8
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,9	30,7	30,8	33,0	30,6	29,8	30,1

Приклад 5. Стабільність складу А, що виготовляється в прозорих флаконах і у флаконах з жовтого скла

Проводили додаткові експерименти для порівняння стабільності складу А (див. приклад 3), який містить 25 і 100 мг/мл mAb1, що виробляється у флаконах з жовтого скла, з тим же складом, що виготовляється в прозорих флаконах. У цьому прикладі використовували два типи флаконів з жовтого скла: 5 мл і 20 мл флакони з жовтого скла. Стабільність оцінювали після

зберігання при 5°C, 25°C або 45°C на основі тих же параметрів, які використали в прикладі 4. Результати для складів з 25 мг/мл і 100 мг/мл узагальнені в таблицях 13-21.

Таблиця 14

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1, після зберігання при 5 °C в 5 мл прозорих флаконах

Параметр	Зберігання при 5°C (місяці)						
	t=0						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,1	6,0	6,1	6,0	6,1	6,1
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	106	104	97	100	99	100
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	96,2	96,3	96,1	96,0	95,9	95,5	95,4
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	57,3	57,9	55,5	56,2	56,4	55,4
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	30,2	29,4	31,1	30,7	30,0	32,2

Таблиця 15

Стабільність складу А, який містить
25 мг/мл mAb1, після зберігання при 5°C в 5 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 5°C (місяці)						
	t=0						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	104	104	98	99	97	101

Продовження таблиці 15

Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,1	97,4	96,8	96,7	96,7	96,1	96,3
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,8	56,4	56,3	56,1	55,7	55,9	55,2
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,9	30,4	30,6	31,8	31,0	30,5	32,9

Таблиця 16

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1, після зберігання при 5°C в 5 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 5°C (місяці)						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,1
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	102	104	97	101	100	100
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	96,2	95,0	96,0	96,0	95,8	95,0	95,3
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	56,9	58,0	55,6	56,3	56,5	55,1
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	30,1	29,4	31,4	30,4	30,0	32,3

Таблиця 17

Стабільність складу А, який містить
25 мг/мл mAb1, після зберігання при 5°C в 20 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 5°C (місяці)						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	105	103	97	101	98	101
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	97,1	96,9	97,0	96,8	97,0	96,2	96,6
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,8	56,4	57,1	55,9	55,6	56,1	55,2
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	27,9	20,9	30,2	30,5	30,7	30,0	31,9

Таблиця 18

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1, після зберігання при 5 °C в 20 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 5°C (місяці)						
	0	1	2	3	6	9	12
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	105	103	97	99	98	100

Продовження таблиці 18

Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	96,2	96,2	96,0	96,0	95,8	95,4	95,5
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	57,9	56,3	56,5	56,5	56,4	55,3
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	29,8	30,4	30,3	30,6	30,0	30,9

Таблиця 19

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1, після зберігання при 25 °С і 45 °С в прозорих флаконах

Параметр	Зберігання при 45°С (добы)				Зберігання при 25 °С (місяці)			
	0	7	14	28	1	2	3	6
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	101	97	105	105	102	97	101
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	95,6	94,8	93,8	91,2	94,6	93,7	93,1	93,4
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	45,7	34,9	22,3	53,1	49,0	43,0	37,9
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	37,3	49,8	70,8	32,5	36,8	42,4	53,8

Таблиця 20

Стабільність складу А, який містить 100 мг/мл mAb1,
після зберігання при 25 °С і 45 °С в 5 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 45°C (добы)				Зберігання при 25 °С (місяці)			
	t=0	7	14	28	1	2	3	6
	0							
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,01	0,02
pH	6,0	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	101	100	105	106	103	97	100
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	95,6	94,6	93,6	90,9	94,5	93,7	93,4	92,7
Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	46,1	35,2	21,6	52,7	46,3	42,0	34,2
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	37,3	50,1	70,9	32,8	39,6	43,4	57,3

Таблиця 21

Стабільність складу А, який містить 100 мг/мл mAb1,
після зберігання при 25 °С і 45 °С в 20 мл флаконах з жовтого скла

Параметр	Зберігання при 45°C (добы)				Зберігання при 25°C (місяці)			
	t=0	7	14	28	1	2	3	6
	0							
Зовнішній вигляд	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений	Пройдений
Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00	0,02
pH	6,0	6,0	6,1	6,1	6,0	6,0	6,0	6,0
Отримуваний процентний вміст загального mAb1	100	101	101	105	104	103	96	100
Отримуваний процентний вміст нативного mAb1	95,6	94,9	93,8	91,5	94,3	94,0	93,6	93,5

Продовження таблиці 21

Отримуваний процентний вміст основного піка mAb1	57,6	45,7	34,2	23,3	52,7	49,3	43,5	36,7
Отримуваний процентний вміст кислих молекул mAb1	28,2	36,7	51,1	68,6	32,5	35,8	41,3	55,0

5 Як показано в цьому прикладі, склад А, що містить 25 мг/мл або 100 мг/мл mAb1, при зберіганні в прозорих флаконах або флаконах з жовтого скла демонстрував еквівалентні профілі стабільності. Крім того, як показано в прикладі 4 для зберігання в прозорих флаконах, в складі А при зберіганні в прозорих флаконах або флаконах з жовтого скла при 5°C протягом періоду до 12 місяців зберігалася відносно висока стабільність mAb1.

