(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0044684**

(51)[2020.01] **A61K 39/395**; C07K 16/24; A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 39/00; A61K 47/26

(13) **B**

(21) 1-2021-05719
(22) 11/02/2020
(86) PCT/US2020/017594 11/02/2020
(87) WO2020/172002 27/08/2020
(30) 62/807,006 18/02/2019 US; 62/880,846 31/07/2019 US; 62/947,198 12/12/2019 US
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/11/2021 404A
(71) ELI LILLY AND COMPANY (US)
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America
(72) CORVARI, Vincent John (US); PISUPATI, Karthik (US); SHI, Galen Huaiqiu (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG NƯỚC KHÔNG CHỨA CHẤT ĐỆM CHỨA KHÁNG THỂ KHÁNG INTERLEUKIN-17A TRỊ LIỆU

(21) 1-2021-05719

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định dạng nước chứa kháng thể kháng IL-17A trị liệu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực y tế. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu là thích hợp để dùng dưới da (subcutaneous - "SQ"), trong cơ (intramuscular - "IM"), và/hoặc trong màng bụng (intraperitoneal - "IP").

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc dùng kháng thể trị liệu qua đường dùng SQ, IP và/hoặc IM đều là phổ biến và có ưu điểm. Các đường dùng này cho phép kháng thể trị liệu cần được phân phối trong thời gian ngắn và cho phép bệnh nhân tự dùng kháng thể trị liệu mà không cần sự thăm khám của bác sĩ y khoa. Tuy nhiên, việc bào chế kháng thể trị liệu thành dược phẩm dạng nước thích hợp để dùng SQ, IM và/hoặc IP đều đang gặp thách thức và không thể dự đoán. Ngoài ra, ngay cả sau khi kim tiêm xi lanh được rút ra, chứng đau không mong muốn liên quan đến việc tiêm đã được thông báo liên quan đến các đường dùng này và có thể làm giảm sự tuân thủ của bệnh nhân với việc trị liệu.

Thách thức và khả năng không dự đoán được liên quan tới việc bào chế kháng thể trị liệu thành dược phẩm dạng nước thích hợp để dùng SQ, IM và/hoặc IP một phần là do nhiều đặc tính của dược phẩm phải có tính khả thi trong trị liệu. Dược phẩm dạng nước phải có tính ổn định đối với kháng thể trị liệu trong dung dịch trong khi đó, đồng thời, việc duy trì các đặc điểm về chức năng của kháng thể trị liệu cần thiết đối với hiệu quả trị liệu như ái lực, tính chọn lọc và hiệu lực đích. Ngoài ra, dược phẩm dạng nước cũng phải an toàn khi dùng đối với, và được dung nạp tốt bởi, bệnh nhân cũng như là thích hợp để sản xuất và bảo quản.

Việc bào chế các kháng thể trị liệu ở nồng độ cao thậm chí là phức tạp hơn. Ví dụ, tốc độ thoái biến, phân tách, phân cắt, kết tụ khối lượng phân tử lớn, dime hóa, trime hóa, chuyển dịch pH kết tủa, độ đục, đổi màu dung dịch, thay đổi điện tích, đồng phân hóa, oxy hóa và/hoặc khử amin hóa của kháng thể tăng (tất cả chúng ảnh hưởng tới nồng độ, chức năng và hiệu quả của kháng thể trị liệu) đã được thông báo đối với chế phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu ở nồng độ cao. Thách thức đã biết khác khi bào chế các kháng thể trị liệu ở nồng độ cao là việc tăng độ nhớt có thể ảnh hưởng bất lợi tới việc dùng SQ, IM và/hoặc IP của dược phẩm dạng nước. Ngoài ra, chứng đau liên quan đến việc tiêm đã được thông báo với chế phẩm có độ nhớt tăng.

Hơn nữa, một số kháng thể trị liệu như ixekizumab có khả năng phân bố điện tích dẫn tới khả năng tương tác liên phân tử ở mức cao (ví dụ, như có thể được thể hiện bằng cách tán xạ ánh sáng động), tách pha, tạo gel và kết tủa, tạo ra quá trình hòa tan của phân tử trong dung dịch dạng nước, đặc biệt ở nồng độ cao, rất khó để cân bằng. Sự phân bố điện tích của các kháng thể như vậy có thể cũng biểu thị quá trình bào chế ngăn cản điểm đẳng điện ở độ pH trung tính. Ví dụ, một số kháng thể trị liệu có tính phân cực, hoặc mô men lưỡng cực điện, sao cho chúng chỉ ổn định trong chế phẩm dạng nước trong khoảng pH hẹp, không trung tính. Tuy nhiên, chứng đau liên quan đến việc tiêm đã được thông báo đối với dược phẩm chứa kháng thể trị liệu có tính axit (ví dụ, độ pH $\leq$ 6,5). Do đó, kháng thể trị liệu như vậy, như ixekizumab có điểm đẳng điện bằng 8,1 (yêu cầu chế phẩm có độ pH axit), có các thách thức khác, không dự đoán được để việc bào chế theo cách để cân bằng độ ổn định của kháng thể trị liệu với các đặc tính chức năng được yêu cầu đối với hiệu quả, cũng như tính dung nạp bởi bệnh nhân.

Ixekizumab là kháng thể đối kháng kháng IL7A đặc hiệu cao, như được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 7,838,638. Được bán trên thị trường với tên thương mại là TALTZ®, ixekizumab được dùng dưới da cho bệnh nhân với nồng độ cao (khoảng 80 mg/mL) của dược phẩm có độ pH axit (khoảng 5,7). Dược phẩm

thương mại chứa ixekizumab, như được mô tả trong Patent Mỹ số 9,376,491, cũng bao gồm nồng độ cao của dung dịch đệm xitrat (khoảng 20mM) và NaCl (khoảng 200mM). Tuy nhiên, dược phẩm có độ pH axit và nồng độ cao của NaCl và/hoặc dung dịch đệm xitrat có liên quan tới chứng đau liên quan đến việc tiêm và bệnh nhân được thông báo chứng đau liên quan đến việc tiêm sau khi tiêm dược phẩm thương mại chứa ixekizumab.

Chứng đau liên quan đến việc tiêm dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu là vấn đề phức tạp, đa nhân tố. Ví dụ, mỗi thành phần riêng rẽ, và/hoặc nồng độ, tỷ lệ và đặc điểm của chúng, của dược phẩm dạng nước có thể tác động tới chứng đau liên quan đến việc tiêm liên quan đến việc trị liệu. Cũng như vậy, các thành phần riêng rẽ (và/hoặc nồng độ, tỷ lệ và đặc điểm của chúng) có thể tác động đến độ ổn định, đặc điểm chức năng, khả năng sản xuất và/hoặc tính dung nạp của kháng thể trị liệu đã được bào chế trong dược phẩm dạng nước. Do đó, trong khi sự điều chỉnh thành phần cụ thể có thể tạo ra tác động có lợi tới khía cạnh đã đưa ra của chế phẩm, thì sự điều chỉnh tương tự cũng có thể tác động bất lợi tới các khía cạnh khác của chế phẩm. Thậm chí là ngoài tính phức tạp khác, thì gần như còn nhiều thành phần vô hạn khác (ví dụ, chất đệm và tá dược), cũng như nồng độ và tỷ lệ của chúng, đã được thông báo. Tuy nhiên, có sự tương quan từ rất nhỏ đến mức không có sự tương quan nào để dự đoán tác động của chế phẩm cụ thể đối với các đặc tính và đặc điểm khác nhau của kháng thể trị liệu đã được đưa ra.

