



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61G 3/00 (2006.01)
C07K 1/14 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2022128012, 28.10.2022

Приоритет(ы):

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2019140607 11.09.2014

(43) Дата публикации заявки: 02.05.2024 Бюл. № 13

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
Веселицкий Максим Борисович

(71) Заявитель(и):

ИГЛ БАЙОЛОДЖИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ЛАРСОН, Алисса М. (US),
ЛАВ, Кевин (US),
УЭЙТ, Алиша К. (US),
КРЭЙН, Алан (US),
ЛАНГЕР, Роберт С. (US),
КЛИБАНОВ, Александер М. (US)

(54) **ЖИДКИЕ СОСТАВЫ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЯЗКОСТИ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав для инъекции, содержащий:

(i) один или несколько белков;

(ii) одно или несколько средств для снижения вязкости; средства для снижения вязкости представляют собой объемные полярные органические соединения, выбранные из группы, состоящей из гидрофобных соединений, а кроме того, активных и неактивных фармацевтических ингредиентов, разрешенных для инъекции;

(iii) фармацевтически приемлемый растворитель;

где когда белки объединены с растворителем и средствами для снижения вязкости в объеме, подходящем для инъекции, состав имеет абсолютную вязкость от приблизительно 1 сП до приблизительно 50 сП при 25°C, как измеряют, используя вискозиметр с конусом и плоскостью вискозиметр; и абсолютная вязкость состава является меньшей, чем абсолютная вязкость в остальном такого же состава, содержащего эквивалентное количество фосфата натрия вместо средства для снижения вязкости;

где абсолютная вязкость является экстраполированной вязкостью при нулевой скорости сдвига.

2. Состав по п. 1, где белок(ки) имеет молекулярную массу приблизительно между 70 кДа и 100 кДа, приблизительно между 100 кДа и 250 кДа, или от приблизительно 250 кДа до приблизительно 500 кДа.

3. Состав по п. 1 или 2, где белки имеют молекулярную массу от приблизительно 120 кДа до приблизительно 250 кДа.

4. Состав по любому из предыдущих пп. 1-3, где по меньшей мере один из белков представляет собой фермент, антитело или фрагмент антитела, рекомбинантный белок или пегилированный белок.

5. Состав по любому из предыдущих пп. 1-4, где белок(ки) присутствует в комбинации в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг на 1 мл (мг/мл), необязательно большие, чем приблизительно 150 мг/мл.
6. Состав по любому из предыдущих пп. 1-5, где состав содержит по меньшей мере два различных белков, предпочтительно, где оба белка, имеет молекулярную массу по меньшей мере приблизительно 50 кДа.
7. Состав по любому из предыдущих пп. 1-6, где первоначальная абсолютная вязкость при той же концентрации белка до добавления средства для снижения вязкости превышает приблизительно 50 сП, превышает приблизительно 80 сП или превышает приблизительно 100 сП.
8. Состав по любому из предыдущих пп. 1-7, где жидкий состав является водным, имеющим значение pH приблизительно между 5,0 и 8,0.
9. Состав по любому из предыдущих пп. 1-8, содержащий средство для снижения вязкости, в концентрации от приблизительно 0,01 М до приблизительно 1,0 М.
10. Состав по любому из предыдущих пп. 1-9, содержащий средство для снижения вязкости, в количестве менее чем 0,3 М или менее чем 0,15 М.
11. Состав по любому из предыдущих пп. 1-10, содержащий содержащий один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов для подкожной или внутримышечной инъекции, выбранных из группы, состоящей из сахаров, сахароспиртов, буферных агентов, консервантов, носителей, антиоксидантов, хелатирующих агентов, природных или синтетических полимеров, криопротекторов, лиопротекторов, поверхностно-активных веществ, объемообразующих агентов и стабилизаторов.
12. Состав по п. 11, где один или несколько эксципиентов, выбраны из группы, состоящей из полисорбата, полоксамера 188, лаурилсульфата натрия, полиола, выбранного из группы, состоящей из сахароспиртов, таких как маннит или сорбит, поли(этиленгликолей), глицерина, пропиленгликолей и поли(виниловых спиртов).
13. Состав по п. 11, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве менее чем приблизительно 10 мг/мл.
14. Состав по п. 12, где полиол присутствует в количестве от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 900 мг/мл.
15. Состав по любому из предыдущих пп. 1-14, где абсолютную вязкость составляет от приблизительно 5 сП до приблизительно 50 сП при 25°C.
16. Состав по любому из предыдущих пп. 1-15, где абсолютная вязкость по меньшей мере приблизительно на 30% меньше чем абсолютная вязкость композиции без средства для снижения вязкости, измеренной в таких же условиях, за исключением замены средства для снижения вязкости на соответствующие буфер с приблизительно одинаковой концентрацией.
17. Состав по любому из предыдущих пп. 1-16, где абсолютная вязкость по меньшей мере приблизительно в 2 раза или 4 раза меньше, чем абсолютная вязкость композиции без средства для снижения вязкости, измеренной в таких же условиях, за исключением замены средства для снижения вязкости на соответствующие буфер с приблизительно одинаковой концентрацией.
18. Состав по любому из предыдущих пп. 1-17, во флаконе с однократной дозой, картридже или предварительно заполненном шприце.
19. Состав по любому из предыдущих пп. 1-18, где белок, средство для снижения вязкости и/или эксципиенты находятся в сухой форме, предпочтительно лиофилизированной.
20. Состав по любому из предыдущих пп. 1-19, где объем состава, когда средство для снижения вязкости, белок и растворитель объединены, составляет менее чем приблизительно 1,5 мл для ПК инъекции и менее чем приблизительно 3 мл для ВМ