Приклад 6. Вплив концентрацій аргініну, гістидину і сахарози на в'язкість і стабільність складів, що містять 150 мг/мл mAb1

10 Отримували декілька складів, що містять 150 мг/мл, 175 мг/мл і 200 мг/мл mAb1 і різні кількості гістидину, аргініну і сахарози. Для кожного складу вимірювали в'язкість і осмоляльність. Крім того, оцінювали стабільність складів з 150 мг/мл після 4 тижнів зберігання при 45°C відносно процентного вмісту нативного mAb1, що залишається (за допомогою ЕВЕРХ) і процентного вмісту головного піка, що залишається (за допомогою КОВЕРХ). Результати узагальнені в таблиці 22.

Таблиця 22

Вплив аргініну, гістидину і сахарози на в'язкість і стабільність складів mAb1

mAb1 (мг/мл)	[Гіс-тидин] (мМ)	[Аргі-нін] (мМ)	[Саха- роза] (%)	В'язкість (сПуаз)	Осмоляль- ність (мосм)	Процентний вміст нативного mAb1*, який залиша- ється	Про-цент- ний вміст кислих моле-кул
150	10	0	10	≈15	375	90,8	19,9
150	25	25	10	≈11,5	500	91,6	19,5
150	25	25	5	≈8,5	305	91,8	19,8
150	25	25	2,5	≈8,0	220	91,1	19,9
150	25	25	0	≈8,5	115	90,3	20,6
175	10	0	10	≈27	395		
175	25	25	10	≈20,5	415		
175	25	25	5	≈19	300		
175	25	50	5	≈14,5	390		
175	100	0	5	≈12,5	415		
175	100	50	5	≈10	515		
200	10	0	10	≈44	410		
200	25	25	10	≈35	480		
200	25	25	5	≈30	300		
200	25	25	0	≈28	130		
200	100	0	10	≈27	570		
200	100	50	10	≈21	670		

*Вихідний процентний вміст нативного mAb1=96,5 % (ЕВЕРХ)

20 Результати, представлені в таблиці 16, демонструють, що збільшення концентрації гістидину до 25 мМ або 100 мМ і додавання до складу аргініну (25 мМ або 50 мМ) значно знижують в'язкість складу в порівнянні з складами, що містять тільки 10 мМ гістидину і не містять аргінін.

Крім того, зниження концентрації сахарози з 10 % до 5 % з гістидином і аргініном, що додаються, знижувала в'язкість складу навіть в більшій мірі.

Основою, щонайменше частково, на вказаному вище, отримували вказані нижче в таблиці 23 склади (що позначаються "склад В" і "склад С").

5

Таблиця 23

Стабілізовані склади mAb1 "В" і "С"

Компонент	Склад В	Склад С
mAb1	25-200 мг/мл	25-200 мг/мл
Гістидин	25 мМ	25 мМ
Полісорбат 20	0,2 %	0,2 %
Сахароза	5 %	5 %
Аргінін	25 мМ	50 мМ
рН доводили до 6,0		

Приклад 7. Стабільність складу В, що містить 150 мг/мл mAb1, при виробництві у флаконі і шприцах

Склад В (див. таблицю 23), який містить 150 мг/мл mAb1, отримували в 2 мл скляному флаконі і в двох різних шприцах: із звичайним і низьким вмістом вольфраму. Препарати зберігали при 5, 25 і 45°C протягом різних періодів часу. Стабільність mAb1 після зберігання вимірювали за допомогою ЕВЕРХ і КОВЕРХ. Результати представлені в таблиці 24. (Збільшення процентного вмісту кислих молекул відповідає дезамінуванню антитіла, і, таким чином, його розглядають як небажане явище відносно фармацевтичних складів за даним винаходом).

15

Таблиця 24

Стабільність складу В, який містить 150 мг/мл mAb1, у флаконі і шприці

		2 мл скляний флакон		Звичайний шприц		Шприц з низьким вмістом вольфраму	
Темп.	Час	Процентний вміст нативного mAb1 (ЕВЕРХ)	Процентний вміст кислого mAb1 (КОВЕРХ)	Процентний вміст нативного mAb1 (ЕВЕРХ)	Процентний вміст кислого mAb1 (КОВЕРХ)	Процентний вміст нативного mAb1 (ЕВЕРХ)	Процентний вміст кислого mAb1 (КОВЕРХ)
-	Початок	96,7	32,2	96,5	32,3	96,7	31,7
45°C	14 діб	94,1	52,7	94,3	54,5	94,3	56,1
45°C	28 діб	92,7	69,7	92,7	69,7	92,5	70,8
45°C	56 діб	86,7	84,7	87,8	82,6	86,9	83,5
25°C	1 місяць	95,1	31,2	95,7	30,6	95,6	31,1
25°C	2 місяці	95,3	34,6	94,7	37,4	96,0	36,3
25°C	3 місяці	94,3	40,6	93,9	43,7	94,1	42,6
5°C	1 місяць	96,2	30,2	96,5	29,1	96,4	29,3
5°C	2 місяці	96,3	29,3	96,4	29,0	96,4	29,1
5°C	3 місяці	95,7	29,4	95,8	29,6	95,8	29,6

Як показано в цій таблиці, склад В, що містить 150 мг/мл mAb1, який зберігається в скляному флаконі або шприці при 5°C, залишався відносно стабільним протягом щонайменше 3 місяців.