Do đó, cần có dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu thích hợp để dùng SQ, IM và/hoặc IP và được dung nạp tốt bởi bệnh nhân, có mức độ có lợi về mặt trị liệu của chứng đau liên quan đến việc tiêm. Cụ thể hơn, cần có dược phẩm dạng nước như vậy đối với kháng thể trị liệu ở nồng độ cao có điểm đẳng điện không tương hợp với độ pH trung tính trong dung dịch, yêu cầu chế phẩm dạng nước ở độ pH axit. Thậm chí cụ thể hơn là, cần có dược phẩm dạng nước chứa ixekizumab thích hợp để dùng SQ, IM và/hoặc IP và được dung nạp tốt bởi bệnh

nhân, có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab (như được mô tả trong Patent Mỹ số 9,376,491). Dược phẩm dạng nước như vậy còn phải tạo ra độ ổn định đối với kháng thể trị liệu và giữ được các đặc tính kháng thể trị liệu cần thiết cho hiệu quả trị liệu. Dược phẩm dạng nước như vậy cũng có thể thay đổi được quá trình sản xuất, tốt hơn là có thời gian sử dụng kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây thỏa mãn các yêu cầu nêu trên theo cách bất ngờ và đáng ngạc nhiên. Cụ thể hơn, dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây là dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm, thích hợp để dùng SQ, IM và/hoặc IP chứa ixekizumab với nồng độ cao, đồng thời cũng giữ được các đặc điểm chức năng của ixekizumab cần thiết cho hiệu quả trị liệu. Ngoài ra, dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây được dung nạp tốt bởi bệnh nhân, có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nước, không chứa chất đệm để dùng kháng thể trị liệu với nồng độ cao theo đường SQ, IM hoặc IP cho bệnh nhân với mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm, dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu ở nồng độ lớn hơn 50mg/mL, 60mg/mL, 70mg/mL, 80 mg/mL, 90mg/mL, 100mg/mL, 110mg/mL hoặc 120mg/mL; sucroza ở nồng độ 234mM +/- 10%; và chất hoạt động bề mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005% khối lượng/thể tích +/- 10% đến 0,05% khối lượng/thể tích +/- 10%, trong đó, dược phẩm là dung dịch dạng nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,2 đến 6,5. Theo các phương án cụ thể, chất hoạt động bề mặt là polysorbat 20 hoặc polysorbat 80. Theo các phương án cụ thể khác, chất hoạt động bề mặt là polysorbat 80. Theo một số phương án, dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm về cơ bản không chứa tá dược tạo tính trương ion. Theo một số phương án,

dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược L-axit amin. Theo các phương án khác, kháng thể có điểm đẳng điện không tương hợp với độ pH trung tính trong dung dịch. Theo một số phương án như vậy, kháng thể có điểm đẳng điện ≥ 7,5 và thậm chí theo các phương án khác, kháng thể có điểm đẳng điện ≥ 8,0. Theo các phương án cụ thể khác về dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây, kháng thể trị liệu là kháng thể kháng IL-17A chứa LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO.7 và HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO.8. Theo các phương án cụ thể khác nữa, kháng thể kháng IL17A chứa chuỗi nhẹ (light chain - LC) có trình tự axit amin SEQ ID NO.9 và chuỗi nặng (heavy chain - HC) có trình tự axit amin SEQ ID NO.10. Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm dạng nước theo sáng chế được đề xuất, trong đó dược phẩm dạng nước khi dùng SQ, IP và/hoặc IM cho bệnh nhân có nguy cơ bị đau liên quan đến việc tiêm giảm, và/hoặc mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế, dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm đối với kháng thể kháng IL7A được đề xuất. Theo các phương án, kháng thể kháng IL7A chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) chứa các vùng xác định bổ trợ (complementarity determining region - CDR) LCDR1, LCDR2, và LCDR3 và vùng biến đổi chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR) chứa các CDR HCDR1, HCDR2, và HCDR3, trong đó LCDR1 có trình tự axit amin SEQ ID NO.1, LCDR2 có trình tự axit amin SEQ ID NO.2, LCDR3 có trình tự axit amin SEQ ID NO.3, HCDR1 có trình tự axit amin SEQ ID NO.4, HCDR2 có trình tự axit amin SEQ ID NO.5, và HCDR3 có trình tự axit amin SEQ ID NO.6. Theo các phương án như vậy, dược phẩm dạng nước là dung dịch nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,2 đến 6,5, và chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ lớn hơn 60 mg/mL +/- 10%,70 mg/mL +/- 10%, 80 mg/mL +/- 10%, 88 mg/mL +/- 10%, 100 mg/mL +/- 10%, 120 mg/mL +/- 10% hoặc 160 mg/mL +/- 10%; sucroza ở nồng độ 234mM +/- 10%; và chất hoạt động bề mặt ở nồng độ từ 0,005 +/- 10% đến 0,05 +/- 10% % khối lượng/thể tích. Theo

một số phương án, dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm về cơ bản không chứa tá dược tạo tính trương ion. Theo một số phương án, dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược L-axit amin. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt là một trong số polysorbat 20 hoặc 80. Theo các phương án cụ thể khác, chất hoạt động bề mặt là polysorbat 80. Theo các phương án cụ thể khác nữa, polysorbat 80 là ở nồng độ 0,03% khối lượng/thể tích +/- 10%. Theo các phương án như vậy, dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm là thích hợp để dùng SQ, IP và/hoặc IM cho bệnh nhân và có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây chứa kháng thể ở nồng độ khoảng 80 mg/mL (ví dụ, +/- 10%); sucroza ở nồng độ khoảng 234 mM (ví dụ, +/- 10%); và polysorbat 80 ở nồng độ khoảng 0,03 % khối lượng/thể tích (ví dụ, +/- 10%), và dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược tạo tính trương ion, về cơ bản không chứa tá dược L-axit amin, và ở độ pH khoảng 5,7 (ví dụ, +/- 10%), và kháng thể là kháng thể kháng IL17A chứa LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO,7 và HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO.8. Theo các phương án khác, kháng thể kháng IL17A chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO. 10 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO: 9. Theo các phương án như vậy, dược phẩm dạng nước là thích hợp để dùng SQ, IP và/hoặc IM cho bệnh nhân và có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Theo các phương án khác, hệ thống phân phối dược phẩm dạng nước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị theo đường dưới da được đề xuất. Hệ thống này bao gồm thiết bị có khoang, cơ cấu dẫn động được gắn kết theo cách vận hành với khoang, và kim tiêm, khoang này có khả năng lưu giữ chất lỏng, kim tiêm có lỗ trong đường thông chất lưu với đầu ra của khoang để nhận chất lỏng từ khoang, và

cơ cấu dẫn động được vận hành để ép chuyển chất lỏng từ khoang vào lỗ của kim tiêm. Hệ thống này cũng bao gồm dược phẩm theo sáng chế được bố trí bên trong khoang và thành trong của khoang có chất phủ dầu silicon với lượng nhỏ hơn khoảng 0,4 mg. Theo một số phương án cụ thể nữa, thành trong của khoang có chất phủ dầu silicon với lượng khoảng 0,2 mg hoặc lượng nhỏ hơn khoảng 0,2mg. Theo một số phương án của hệ thống, bệnh nhân có nhu cầu điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm chứng đau liên quan đến việc tiêm và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm gặp phải ở bệnh nhân ở thời điểm, hoặc ngay sau khi, tiêm theo đường SQ, IM và/hoặc IP dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu, phương pháp này bao gồm bước dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế cho bệnh nhân. Theo các phương án, sáng chế đề xuất phương pháp phân phối kháng thể trị liệu cho bệnh nhân với mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng dược phẩm theo sáng chế cho bệnh nhân, trong đó phương pháp này tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm. Theo các phương pháp khác, sáng chế đề xuất phương pháp phân phối cải thiện kháng thể trị liệu cho bệnh nhân, trong đó việc cải thiện bao gồm việc làm giảm, và/hoặc tạo ra mức thích hợp về mặt trị liệu của, chứng đau liên quan đến việc tiêm với việc dùng theo đường SQ, IM hoặc IP dược phẩm dạng nước, phương pháp này bao gồm bước dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế cho bệnh nhân. Theo các phương án, việc giảm chứng đau liên quan đến việc tiêm bao gồm việc giảm so với chế phẩm thương mại có sẵn và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm. Theo các phương án, mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm có thể bao gồm số VAS nhỏ hơn 30mm hoặc số VAS nhỏ hơn 20mm.