инъекции.

21. Состав по любому из предыдущих пп. 1-20, где состав является изотоническим сыворотке крови человека.

22. Состав по любому из предыдущих пп. 1-21, который реологически ведет себя по существу как ньютоновская жидкость в условиях, при которых его можно было бы вводить субъекту, нуждающемуся в нем.

23. Состав по любому из предыдущих пп. 1-22, обеспечивающий терапевтически эффективную дозу по сравнению с такой же дозой белка, вводимого путем внутривенной инфузии.

24. Состав по любому из предыдущих пп. 1-23, в котором средства для снижения вязкости присутствуют в концентрации, которая не вызывает клинически значимых признаков токсичности или раздражения в месте инъекции при введении посредством подкожной или внутримышечной инъекции.

25. Состав по любому из предыдущих пп. 1-24, где абсолютная вязкость состава измерена при скорости сдвига по меньшей мере приблизительно $0,5 \text{ с}^{-1}$, когда измерение проводят, используя вискозиметр с конусом и плоскостью.

26. Состав по любому из предыдущих пп. 1-24, где абсолютная вязкость состава измерена при скорости сдвига по меньшей мере приблизительно $1,0 \text{ с}^{-1}$, когда измерение проводят, используя микрожидкостный вискозиметр.

27. Способ введения субъекту терапевтически эффективного количества белка, включающий подкожную или внутримышечную инъекцию состава по любому из предыдущих пп. 1-26.

28. Способ по п. 27, где подкожную или внутримышечную инъекцию выполняют с использованием шприца, выбранного из группы, состоящей из нагретого шприца, самосмешивающего шприца, автоматического инъектора, предварительно заполненного шприца и их комбинаций.

29. Способ по п. 28, где шприц представляет собой нагретый шприц, и состав, который вводится имеет температуру между 25°C и 40°C .

30. Способ по п. 27, где состав производит индекс первичного раздражения менее 3, когда оценку проводят, используя систему оценки в баллах по Дрейзу.

31. Способ по любому из предыдущих пп. 27-30, где усилие при инъекции является по меньшей мере на 10% или 20% меньшим, чем усилие при инъекции для того же состава без средства снижающего вязкость, вводимого таким же образом.

32. Способ по любому из предыдущих пп. 27-31, где инъекцию проводят с помощью иглы с диаметром между 27 и 31 калибром, и усилие при инъекции составляет менее 30 Н с использованием иглы 27 калибра.

33. Способ получения фармацевтического состава, включающий стадию объединения белка, растворителя и средства для снижения вязкости по любому из пп. 1-26 с образованием жидкого состава.

34. Способ по п. 33, где дозированная единица состава находится в предварительно заполненном шприце или картридже.

35. Способ способствования очистки белка, включающий добавление к раствору белка эффективного количества средства для снижения вязкости по любому из предыдущих пп. 1 или 7-10 для снижения абсолютной вязкости раствора белка.

36. Способ по п. 35, где раствор средства для снижения вязкости, содержащего белок, очищают или концентрируют с использованием метода, выбранного из группы, состоящей из ультрафильтрации/диафильтрации, тангенциальной поточной фильтрации, центрифужного концентрирования и диализа.