20

Приклад 8: Стабільність складів mAb1 в попередньо заповнених шприцах

Проводили ряд експериментів для оцінки стабільності різних складів mAb1 в попередньо заповнених шприцах. Для цих експериментів використовували різні шприци Люера і з незнімною голкою із звичайним вмістом вольфраму і з низьким вмістом вольфраму в комбінації з різними типами плунжерів (покритих і непокритих) і кінцевих ковпачків. Склади тестували на стабільність після зберігання в попередньо заповнених шприцах при 45°C, 25°C і 5°C протягом різних періодів часу (в діапазоні від 14 діб до 12 місяців, залежно від тестованих умов).

25

У цьому прикладі на стабільність в попередньо заповнених шприцах тестували шість різних складів mAb1: (1) склад А (див. таблицю 9), який містить 100 мг/мл mAb1; (2) склад А (див. таблицю 9), який містить 25 мг/мл mAb1; (3) склад В (див. таблицю 23), який містить 150 мг/мл mAb1; (4) склад В (див. таблицю 23), який містить 25 мг/мл mAb1; (5) склад С (див. таблицю 23), який містить 175 мг/мл mAb1; і (6) склад С (див. таблицю 23), який містить 25 мг/мл mAb1.

Стабільність оцінювали по наступних параметрах: (а) візуальний аналіз; (b) каламутність (OD₄₀₅ нм); (с) отримуваний процентний вміст за допомогою ВЕРХ-ОФ; (d) процентний вміст нативного mAb1 за допомогою ЕВЕРХ; (е) процентний вміст основного піка mAb1 за допомогою КОВЕРХ; і (f) процентний вміст кислих молекул за допомогою КОВЕРХ.

Результати характерної експериментальної оцінки стабільності складу А, що містить 100 мг/мл mAb1, в двох різних шприцах (шприц № 1 і шприц № 2) приведені в таблицях 25 і 26 нижче.

Таблиця 25

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1 в попередньо заповненому шприці № 1 зі знімною голкою

Опис шприца № 1:							
Шприц:		BD 1 мл довжиною 29 калібрів × 1,2" Physioliis, низький вміст вольфраму					
Плунжер:		West FluroTec® 4023/50					
Кінцевий наконечник:		BD 260					
Силіконізація		Напилення					
Темп.	Час	Візуальний аналіз	Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	Отримуваний процентний вміст	Процентний вміст нативного mAb1	Процентний вміст основного піка	Процентний вміст кислих молекул
-	Початок	Пройдений	0,00	100	96,6	56,9	28,7
45°C	14 діб	Пройдений	0,00	99	95,1	32,7	50,7
45°C	28 діб	Пройдений	0,01	103	92,6	20,9	66,1
45°C	56 діб	Пройдений	0,03	105	88,8	9,9	80,9
25°C	1 місяць	Пройдений	0,00	106	95,6	52,4	32,0
25°C	2 місяці	Пройдений	0,00	107	95,2	48,0	37,0
25°C	3 місяці	Пройдений	0,00	106	94,2	44,8	41,8
25°C	6 місяців	Пройдений	0,01	101	93,7	34,8	53,9
25°C	9 місяців	Пройдений	0,03	98	91,4	26,1	64,6
25°C	12 місяців	Пройдений	0,03	101	89,9	21,3	69,4
5°C	1 місяць	Пройдений	0,00	110	96,4	56,8	29,9
5°C	2 місяці	Пройдений	0,00	108	96,2	55,7	31,1
5°C	3 місяці	Пройдений	0,00	104	96,0	56,3	30,0
5°C	6 місяців	Пройдений	0,00	100	96,5	55,0	31,3
5°C	9 місяців	Пройдений	0,00	98	96,2	56,7	30,3
5°C	12 місяців	Пройдений	0,00	101	95,4	57,3	30,2

Таблиця 26

Стабільність складу А, який містить
100 мг/мл mAb1 в попередньо заповненому шприці № 2 зі знімною голкою

Опис шприця № 2:							
Шприц:		Schott 1 мл довжиною SN CF 29 калібрів × 1/2"					
Плунжер:		West FluroTec® 4023/50					
Кінцевий наконечник:		Stelmi 4800 w/RNS					
Силіконізація		Напилення					
Темп.	Час	Візуальний аналіз	Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	Отримуваний процентний вміст	Процентний вміст нативного mAb1	Процентний вміст основного піка	Процентний вміст кислих молекул
-	Початок	Пройдений	0,00	100	96,3	57,5	28,0
45°C	14 діб	Пройдений	0,00	100	95,2	33,7	49,6
45°C	28 діб	Пройдений	0,00	103	93,3	22,8	64,7
45°C	56 діб	Пройдений	0,03	107	88,0	9,9	81,1
25°C	1 місяць	Пройдений	0,00	108	95,5	52,5	31,8
25°C	2 місяці	Пройдений	0,00	107	95,2	49,2	35,7
25°C	3 місяці	Не пройдений	0,00	106	93,9	43,1	42,0
25°C	6 місяців	Не пройдений	0,00	102	92,9	34,4	54,0
25°C	9 місяців	Пройдений	0,02	100	92,3	26,9	63,5
25°C	12 місяців	Пройдений	0,03	103	90,0	20,0	70,2
5°C	1 місяць	Пройдений	0,00	111	96,3	56,7	29,9
5°C	2 місяці	Пройдений	0,00	112	95,6	55,9	31,1
5°C	3 місяці	Пройдений	0,00	106	96,1	57,2	29,4
5°C	6 місяців	Пройдений	0,00	102	96,0	54,9	31,6
5°C	9 місяців	Пройдений	0,00	100	95,9	56,7	30,2
5°C	12 місяців	Пройдений	0,00	102	95,4	56,0	30,7

Нижче, в таблицях 27 і 28, приведені результати іншої характерної експериментальної оцінки стабільності складу С, що містить 175 мг/мл mAb1, в двох різних шприцах (шприц № 1 і шприц № 3).