Theo các phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện để dùng kháng thể kháng IL7A cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị, trong đó việc cải thiện

bao gồm việc làm giảm mức đau liên quan đến việc tiêm trong khi tiêm theo đường SQ, IM hoặc IP dược phẩm dạng nước, phương pháp bao gồm bước dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế cho bệnh nhân, trong đó bước dùng này tạo ra mức đau cải thiện liên quan đến việc tiêm và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm. Theo một số phương án, dược phẩm dạng nước chủ yếu cấu thành từ dược phẩm dạng nước theo sáng chế. Theo các phương án, việc giảm mức đau liên quan đến việc tiêm bao gồm việc tạo ra mức đau cải thiện liên quan đến việc tiêm (ví dụ, việc giảm số VAS so với chế phẩm thương mại ixekizumab, tức là, chế phẩm xitrat và NaCl được minh họa bởi chế phẩm đối chứng của Bảng 2). Theo một số phương án, phương pháp tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm có số VAS nhỏ hơn 30 mm hoặc nhỏ hơn 20 mm. Theo các phương án, kháng thể kháng IL17A là ixekizumab và, theo một số phương án như vậy, mức đau cải thiện liên quan đến việc tiêm chứa việc giảm số VAS so với chế phẩm thương mại ixekizumab (chế phẩm xitrat và NaCl được minh họa bởi chế phẩm đối chứng của Bảng 2). Theo một số phương án, dược phẩm dạng nước được dùng bằng cách tiêm SQ.

Theo các phương pháp khác theo sáng chế, phương pháp điều trị cải thiện ít nhất một trong số PsO, PsA và AxSpa được đề xuất, trong đó việc cải thiện bao gồm việc làm giảm chứng đau liên quan đến việc tiêm khi dùng dược phẩm dạng nước chứa kháng thể kháng IL7A theo đường SQ, phương pháp bao gồm bước dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế, trong đó bước dùng này tạo ra mức đau cải thiện liên quan đến việc tiêm và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm. Theo một số phương án, mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm được đề xuất có số VAS nhỏ hơn 30 mm hoặc nhỏ hơn 20 mm. Theo một số phương án cụ thể nữa, kháng thể kháng IL17A là ixekizumab và, theo một số phương án như vậy, mức đau cải thiện liên quan đến việc tiêm chứa việc giảm số VAS so với chế phẩm thương mại ixekizumab (chế phẩm xitrat và NaCl được minh họa bởi chế phẩm đối chứng của Bảng 2).

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dạng nước theo sáng chế để dùng trong việc trị liệu. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nước theo sáng chế để dùng trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis - RA), bệnh vảy nến (psoriasis - Ps), bệnh vảy nến sinh dục (genital psoriasis - GenPs), bệnh ngứa, bệnh viêm cột sống dính khớp (ankylosing spondylitis - AS), bệnh viêm khớp vảy nến (psoriatic arthritis - PA), bệnh mụn mủ lòng bàn tay chân (palmoplantar pustulosis - PPP), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa - HS) hoặc bệnh u đa tủy (multiple myeloma - MM). Theo các phương pháp khác theo sáng chế, việc sử dụng dược phẩm dạng nước theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM được đề xuất. Theo các phương án như vậy, việc sử dụng dược phẩm dạng nước như vậy là thích hợp để dùng SQ, IP và/hoặc IM cho bệnh nhân và có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm dạng nước theo sáng chế, trong đó dược phẩm dạng nước chứa kháng thể kháng IL7A. Theo phương án cụ thể khác, phương pháp điều trị như vậy bao gồm bước dùng dưới da cho bệnh nhân, liều ban đầu của dược phẩm dạng nước, vào ngày 0, sau đó dùng dưới da dược phẩm dạng nước cho bệnh nhân bốn tuần một lần sau đó, trong đó dược phẩm dạng nước được dùng cho bệnh nhân bốn tuần một lần sau khi liều đầu tiên chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Theo phương án cụ thể khác, phương pháp điều trị như vậy bao gồm bước dùng dưới da cho bệnh nhân, liều ban đầu của dược phẩm dạng nước, vào ngày 0, sau đó dùng dưới da dược phẩm dạng nước cho bệnh nhân hai tuần một lần sau đó, trong đó dược phẩm dạng nước được dùng cho bệnh nhân hai tuần một lần sau liều đầu tiên chứa kháng thể

kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Vẫn theo phương án cụ thể khác, phương pháp điều trị như vậy bao gồm bước dùng dưới da cho bệnh nhân, liều ban đầu của dược phẩm dạng nước, vào ngày 0, sau đó dùng dưới da dược phẩm dạng nước cho bệnh nhân vào mỗi ngày trong các ngày 14, 28, 42, 56, 70 và 84, và sau đó dùng dưới da dược phẩm dạng nước cho bệnh nhân bốn tuần một lần sau đó, trong đó dược phẩm dạng nước, được dùng cho bệnh nhân mỗi ngày trong số các ngày 14, 28, 42, 56, 70 và 84, và bốn tuần một lần sau đó, chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Theo một số phương pháp điều trị được đề xuất bởi sáng chế, liều ban đầu của dược phẩm dạng nước chứa khoảng 160 mg kháng thể kháng IL17A. Theo một số phương án như vậy, khoảng 160 mg liều ban đầu của dược phẩm dạng nước chứa hai liều dược phẩm dạng nước, mỗi liều chứa khoảng 80 mg kháng thể kháng IL17A. Theo các phương pháp như vậy, dược phẩm dạng nước có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nước chứa kháng thể kháng IL7A để dùng trong điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM trong đó dược phẩm cần được dùng dưới da với liều ban đầu vào ngày 0, sau đó dùng liều bốn tuần một lần sau đó, trong đó dược phẩm cần được dùng bốn tuần một lần sau khi liều đầu tiên chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Theo phương án cụ thể khác, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này chứa kháng thể kháng IL7A để dùng trong điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM trong đó dược phẩm cần được dùng dưới da với liều ban đầu vào ngày 0, sau đó dùng liều hai tuần một lần sau đó, trong đó dược phẩm cần được dùng hai tuần một lần sau liều đầu tiên chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Vẫn theo phương án cụ thể khác, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này chứa kháng thể kháng IL7A để dùng trong điều trị RA, Ps, GenPs, bệnh ngứa, AS, PA, PPP, HS hoặc MM trong

đó dược phẩm cần được dùng dưới da với liều ban đầu vào ngày 0, sau đó dùng liều vào mỗi ngày trong số các ngày 14, 28, 42, 56, 70 và 84, trong đó dược phẩm cần được dùng vào mỗi ngày trong số các ngày 14, 28, 42, 56, 70 và 84 sau liều đầu tiên chứa kháng thể kháng IL17A ở nồng độ khoảng 80 mg/mL. Theo một số phương án, liều ban đầu của dược phẩm dạng nước chứa khoảng 160 mg kháng thể kháng IL17A. Theo một số phương án như vậy, khoảng 160 mg liều ban đầu của dược phẩm dạng nước chứa hai liều dược phẩm dạng nước, mỗi liều chứa khoảng 80 mg kháng thể kháng IL17A. Theo các phương án như vậy, dược phẩm dạng nước là thích hợp để dùng SQ, IP và/hoặc IM cho bệnh nhân và có mức đau liên quan đến việc tiêm cải thiện so với dược phẩm thương mại chứa ixekizumab và/hoặc tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này, các biểu hiện "dược phẩm dạng nước" hoặc "dược phẩm" có nghĩa là dung dịch dạng nước có ít nhất một kháng thể trị liệu có khả năng tạo ra tác dụng sinh học ở người, ít nhất một thành phần không có hoạt tính (ví dụ, tá dược, chất hoạt động bề mặt, v.v.) mà, khi được kết hợp với kháng thể trị liệu, là thích hợp để dùng trị liệu cho người. Sáng chế đề xuất dược phẩm là chế phẩm không chứa chất đệm (tức là, không chứa các tác nhân như chất đệm xitrat, chất đệm histidin, chất đệm axetat, hoặc chất tương tự, hoặc dạng kết hợp của chúng, mà có các thành phần tiếp hợp axit-bazơ, để chịu được sự thay đổi độ pH), dạng nước, ổn định trong đó mức độ thoái biến, cải biến, kết tụ, mất hoạt tính sinh học và tương tự, chứa kháng thể trị liệu trong đó, được kiểm soát theo cách có thể chấp nhận được và không làm tăng thời gian theo cách không thể chấp nhận được.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kháng thể" dùng để chỉ phân tử globulin miễn dịch G (IgG) chứa hai chuỗi nặng (heavy chain - "HC") và hai chuỗi nhẹ (light chain - "LC") được kết nối với nhau bằng các liên kết disulfua. Mỗi

chuỗi nặng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (heavy chain variable region - "HCVR") và vùng ổn định (constant region - "CH") chuỗi nặng. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - "LCVR") và vùng ổn định của chuỗi nhẹ, CL. Mỗi HCVR và LCVR còn được chia tiếp thành các vùng siêu biến, được gọi là vùng xác định bổ trợ (complementarity determining region - "CDR"), đặt rải rác với các vùng được bảo toàn hơn, được gọi là các vùng khung (framework region - "FR"). Mỗi một HCVR và LCVR được tạo thành từ ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cacboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Các vùng biến đổi của mỗi HC và LC chứa miền gắn kết mà tương tác với kháng nguyên. Các vùng hằng định của cá kháng thể có thể làm trung gian gắn kết globulin miễn dịch với các mô hoặc các yếu tố vật chủ, bao gồm các tế bào khác nhau thuộc hệ miễn dịch (chẳng hạn, các tế bào tác động) và hợp phần thứ nhất (Clq) của hệ bổ thể cổ điển.

Theo các phương án cụ thể của dược phẩm dạng nước được đề xuất ở đây, các kháng thể là các kháng thể kháng IL17A. Interleukin 17A, hoặc IL17A, như được sử dụng ở đây dùng để chỉ xytokin của họ xytokin IL17 (cũng được biết là kháng nguyên liên quan tới tế bào lympho T gây độc tế bào 8 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8 - "CTLA8")). Các xytokin IL17A tồn tại ở dạng phức hợp dime cùng loại (ví dụ, IL17A/A) hoặc ở dạng phức hợp dime khác loại trong phức hợp với thành viên của họ xytokin IL17 khác như IL17F (ví dụ, IL17A/F). Tin rằng các xytokin IL17A được sản sinh chủ yếu bởi tế bào trợ giúp T tác động (Th17) và nhận thấy rằng chúng có cảm ứng tiết ra các xytokin tiền viêm như IL-6, IL-8, IL-1 và TNF. Nhận thấy rằng dạng phức hợp dime cùng loại của IL17A, IL17A/A đóng vai trò trong các bệnh như bệnh vảy nến và bệnh viêm khớp vảy nến, cả hai bệnh liên quan đến miễn dịch này đều liên quan đến rối loạn điều hòa tế bào T.

Khi được chỉ ra ở đây, các kháng thể kháng IL17A này là các kháng thể mà gắn kết đặc hiệu và đối kháng IL17A người bởi tính đặc hiệu đối với tiểu đơn vị A (ví dụ, tiểu đơn vị A của IL17A/F hoặc một hoặc cả hai tiểu đơn vị A của IL17A/A). Theo các phương án cụ thể của các kháng thể kháng IL17A, LCDR1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.1, LCDR2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.2, LCDR3 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.3, HCDR1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.4, HCDR2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.5, và HCDR3 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.6. Theo một số phương án như vậy, LCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.7 và HCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.8. Theo các phương án cụ thể khác nữa về các kháng thể kháng IL17 này, LC chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.9 và HC chứa trình tự axit amin SEQ ID NO.10. Phương án minh họa của kháng thể kháng IL7A là ixekizumab, như được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 7,838,638. Ví dụ bổ sung của kháng thể kháng IL7A là secukinumab (được bán dưới tên thương mại COSENTYX®), như được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 7,807,155.

Như có thể được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "khoảng" hoặc “xấp xỉ”, khi được sử dụng để chỉ giá trị số được đề cập cụ thể hoặc khoảng các giá trị, có nghĩa là giá trị có thể thay đổi từ giá trị được đề cập không lớn hơn quá 10% (ví dụ, +/- 10%). Ví dụ, như được sử dụng ở đây, sự biểu hiện "khoảng 100" bao gồm 90 và 110 và tất cả các giá trị nằm giữa (ví dụ, 91, 92, 93, 94, v.v.).

Như được chỉ ra ở đây, các thuật ngữ “về cơ bản không chứa” hoặc “về cơ bản không có” có nghĩa là sự có mặt của một chất đưa ra (ví dụ, tá dược tạo tính trương ion) là dưới giới hạn phát hiện đối với thử nghiệm để phát hiện sự có mặt của chất này.

Thuật ngữ “tá dược tạo tính trương ion”, như được chỉ ra ở đây, có nghĩa là tá dược chứa hợp chất ion (ví dụ, chất điện phân như natri clorua, kali clorua, magie clorua, canxi clorua, arginin hydroclorua, hoặc tương tự), mà là khác biệt so với kháng thể và chất hoạt động bề mặt chứa dược phẩm dạng nước. Tá dược tạo

tính trương ion, như đã biết trong lĩnh vực, có thể được sử dụng để điều chỉnh áp suất thẩm thấu của dược phẩm. Tuy nhiên (và như được đưa ra trong các ví dụ được đề xuất ở đây), việc điều chỉnh độ pH bằng HCl hoặc NaOH, nếu cần, sau khi hòa tan và trộn dược phẩm dạng nước không nằm trong định nghĩa của thuật ngữ tá dược tạo tính trương ion như được sử dụng ở đây (như HCl hoặc NaOH, được bổ sung để điều chỉnh độ pH không hoạt động trong chế phẩm như tá dược tạo tính trương ion).