Результати цього ряду експериментів демонструють, що різні склади в попередньо заповнених шприцах залишаються відносно стабільними, особливо при зберіганні при температурах від 25°C і нижче, протягом одного місяця або більше. Крім того, виявлено, що різні склади за винаходом мають поліпшену стабільність при зберіганні в шприцах з низьким вмістом вольфраму, які містять покриті фторвуглецем плунжери.

Таблиця 27

Стабільність складу С, який містить
175 мг/мл mAb1, в попередньо заповненому шприці № 1 зі знімною голкою

Опис шприця № 1:							
Шприц:	BD 1 мл довжина 29 калібрів × 1/2" Physioliс з низьким вмістом вольфраму						
Плунжер:	West FluroTec® 4023/50						
Кінцевий наконечник:	BD 260						
Силіконізація	Напилення						
Темп.	Час	Візуальний аналіз	Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	Отримуваний процентний вміст	Процентний вміст нативного mAb1	Процентний вміст основного піка	Процентний вміст кислих молекул
-	Початок	Пройдений	0,00	100	96,7	59,7	32,4
45°C	7 діб	Пройдений	0,01	102	96,1	48,6	39,5
45°C	14 діб	Пройдений	0,03	97	95,0	36,9	50,0
45°C	28 діб	Пройдений	0,03	98	91,9	24,7	66,0
45°C	56 діб	Пройдений	0,05	97	91,9	12,3	83,3
25°C	1 місяць	Пройдений	0,02	99	95,4	56,9	33,8
25°C	2 місяці	Пройдений	0,00	100	95,0	51,1	39,8
5°C	1 місяць	Пройдений	0,00	98	96,1	59,5	32,7
5°C	2 місяці	Пройдений	0,00	101	96,4	56,3	37,1

Таблиця 28

Стабільність складу С, який містить
175 мг/мл mAb1, в попередньо заповненому шприці № 3 зі знімною голкою

Опис шприця № 1:							
Шприц:	Daikyo Seiko CZ 1 мл std 30 калібрів × 1/2"						
Плунжер:	Daikyo D-21-6-1 FluroTec® Coated						
Кінцевий наконечник:	7028						
Силіконізація	н. п.						
Темп.	Час	Візуальний аналіз	Каламутність (OD ₄₀₅ нм)	Отримуваний процентний вміст	Процентний вміст нативного mAb1	Процентний вміст основного піка	Процентний вміст кислих молекул
-	Початок	Пройдений	0,00	100	96,4	58,2	33,6
45°C	7 діб	Пройдений	0,00	101	95,7	45,4	40,4
45°C	14 діб	Пройдений	0,01	101	94,8	37,5	48,8
45°C	28 діб	Пройдений	0,04	96	94,0	29,4	59,4
45°C	56 діб	Пройдений	0,06	99	85,9	7,8	87,0
25°C	1 місяць	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
5°C	1 місяць	Пройдений	0,00	100	96,4	56,7	34,0
5°C	2 місяці	Пройдений	0,00	101	96,2	54,7	34,0

- 5 Даний винахід не обмежений в об'ємі конкретними варіантами здійснення, що описуються в цьому документі. Фактично, фахівцям в даній галузі на основі вказаного вище опису і супроводжуючих фігур очевидні різні модифікації винаходу в доповнення до того, що описується в цьому документі. Мається на увазі, що такі модифікації входять в об'єм прикладеної формули винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Стабілізовані складки, які містять антитіла до рецептора інтерлейкіну 6 (IL-6R)

<130> 6013A-WO

<140> To be assigned

<141> Filed herewith

<150> 61/293,227

<151> 2010-01-08

<160> 74

<170> FastSEQ f або Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 379

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 1

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt catctttgat gattatgccg tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300
ggcagcagct ggttaccgtt cgtctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcgtcag                                     379

```

<210> 2

<211> 126

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Tyr
 20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85           90           95
Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly
 100          105          110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115          120          125

```

<210> 3
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 3
 ggattcatct ttgatgatta tgcc

24

<210> 4
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 4
 Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 5
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 5
 attagttgga atagtggtag cata

24

<210> 6
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 6
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

<210> 7
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 7
 gcaaaaagatg gaggcagcag ctggttaccg ttcgtctact actacggtat ggacgtc

57

<210> 8
 <211> 19
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 8

Ala	Lys	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Leu	Pro	Phe	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
1				5				10						15	
Met	Asp	Val													

<210> 9

<211> 325

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 9

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctcccgggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtattagc	agcaactttg	cctggtagca	gcagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatggt	gcatccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtggtgc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagttttatta	ctgtcagcag	tatagtagct	ggcctccgta	cacttttggc	300
cagggggacca	agctggagat	caaac				325

<210> 10

<211> 108

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 10

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Asn
			20					25				30			
Phe	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35				40					45				
Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50				55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
	65			70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Trp	Pro	Pro
			85					90						95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 11

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 11

cagagtatta gcagcaac

18

<210> 12
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 12
 Gln Ser Ile Ser Ser Asn
 1 5

<210> 13
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 13
 ggtgcatcc

<210> 14
 <211> 3
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 14
 Gly Ala Ser
 1

<210> 15
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 15
 cagcagtata gtagctggcc tccgtacact

<210> 16
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 16
 Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10

<210> 17

<211> 349
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 17
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctagatt tacctttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag aataggttat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctcttt 240
 ctgcaaatga acggtctgag agcagaggac acggccttgt attactgtgc aaaaggccga 300
 gattcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttcag 349

<210> 18
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 18
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 19
 agatttacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 20
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 20
 Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1

5

<210> 21
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 21
attagttgga atagtggtag aata

24

<210> 22
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 22
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile
1 5

<210> 23
<211> 27
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 23
gcaaaaggcc gagattcttt tgatatac

27

<210> 24
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 24
Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile
1 5

<210> 25
<211> 322
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 25
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

agggttcagcg gcagtggtatc tgggacagat ttactctcca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caagttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 26
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 26
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 27
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 27
 cagggtatta gcagctgg 18

<210> 28
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 28
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 29
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 29
 ggtgcatcc 9

<210> 30
 <211> 3
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 30
 Gly Ala Ser
 1

<210> 31
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 31
 caacaggcta acagtttccc gtacact

27

<210> 32
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 32
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 33
 <211> 349
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 33
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttgga atgggtgtag aataggctat 180
 gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
 ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
 gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 34
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 34

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55						60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 35
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 35
 ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 36
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 36
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 37
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 37
 gtttagttgga atggtggtag aata

24

<210> 38
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 38

Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile
1 5

<210> 39
<211> 27
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 39
gcaaaaaggcc gggatgcttt tgatatc

27

<210> 40
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 40
Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 41
<211> 322
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 41
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtc ggggtattag agctggtag cctggtagtca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacat gcttacagtt tcccgtagac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 42
<211> 107
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 42
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 43
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 43
 cagggtatta gcagctgg 18

<210> 44
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 44
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 45
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 45
 gctgcatcc 9

<210> 46
 <211> 3
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 46
 Ala Ala Ser
 1

<210> 47
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 47

caacatgctt acagtttccc gtacact

27

<210> 48

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 48

Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1

5

<210> 49

<211> 361

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 49

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctctggata caccttcacc tcttatgata tcatctgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180
acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accaggaaca cctccataac tacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag ctctgaggac acggccgttt attactgtgc gcgagactac 300
agtagccact actacggttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360
a

```

<210> 50

<211> 120

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 50

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20          25          30
Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Thr Gln Asn Leu
50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asn Thr Ser Ile Thr Thr Val Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100         105         110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

<210> 51

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 51
 ggatacacct tcacctctta tgat 24

<210> 52
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 52
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
 1 5

<210> 53
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 53
 atgaaccсаа acagtggtaa сааа 24

<210> 54
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 54
 Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
 1 5

<210> 55
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 55
 gcgcgagact acagtagcca ctactacggt ttggacgtc 39

<210> 56
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 56
Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 322
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 57
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctacat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc aattatttag cctggatatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 58
<211> 107
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 58
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<400> 59
caggacatta gcaattat 18

<210> 60
<211> 6
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 60

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 61

<211> 9

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 61

gttgcaccc

9

<210> 62

<211> 3

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 62

Val Ala Ser

1

<210> 63

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 63

caacagttta atagttaccc gtcactttc

30

<210> 64

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 64

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 65

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

```

<220>
<221> Варіант
<222> (1)...(1)
<223> Хаа = Gly або Arg

<220>
<221> Варіант
<222> (2)...(2)
<223> Хаа = Phe або Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (3)...(3)
<223> Хаа = Ile або Thr

<220>
<221> Варіант
<222> (4)...(4)
<223> Хаа = Phe

<220>
<221> Варіант
<222> (5)...(5)
<223> Хаа = Asp або Thr

<220>
<221> Варіант
<222> (6)...(6)
<223> Хаа = Asp або Ser

<220>
<221> Варіант
<222> (7)...(7)
<223> Хаа = Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (8)...(8)
<223> Хаа = Ala або Asp

<400> 65
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1                      5

<210> 66
<211> 8
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> Варіант
<222> (1)...(1)
<223> Хаа = Ile, Val або Met