Như được chỉ ra ở đây, thuật ngữ tá dược L-axit amin dùng để chỉ L-axit amin được bổ sung như một phần của chất đệm (ví dụ, L-histidin trong chất đệm histidin; L-arginin trong chất đệm arginin, v.v.) hoặc như thành phần tá dược của dược phẩm dạng nước (nhưng không dùng để chỉ các thành phần của kháng thể trị liệu).

Như được dùng thay cho nhau ở đây, "thang điểm mức độ đau đánh giá bằng mắt" hoặc "VAS" (visual analog scale), dùng để chỉ công cụ đánh giá để đánh giá chứng đau liên quan đến việc tiêm gặp phải ở bệnh nhân. VAS cấu thành từ thang liên tục 100 mm, khi bệnh nhân nhận diện được mức độ đau của họ sau khi tiêm. Các đầu mút điểm số VAS là "tất cả không đau" (ví dụ, 0) và "cực kỳ đau có thể tưởng tượng được" (ví dụ, 100). Mức độ trầm trọng của chứng đau có thể được phân loại, theo công cụ VAS, như mức đau nhẹ (≤30 mm); mức đau trung bình (>30 mm - ≤70 mm) và mức đau trầm trọng (>70 mm). Khi được chỉ ra ở đây, "chứng đau liên quan đến việc tiêm" để chỉ chứng đau cấp tính gặp phải ở bệnh nhân ở thời điểm, hoặc ngay sau khi, tiêm dược phẩm dạng nước. Đặc tính mong muốn của dược phẩm ổn định là được dung nạp tốt bởi bệnh nhân, ví dụ, tạo ra mức đau thích hợp về mặt trị liệu liên quan đến việc tiêm (ví dụ, số VAS <30 mm và/hoặc <20 mm). Như đã biết, các thành phần, và nồng độ và/hoặc tỷ lệ của chúng, của dược phẩm có thể tác động đến chứng đau liên quan đến việc tiêm gặp phải ở bệnh nhân.

Như được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này, "việc điều trị" và/hoặc "điều trị" và/hoặc "để điều trị" được dự định dùng để chỉ tất cả các quy trình trong đó có thể có sự loại trừ, làm chậm hoặc trì hoãn, làm giảm toàn bộ về mức độ trầm trọng hoặc tần suất (ví dụ, các đợt hoặc các giai đoạn), gián đoạn hoặc làm dừng sự tiến triển của bệnh và/hoặc các triệu chứng của chúng, nhưng không cần sự loại trừ toàn bộ tất cả các triệu chứng bệnh. Việc điều trị bao gồm việc dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế để điều trị bệnh ở người mà có thể có lợi so với ít nhất một trong số các quy trình được liệt kê ở trên, bao gồm: (a) ức chế sự tiến triển tiếp của các triệu chứng và ảnh hưởng của bệnh, *tức là,* làm ngừng sự phát triển của nó; (b) làm thuyên giảm bệnh, tức là, làm loại trừ hoặc thoái triển của bệnh, triệu chứng của bệnh hoặc các biến chứng của chúng; và (c) ngăn ngừa hoặc làm giảm tần suất của các giai đoạn hoặc các đợt của bệnh. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng trong điều trị ít nhất một trong số RA, Ps, GenPs, AS, PA, PPP, HS hoặc MM.

Như được sử dụng thay đổi cho nhau trong bản mô tả, thuật ngữ "bệnh nhân", "đối tượng", và "cá thể", chỉ người. Nếu không được lưu ý theo cách khác, đối tượng còn được đặc trưng bởi có, nguy cơ phát triển, hoặc có triệu chứng bệnh có thể là có lợi để dùng dược phẩm được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này, "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu trị liệu" của dược phẩm theo sáng chế dùng để chỉ lượng cần thiết (với liều, tần suất dùng và trong khoảng thời gian đối với đường dùng cụ thể) để thu được hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu của dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi, giới tính, và cân nặng của đối tượng và khả năng của dược phẩm theo sáng chế để tạo ra đáp ứng mong muốn ở đối tượng. Lượng hữu hiệu cũng là lượng trong đó các tác dụng gây độc hoặc bất lợi bất kỳ của dược phẩm theo sáng chế là nhỏ hơn rất nhiều so với các tác dụng có lợi trong trị liệu.

Sáng chế còn đề cập đến phác đồ liều để điều trị bệnh bằng dược phẩm theo sáng chế. Như được chỉ ra ở đây và như đã biết thông thường trong tình trạng kỹ thuật, thuật ngữ "liều" dùng để chỉ lượng của dược phẩm mà được dùng cho đối tượng. "Phác đồ liều" hoặc "phác đồ liều dùng", như đã biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật và như có thể được dùng thay cho nhau ở đây, bao gồm lịch trình điều trị để dùng bộ (tức là, các dãy hoặc trình tự) các liều cần được dùng cho bệnh nhân trong một khoảng thời gian.

Bằng cách ví dụ, phác đồ liều theo sáng chế có thể bao gồm liều ban đầu của dược phẩm dạng nước (ví dụ, chứa kháng thể kháng IL7A) theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân vào ngày đầu tiên của việc điều trị (ví dụ, Ngày 0). Liều ban đầu có thể được chỉ ra ở đây là "liều nạp". Ngoài ra, phác đồ liều theo sáng chế có thể bao gồm khoảng thời gian điều trị ban đầu, đôi khi để chỉ ở đây là "khoảng thời gian cảm ứng", sau liều nạp. Trong khoảng thời gian cảm ứng, ví dụ, bệnh nhân có thể được dùng liều (hoặc các liều) chứa nồng độ cụ thể của kháng thể trị liệu (ví dụ, kháng thể kháng IL7A), với tần suất dùng nhất định (ví dụ, hằng ngày, 2 tuần một lần, 4 tuần một lần, v.v.), trong khoảng thời gian dùng nhất định (ví dụ, 4, 12 hoặc 16 tuần). Ngoài ra, phác đồ liều theo sáng chế có thể bao gồm khoảng thời gian sau khoảng thời gian cảm ứng, đôi khi để chỉ ở đây là "khoảng thời gian duy trì", trong đó bệnh nhân được dùng liều chứa nồng độ cụ thể của kháng thể trị liệu, với tần suất dùng nhất định (ví dụ, 2 hoặc 4 tuần một lần, v.v.).

Dược phẩm dạng nước theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân qua đường dùng ngoài ruột. Đường dùng ngoài ruột, như được hiểu trong lĩnh vực y khoa, dùng để chỉ việc tiêm liều vào cơ thể bằng xi lanh vô trùng hoặc một số hệ phân phối thuốc khác bao gồm thiết bị tiêm tự động hoặc bơm truyền. Các hệ phân phối thuốc làm ví dụ để dùng dược phẩm dạng nước theo sáng chế được mô tả trong các tài liệu viện dẫn sau, nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn: Công bố sáng chế Mỹ số 2014/0054883 của Lanigan *et al.*, nộp ngày 7 tháng 3 năm 2013 và có tựa đề "Infusion Pump Assembly"; Patent Mỹ

số 7,291,132 của DeRuntz *et al.*, nộp ngày 3 tháng 2 năm 2006 và có tựa đề "Medication Dispensing Apparatus with Triple Screw Threads for Mechanical Advantage"; Patent Mỹ số 7,517,334 của Jacobs *et al.*, nộp ngày 18 tháng 9 năm 2006 và có tựa đề "Medication Dispensing Apparatus with Spring-Driven Locking Feature Enabled by Administration of Final Dose"; và Patent Mỹ số 8,734,394 của Adams *et al.*, nộp ngày 24 tháng 8 năm 2012 và có tựa đề "Automatic Injection Device with Delay Mechanism Including Dual Functioning Biasing Member." Các đường dùng ngoài ruột bao gồm các đường dùng IM, SQ và IP.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dược phẩm dạng nước làm ví dụ

Bảng 1. Dược phẩm dạng nước làm ví dụ

	Nồng độ
Kháng thể kháng IL17A*	80 mg/mL
PS-80	0,03% khối lượng/thể tích (0,3 mg/mL)
Sacaroza	234 mM (8% khối lượng/thể tích)
Độ pH	5,7

* kháng thể kháng IL17A chứa HCVR có SEQ ID NO: 8 và LCVR có SEQ ID NO: 7.

Quy trình sản xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng IL17A được thể hiện trong Bảng 1 có thể được thực hiện bằng cách cân lượng nước thích hợp (ví dụ, ở nhiệt độ 20 +/−5°C) vào bình rỗng đã trừ bì có kích thước thích hợp. Lượng thích hợp của sucroza được bổ sung và được trộn. Polysorbat 80 được cân một cách chính xác vào đồ chứa thủy tinh và lượng thích hợp của nước ở nhiệt độ 20 +/−5°C được bổ sung vào đồ chứa thủy tinh để tạo ra nồng độ mong muốn và dung dịch được trộn. Toàn bộ hàm lượng của dung dịch polysorbat 80 được bổ sung vào các tá dược khác. Đồ chứa dung dịch polysorbat 80 được sục rửa bằng nước để đảm bảo toàn bộ các thành phần được chuyển vào. Sau khi bổ sung dung dịch

polysorbat 80, dung dịch được trộn. Sau khi hòa tan và trộn xong, độ pH của dung dịch được kiểm tra để nằm trong khoảng 5,7 +/−0,3; tiến hành điều chỉnh bằng dung dịch HCl hoặc NaOH nếu cần. Thành phần tá dược được cho qua màng lọc (polyvinyliden florua [PVDF]) để làm giảm tải trọng sinh học.

Kháng thể kháng IL17A, được biểu hiện trước trong tế bào, được tinh chế, và được cô, được trộn với lượng thích hợp của dung dịch tá dược bào chế. Độ pH của dung dịch được kiểm tra lại để nằm trong khoảng 5,7+/−0,3. Dược phẩm được cho qua màng lọc PVDF để làm giảm tải trọng sinh học và sau đó có thể được bảo quản ở 5°C.

Đặc tính lý hóa

Cả độ ổn định vật lý lẫn hóa học là cần thiết đối với dược phẩm chứa kháng thể trị liệu để cho phép bảo quản và vận chuyển (ví dụ, 1 năm, 18 tháng, hoặc 2 năm) và độ an toàn bảo quản và hiệu quả. Các đánh giá làm ví dụ để đo độ ổn định vật lý của dược phẩm bao gồm việc đánh giá độ hòa tan (tách pha, tạo gel), tương tác phân tử (ví dụ, như được đo bởi DLS), độ trong khi nhìn bằng mắt thường (tức là, độ trắng đục) được đặc trưng bằng cách đánh giá độ đục, và đo độ nhớt. Ngoài ra, độ ổn định hóa học có thể được đánh giá sử dụng các phương pháp phân tích khác nhau bao gồm sắc ký ngoại trừ kích cỡ (SEC), sắc ký HPLC trao đổi cation (CEX), điện di mao quản được khử và không được khử (CE-SDS R/NR) và phương pháp phân tích cụ thể. Như được chứng minh ở đây, dược phẩm chứa kháng thể kháng IL7A làm ví dụ của Bảng 1 có độ ổn định hóa học và vật lý cũng như độ hòa tan đối với kháng thể trị liệu được cô đậm đặc, ixekizumab, có điểm đẳng điện ≥ 7,5, không tương hợp với chế phẩm ở độ pH trung tính trong dung dịch.

Đánh giá độ hòa tan:

Độ hòa tan đủ lớn là cần thiết cho dược phẩm dạng nước. Dược phẩm dạng nước phải duy trì được kháng thể ở trạng thái monome, mà không ở dạng kết tụ có khối lượng phân tử lớn (HMW), ở nồng độ cao. Độ hòa tan của kháng thể kháng IL7A, có điểm đẳng điện ≥8,0 (trong dung dịch), ở nồng độ cao được phân tích trong các điều kiện khác nhau.

Các mẫu của mỗi chế phẩm dạng nước được đưa ra trong Bảng 2 được ủ ở mỗi nhiệt độ 5, 0 và -5 độ C (ví dụ, các mẫu của mỗi chế phẩm có thể được ủ, đồng thời ở 5, 0 và -5°C) trong một tuần. Sau khi ủ, các mẫu được đánh giá đối với quá trình tách pha, tạo gel, độ đục và độ nhớt.

Bảng 2: Chế phẩm

Mã số mẫu	**Chất đệm**	**Tá dược không chứa chất đệm**	**Nồng độ của kháng thể kháng IL7A***	**Độ pH**
Đối chứng (chế phẩm thương mại như được mô tả trong Patent Mỹ số 9,376,491)	20 mM xitrat	200 mM NaCl 0,03% PS-80	80 mg/mL	5,7
1 (Chế phẩm của Bảng 1)	không	234 mM sucroza 0,03-PS-80	80 mg/mL	5,7
2	10 mM xitrat	274 mM manitol	80 mg/mL	5,7
3	10 mM xitrat	274 mM manitol 0,03% PS80	80 mg/mL	5,7
4	10 mM xitrat	234 mM sucroza 0,03-PS-80	80 mg/mL	5,7
5	5 mM xitrat	175 mM NaCl 0,03% PS80	80 mg/mL	5,7
6	2,69 mM L-histidin 6,28 mM L-histidin	150 mM NaCl	80 mg/mL	6,5

	hydroclorua monohydrat			
7	2,69 mM L-histidin 6,28 mM L-histidin hydroclorua monohydrat	150 mM NaCl 0,03% PS80	80 mg/mL	6,5
8	2,69 mM L-histidin 6,28 mM L-histidin hydroclorua monohydrat	150 mM NaCl 0,03% PS80	80 mg/mL	5,7
9	Không	130 mM NaCl	80 mg/mL	5,7
10	Không	100 mM NaCl	80 mg/mL	5,7
11	Không	65 mM NaCl	50 mg/mL	5,7
12	10 mM xitrat	không	80 mg/mL	5,7

*kháng thể kháng IL17A chứa hai HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 8 và hai LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 7.

**Ngoài dược phẩm dạng nước được thử nghiệm được nêu ở Bảng 2, dược phẩm dạng nước chứa 10 mM chất đệm axetat, 150 mM NaCl và 80 mg/mL kháng thể kháng IL17A, ở độ pH = 5,0, được đánh giá sau khi ủ, trong đó nồng độ không chấp nhận được của kháng thể phân cắt được quan sát bằng CD-SDS không được khử.

***Ngoài ra, như được nêu ở Patent Mỹ số 9,376,491, điểm đục không chấp nhận được không được quan sát đối với kháng thể kháng IL17A với các nồng độ dưới 20 mM dung dịch đệm xitrat và 150 mM NaCl.