<220>
<221> Варіант
<222> (2)...(2)
<223> Хаа = Ser або Asn

```

<220>
 <221> Варіант
 <222> (3)...(3)
 <223> Хаа = Thr або Pro

<220>
 <221> Варіант
 <222> (4)...(4)
 <223> Хаа = Asn

<220>
 <221> Варіант
 <222> (5)...(5)
 <223> Хаа = Ser або Gly

<220>
 <221> Варіант
 <222> (6)...(6)
 <223> Хаа = Gly

<220>
 <221> Варіант
 <222> (7)...(7)
 <223> Хаа = Ser, Arg або Asn

<220>
 <221> Варіант
 <222> (8)...(8)
 <223> Хаа = Ile або Thr

<400> 66
 Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1 5

<210> 67
 <211> 19
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> Варіант
 <222> (1)...(1)
 <223> Хаа = Ala

<220>
 <221> Варіант
 <222> (2)...(2)
 <223> Хаа = Lys або Arg

<220>
 <221> Варіант
 <222> (3)...(3)
 <223> Хаа = Asp або Gly

<220>
 <221> Варіант
 <222> (4)...(4)

<223> Хаа = Gly, Arg або Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (5)...(5)
<223> Хаа = Gly, Asp або Ser

<220>
<221> Варіант
<222> (6)...(6)
<223> Хаа = Ser або Ala

<220>
<221> Варіант
<222> (7)...(7)
<223> Хаа = Ser, Phe або His

<220>
<221> Варіант
<222> (8)...(8)
<223> Хаа = Trp, Asp або Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (9)...(9)
<223> Хаа = Leu, Ile або Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (10)...(10)
<223> Хаа = Pro, Gly або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (11)...(11)
<223> Хаа = Phe, Leu або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (12)...(12)
<223> Хаа = Val, Asp або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (13)...(13)
<223> Хаа = Tyr, Val або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (14)...(14)
<223> Хаа = Tyr або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (15)...(15)
<223> Хаа = Tyr або відсутній

<220>
<221> Варіант
<222> (16)...(16)
<223> Хаа = Gly або відсутній

<220>

<221> Варіант
 <222> (17)...(17)
 <223> Хаа = Met або відсутній

<220>
 <221> Варіант
 <222> (18)...(18)
 <223> Хаа = Asp або відсутній

<220>
 <221> Варіант
 <222> (19)...(19)
 <223> Хаа = Val або відсутній

<400> 67
 Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1 5 10 15
 Хаа Хаа Хаа

<210> 68
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> Варіант
 <222> (1)...(1)
 <223> Хаа = Gln

<220>
 <221> Варіант
 <222> (2)...(2)
 <223> Хаа = Ser, Gly або Asp

<220>
 <221> Варіант
 <222> (3)...(3)
 <223> Хаа = Ile

<220>
 <221> Варіант
 <222> (4)...(4)
 <223> Хаа = Ser

<220>
 <221> Варіант
 <222> (5)...(5)
 <223> Хаа = Ser або Asn

<220>
 <221> Варіант
 <222> (6)...(6)
 <223> Хаа = Asn, Trp або Tyr

<400> 68
 Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1 5

```

<210> 69
<211> 3
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> Варіант
<222> (1)...(1)
<223> Хаа = Gly, Ala або Val

<220>
<221> Варіант
<222> (2)...(2)
<223> Хаа = Ala

<220>
<221> Варіант
<222> (3)...(3)
<223> Хаа = Ser

<400> 69
Хаа Хаа Хаа
1

<210> 70
<211> 10
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> Варіант
<222> (1)...(1)
<223> Хаа = Gln

<220>
<221> Варіант
<222> (2)...(2)
<223> Хаа = Gln або His

<220>
<221> Варіант
<222> (3)...(3)
<223> Хаа = Tyr, Ala або Phe

<220>
<221> Варіант
<222> (4)...(4)
<223> Хаа = Ser, Asn або Tyr

<220>
<221> Варіант
<222> (5)...(5)
<223> Хаа = Ser

```


<220>
 <221> Варіант
 <222> (6)...(6)
 <223> Xaa = Trp, Phe або Tyr

<220>
 <221> Варіант
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Pro

<220>
 <221> Варіант
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa = Pro, Tyr або Leu

<220>
 <221> Варіант
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa = Tyr або Thr

<220>
 <221> Варіант
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa = Thr або відсутній

<400> 70
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 71
 <211> 330
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<400> 71
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Se
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys As
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Th
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Ty
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gl
 65 70 75
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val As
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pr
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pr
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Th
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe As
 145 150 155
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Ar
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Va
 180 185 190

```

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
    195                200                205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                215                220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
    225                230                235                240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    245                250                255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    260                265                270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
    275                280                285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                295                300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
    305                310                315                320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    325                330

```

<210> 72
 <211> 327
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

```

<400> 72
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
  1          5          10          15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
    20          25          30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
    35          40          45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50          55          60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
    65          70          75          80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    85          90          95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
    100         105         110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
    115         120         125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130         135         140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    145         150         155         160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
    165         170         175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    180         185         190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
    195         200         205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210         215         220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
    225         230         235         240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    245         250         255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    260         265         270

```

```

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275                280                285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290                295                300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      305                310                315                320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                        325

```

<210> 73
 <211> 327
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

```

<400> 73
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1                5                10                15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20                25                30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35                40                45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50                55                60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
      65                70                75                80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85                90                95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100               105               110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115               120               125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130               135               140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      145               150               155               160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165               170               175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180               185               190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195               200               205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210               215               220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
      225               230               235               240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245               250               255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260               265               270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275               280               285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290               295               300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      305               310               315                320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                        325

```

<210> 74
 <211> 358
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 74