Tách pha:

Như được nêu chi tiết trong Patent Mỹ số 9,376,491, kháng thể kháng IL7A làm ví dụ (chứa hai LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 7 và hai HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 8) có xu hướng tách pha trong dung dịch dưới 0 độ

C (°C). Tuy nhiên, việc bảo quản sản phẩm thuốc là ở 5°C và cần độ ổn định đối với độ lệch nhiệt độ làm lạnh định kỳ dưới 0°C. Như được đưa ra trong Patent Mỹ số 9,376,491, việc tăng nồng độ dung dịch đệm xitrat và NaCl sẽ làm giảm nhiệt độ một cách thích hợp mà tại đó xảy ra sự tách pha. Tuy nhiên, đã được thông báo rằng chứng đau liên quan đến việc tiêm có liên quan đến chế phẩm chứa nồng độ dung dịch đệm xitrat và NaCl tăng và bệnh nhân đã thông báo chứng đau liên quan đến việc tiêm sau khi tiêm dược phẩm thương mại chứa ixekizumab.

Việc tách pha chế phẩm được đưa ra trong Bảng 2 được đánh giá, sau khi ủ ở -5°C trong một tuần, bằng cách quan sát bằng mắt thường các dấu hiệu của sự tách pha (ví dụ, tạo độ đặc, lớp giàu protein ở đáy lọ). Kết quả được đưa ra trong bảng 3.

Tạo gel:

Các sự kiện như sự chuyển pha rắn nhiệt động (ví dụ, tạo gel) có thể xuất hiện ở nhiệt độ thấp hơn (5°C hoặc thấp hơn), tác động bất lợi tới độ ổn định. Như được nêu chi tiết trong Patent Mỹ số 9,376,491, quá trình tạo gel được quan trọng với kháng thể kháng IL7A làm ví dụ ở nồng độ cao ở nhiệt độ 5°C và thấp hơn. Patent Mỹ số 9,376,491 cũng thể hiện rằng việc tăng nồng độ dung dịch đệm xitrat và NaCl đủ để ngăn cản quá trình tạo gel ở nhiệt độ thấp hơn. Tuy nhiên, như được lưu ý, chứng đau liên quan đến việc tiêm đã được thông báo có liên quan đến chế phẩm chứa nồng độ cao của dung dịch đệm xitrat và NaCl và bệnh nhân đã thông báo chứng đau liên quan đến việc tiêm sau khi tiêm dược phẩm thương mại chứa ixekizumab.

Đánh giá việc tạo gel của chế phẩm được đưa ra trong Bảng 2 được đưa ra trong Bảng 3. Tóm lại, sau khi ủ như được mô tả ở trên, mỗi vial được khuấy (ví dụ, được lộn ngược và sau đó được lộn trở lại) và sau đó được quan sát bằng mắt đối với quá trình hóa rắn hoặc không có dòng chất lỏng.

Độ đục:

Độ đục (tức là, không có sự trong suốt do tạo hỗn dịch các tiểu phân) là thách thức vốn có đối với dược phẩm dạng nước chứa kháng thể trị liệu. Thách thức này xuất hiện trầm trọng hơn ở nồng độ cao của kháng thể và ở nhiệt độ thấp hơn, mà có thể dẫn đến việc tạo ra mà không quan sát bằng mắt được.

Tóm lại, sau khi ủ như được mô tả ở trên, độ đục được đánh giá (các phép đo được tiến hành ở nhiệt độ môi trường) bằng mắt thường (ví dụ, phương pháp dựa vào ánh sáng sử dụng nước tinh khiết làm chất so mẫu) và bằng đục kế (máy đo độ đục HACH, theo hướng dẫn của nhà sản xuất) tạo ra các phép đo định lượng (NTU). Các NTU thấp hơn được mong muốn; cụ thể hơn là các giá trị NTU nhỏ hơn 50 là mong muốn với ngưỡng hỏng ở 80 NTU. Kết quả được đưa ra trong bảng 3.

Độ nhớt:

Dược phẩm dạng nước, được chấp nhận để sản xuất, dùng cho và tính dung nạp bởi bệnh nhân phải có độ nhớt thích hợp. Dung dịch dạng nước có độ nhớt nhỏ (ít nhất < 20cP) được yêu cầu để phân phối dưới da. Nồng độ tăng của kháng thể trị liệu là thách thức trong việc tăng độ nhớt. Đã biết rằng dược phẩm với NaCl có độ nhớt giảm, như đã được lưu ý, việc tăng nồng độ NaCl trong dược phẩm có liên quan đến chứng đau liên quan đến việc tiêm.

Độ nhớt của chế phẩm 1 và chế phẩm đối chứng Bảng 2 được đánh giá sau khi ủ ở 20°C, bằng nhớt kế (Anton Paar AMVn Viscometer, theo hướng dẫn của nhà sản xuất) thu được bằng cách đo xentipoi (cP). Mong muốn cP, đặc biệt đối với ví dụ, <20cP. Kết quả được đưa ra trong bảng 3.

Bảng 3. Đánh giá độ hòa tan của chế phẩm của Bảng 2

Mã số mẫu	Đánh giá việc tách pha	Đánh giá việc tạo gel	Độ đục (NTUs)	Độ nhớt (cPs)
Đối chứng	Không	Không	63	3
1	Không	Không	10	5
2	Có	ND	ND	ND
3	Có	ND	ND	ND
4	Có	ND	ND	ND
5	Không	Không	85	ND
6	Không	Có	ND	ND
7	Không	Có	ND	ND
8	Không	Không	95	ND
9	Có	ND	ND	ND
10	Có	ND	ND	ND
11	Có	ND	ND	ND
12	Có	ND	ND	ND

Như được thể hiện trên Bảng 3, sự tách pha được hoặc tạo gel không chấp nhận được quan sát đối với tất cả các chế phẩm không có ít nhất 150 mM NaCl (cũng như chế phẩm không chứa chất đệm NaCl), với ngoại trừ là chế phẩm 1 không thể hiện sự tách pha. Các kết quả tách pha đối với chế phẩm 1 là giống so với chế phẩm đối chứng (chế phẩm chứa lượng xitrat lớn, NaCl lớn). Cũng như vậy, quá trình tạo gel không chấp nhận được không được quan sát đối với chế phẩm chứa chất đệm histidin và NaCl ở độ pH = 6,5. Chế phẩm 1 không thể hiện quá trình tạo gel và giống với chế phẩm đối chứng (chế phẩm chứa lượng xitrat lớn, NaCl lớn). Ngoài ra, độ đục không chấp nhận được được quan sát đối với cả hai chế phẩm 5 (xitrat (5mM), NaCl (175mM)) và chế phẩm 8 (histidin (9mM) và NaCl (150 mM)). Chế phẩm 1 thể hiện mức độ đục chấp nhận được và tạo ra mức

độ đục được cải thiện bất ngờ so với chế phẩm đối chứng (chế phẩm chứa lượng xitrat lớn, NaCl lớn). Hơn nữa, như được thể hiện, cả chế phẩm 1 và chế phẩm đối chứng có độ nhớt chấp nhận được và tương đương.

Độ ổn định hóa học

Độ ổn định hóa học là cần thiết cho sự phát triển của dược phẩm dạng nước cả cho độ an toàn lưu trữ (tức là, thời gian sử dụng đủ) và bảo quản lẫn hiệu quả. Độ ổn định hóa học so sánh giữa chế phẩm đối chứng và chế phẩm 1 (được đưa ra trong Bảng 2) được đánh giá sau khoảng thời gian 4 tuần ủ ở 25°C hoặc 40°C trong các nghiên cứu thoái biến được thúc đẩy. Sự thay đổi về % tích tụ HMW được so sánh với % tích tụ HMW ở thời điểm 0.