```

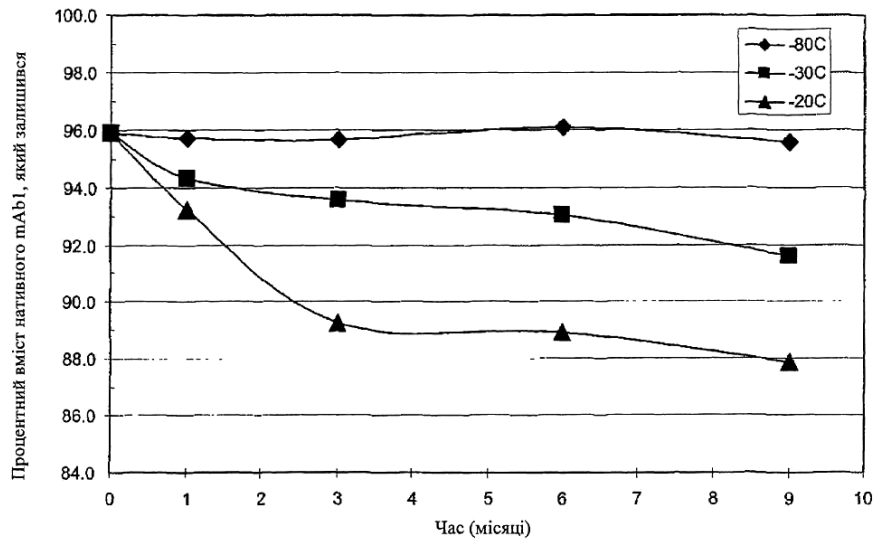
Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
 1          5          10          15
Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
 20          25          30
Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
 35          40          45
Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
 50          55          60
Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
 65          70          75          80
Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
 85          90          95
Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100          105          110
Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115          120          125
Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130          135          140
Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145          150          155          160
Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
165          170          175
Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
180          185          190
Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
195          200          205
Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
210          215          220
Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
225          230          235          240
Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg
245          250          255
Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
260          265          270
Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
275          280          285
Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
290          295          300
Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
305          310          315          320
Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
325          330          335
Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
340          345          350
Ser Leu Pro Val Gln Asp
355

```

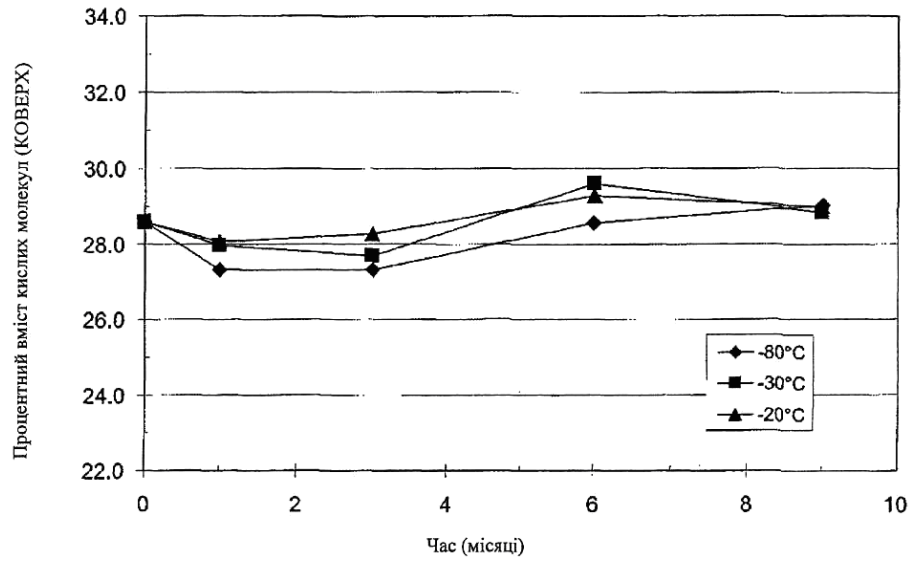
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Стабільний фармацевтичний склад, що містить:
 - (i) антитіло людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R), де вказане антитіло міститься в концентрації приблизно від 5 до 200 мг/мл і містить варіабельну область важкого ланцюга з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:18 (HCVR) і варіабельну область легкого ланцюга (LCVR) з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:26;
 - 10 (ii) гістидин в концентрації від 25 до 100 мМ;
 - (iii) аргінін в концентрації від 25 до 50 мМ;
 - (iv) сахарозу в кількості від 2 до 10 % мас./об.; і
 - (v) полісорбат 20 у кількості від 0,1 до 0,2 % мас./об.
- 15 2. Фармацевтичний склад за п. 1, де гістидин міститься в концентрації 25 мМ.
3. Фармацевтичний склад за п. 1 або 2, де аргінін міститься в концентрації 50 мМ.
4. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-3, де сахароза міститься в концентрації 5 % мас./об.
5. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-4, де полісорбат міститься в концентрації 0,2 % мас./об.
- 20 6. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-5, де склад має рН 6.

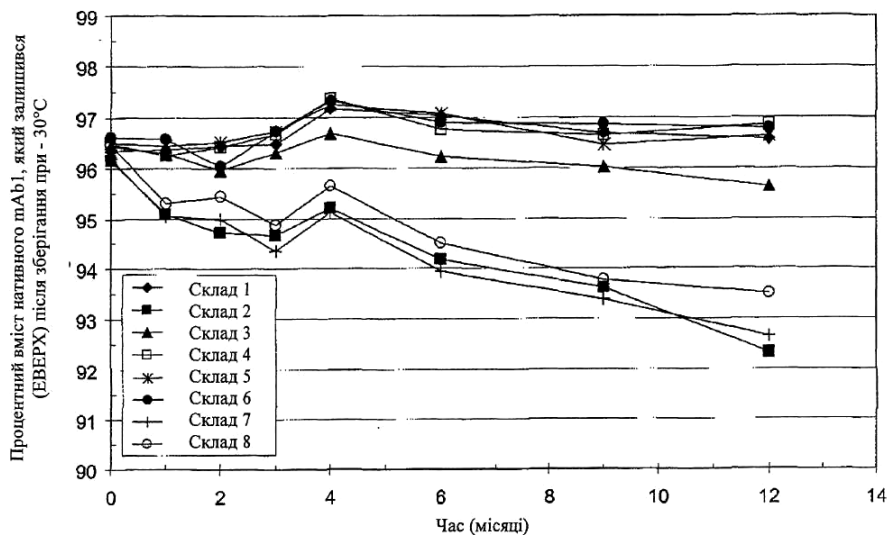
7. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-6, що містить від 25 до 200 мг/мл вказаного антитіла людини, яке специфічно зв'язується з hIL-6R.
8. Фармацевтичний склад за п. 7, що містить від 50 мг/мл до 180 мг/мл вказаного антитіла людини, яке специфічно зв'язується з hIL-6R.
- 5 9. Фармацевтичний склад за п. 8, що містить 150 мг/мл вказаного антитіла людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R.
10. Фармацевтичний склад за п. 8, що містить 175 мг/мл вказаного антитіла людини, що специфічно зв'язується з hIL-6R.
- 10 11. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-10, де отримують щонайменше 90 % нативної форми вказаного антитіла після дев'яти місяців зберігання при 5 °С, як визначають за допомогою ексклюзійної вискоефективної рідинної хроматографії (ЕВЕРХ).
12. Фармацевтичний склад за п. 11, де отримують щонайменше 95 % нативної форми вказаного антитіла після дев'яти місяців зберігання при 5 °С, як визначають за допомогою ексклюзійної вискоефективної рідинної хроматографії (ЕВЕРХ).
- 15 13. Фармацевтичний склад за п. 12, де отримують щонайменше 96 % нативної форми вказаного антитіла після дев'яти місяців зберігання при 5 °С, як визначають за допомогою ексклюзійної вискоефективної рідинної хроматографії (ЕВЕРХ).
14. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-13, де склад міститься в скляному флаконі.
15. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-13, де склад міститься в шприці.
- 20 16. Фармацевтичний склад за будь-яким з пп. 1-13, де склад міститься в мікроінфузорі.
17. Фармацевтичний склад за п. 15, де вказаний шприц містить покритий фторвуглицем плунжер.
18. Фармацевтичний склад за п. 15, де вказаний шприц являє собою шприц з низьким вмістом вольфраму.
- 25 19. Стабільний фармацевтичний склад, що містить:
- (i) від 5 до 200 мг/мл антитіла людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R), де вказане антитіло містить варіабельну область важкого ланцюга з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:18 (HCVR) і варіабельну область легкого ланцюга (LCVR) з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:26;
- 30 (ii) 25 мМ гістидину;
- (iii) 5 % мас./об. сахарози;
- (iv) 0,02 % мас./об. полісорбату 20; і
- (v) 50 мМ аргініну.
20. Стабільний фармацевтичний склад, що містить:
- 35 (i) 175 мг/мл антитіла людини, яке специфічно зв'язується з рецептором інтерлейкіну 6 людини (hIL-6R), де вказане антитіло містить пару амінокислотних послідовностей варіабельних областей важкого ланцюга і легкого ланцюга (HCVR/LCVR) SEQ ID NO:18/26;
- (ii) 25 мМ гістидину;
- (iii) 5 % мас./об. сахарози;
- 40 (iv) 0,02 % мас./об. полісорбату 20; і
- (v) 50 мМ аргініну.
21. Фармацевтичний склад за п. 20, де склад міститься в попередньо заповненому шприці із знімною голкою.
22. Фармацевтичний склад за п. 20 або 21, де отримують щонайменше 96 % нативної форми вказаного антитіла після двох місяців зберігання при 5 °С, як визначають за допомогою ексклюзійної вискоефективної рідинної хроматографії (ЕВЕРХ).
- 45



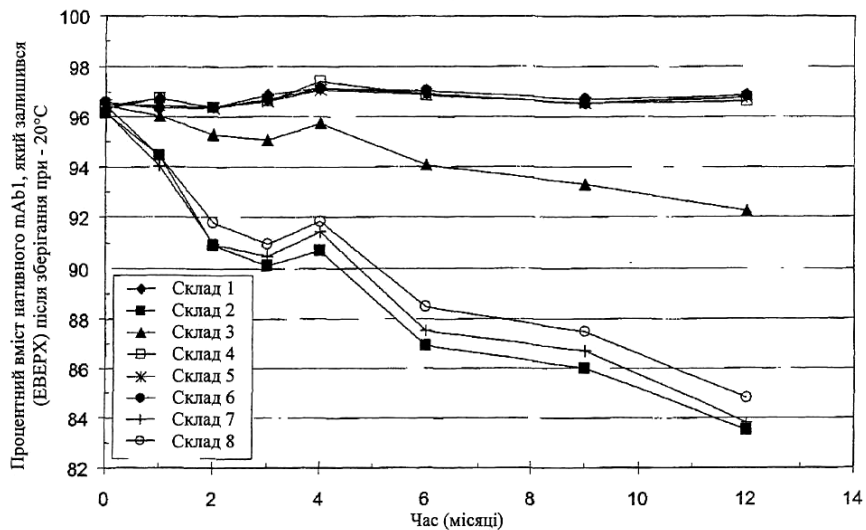
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601