Trong một đánh giá, sự thay đổi về việc tích tụ trọng lượng phân tử lớn (HMW) trong chế phẩm được đánh giá sử dụng sắc ký loại trừ theo kích thước (SEC) theo quy trình tiêu chuẩn. Kết quả được đưa ra trong bảng 4.

Bảng 4. Tóm tắt sự thay đổi về % tích tụ HMW được đo bởi SEC

Chế phẩm # (của Bảng 2)	**Thay đổi về % tích tụ HMW 25°C**	**Thay đổi về % tích tụ HMW 40°C**
Đối chứng	0,25	0,05
1	0,49	0,43

Như được thể hiện, cả chế phẩm đối chứng và chế phẩm 1 của Bảng 2 thể hiện độ ổn định hóa học chấp nhận được và tương đương trong các nghiên cứu thoái biến được thúc đẩy.

Độ ổn định hóa học được thúc đẩy bổ sung của chế phẩm đối chứng và chế phẩm 1 của Bảng 2 được nghiên cứu sử dụng HPLC trao đổi cation (CEX). Tóm lại, các mẫu được ủ ở 25°C trong bốn tuần. Sau khi ủ, các mẫu được phân tích đối với việc tăng tổng % biến thể axit (%AV) sử dụng HPLC CEX. Việc tăng tổng %

biến thể axit (%AV) tạo ra chỉ dấu của sự thoái biến kháng thể trị liệu trong chế phẩm dạng nước. Kết quả được đưa ra trong bảng 5.

Bảng 5. Tăng % AV trong 4 tuần ở 25°C

Chế phẩm # (của Bảng 2)	**Tăng % AV**
Đối chứng	2,0
1	2,3

Như được thể hiện, cả chế phẩm đối chứng và chế phẩm 1 của Bảng 2 thể hiện mức độ ổn định hóa học chấp nhận được, tương đương trong các nghiên cứu thoái biến được thúc đẩy khác.

Đánh giá đa biến thể của chế phẩm 1 của Bảng 2

Như được chứng minh ở đây, chế phẩm 1 của Bảng 2 tạo ra độ ổn định bất ngờ tương đương với (hoặc được cải thiện so với) chế phẩm đối chứng Bảng 2. Đánh giá đa biến thể của độ ổn định vật lý và hóa học của chế phẩm 1 của Bảng 2 được thể hiện như nêu dưới đây.

Tóm lại, bốn biến thiên (nồng độ kháng thể; độ pH; nồng độ sucroza; và nồng độ PS-80) của chế phẩm 1 của Bảng 2 được cải biến để đánh giá đáp ứng độ ổn định vật lý và hóa học của mỗi biến thiên và/hoặc tương tác giữa các biến thiên. Chế phẩm 1 của Bảng 2 được thiết lập làm điểm trung tâm đối với thử nghiệm này. Chế phẩm biến thể được đưa ra trong Bảng 6.

Bảng 6. Chế phẩm biến thể

Mã số mẫu	**Sacaroza**	**PS-80****	**Kháng thể kháng IL17A***	**Độ pH**
Điểm trung tâm (chế phẩm 1 của Bảng	234 mM	0,03%	80 mg/mL	5,7

2)				
13	205 mM	0,05%	72 mg/mL	5,2
14	205 mM	0,005%	72 mg/mL	6,2
15	205 mM	0,005%	88 mg/mL	5,2
16	205 mM	0,05%	88 mg/mL	6,2
17	263 mM	0,005%	72 mg/mL	5,2
18	263 mM	0,05%	72 mg/mL	6,2
19	263 mM	0,05%	88 mg/mL	5,2
20	263 mM	0,005%	88 mg/mL	6,2

*kháng thể kháng IL17A chứa hai HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 8 và hai LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 7.

**Tính dung nạp polysorbat đối với các khoảng được nêu ở Bảng 6 được xác nhận bằng các nghiên cứu kết đông-tan đông thúc đẩy.

Mỗi chế phẩm biến thể được đánh giá về quá trình tách pha, tạo gel và độ đục theo các quy trình được mô tả nêu trên. Đánh giá đa biến thể cung cấp các cách nhận diện giới hạn dung nạp đối với các biến thiên được đánh giá. Không quan sát thấy quá trình tách pha hoặc tạo gel và quan sát được các giá trị độ đục chấp nhận được.

Đánh giá độ ổn định trong thời gian dài

Độ ổn định trong thời gian dài của dược phẩm dạng nước được yêu cầu phải có khả năng bảo quản và thời hạn sử dụng đủ (ví dụ, 1 năm, 2 năm hoặc lâu hơn). Độ ổn định trong thời gian dài của chế phẩm điểm trung tâm của Bảng 6 (mà tương ứng với chế phẩm được đưa ra trong Bảng 1 và chế phẩm 1 của Bảng 2) được đánh giá sau khi ủ các mẫu ở: 5°C trong 1, 3 và 6 tháng; 25°C trong 1 và 3 tháng; và 35°C trong 1 và 3 tháng (việc đánh giá mẫu trước khi ủ cũng được tiến hành).

Sau khi ủ, các mẫu được phân tích về phần trăm monome và phần trăm tích tụ trọng lượng phân tử (HMW) sử dụng sắc ký loại trừ theo kích thước (SEC) theo quy trình tiêu chuẩn. Kết quả được đưa ra trong bảng 7.

Bảng 7. Đánh giá độ ổn định trong thời gian dài của chế phẩm điểm trung tâm

Nhiệt độ ủ (°C)	**Thời gian ủ (tháng)**	**Monome (%)**	**Tích tụ HMW (%)**
Đối chứng (ủ sơ bộ)	NA	98,61	1,27
5	1	98,83	1,10
5	3	98,57	1,39
5	6	98,61	1,27
5	12	98,67	1,28
25	1	98,59	1,32
25	3	98,01	1,85
35	1	97,93	1,70
35	3	95,54	3,30

Như đã cung cấp, chế phẩm điểm trung tâm của Bảng 6 thể hiện độ ổn định trong thời gian dài đối với kháng thể trị liệu, ngay cả trong điều kiện nghiêm ngặt về khoảng thời gian kéo dài ở nhiệt độ cao.

Nghiên cứu tính dung nạp in vivo

Đánh giá về chứng đau liên quan đến việc tiêm từ dược phẩm tiêm dạng nước dùng dưới da chứa ixekizumab, ở nồng độ cao (80mg/mL), được tiến hành theo nghiên cứu trong đó đối tượng được tiêm theo đường SQ một trong số các chế phẩm A hoặc B (như được đưa ra trong Bảng 8), sau đó tiêm theo đường SQ chế phẩm A hoặc B còn lại trong một số khoảng thời gian (ví dụ, 1, 5, 7, 10, 14, v.v., ngày) sau đó. Sau đó, đối tượng được đánh giá về chứng đau liên quan đến việc tiêm dựa vào việc ghi điểm trên thang điểm VAS ở các thời điểm cụ thể (ví dụ, trong vòng 1 phút (tức là, ngay sau khi tiêm), trong vòng 10 phút, trong vòng 1 giờ, trong vòng 4 giờ trong vòng 1 ngày) sau mỗi lần tiêm.

Bảng 8. Dược phẩm Ixekizumab

Chế phẩm A (tương ứng với chế phẩm điểm trung tâm của Bảng 6)		**Chế phẩm B** (chế phẩm thương mại Taltz®)	
ixekizumab	80 mg/mL	ixekizumab	80 mg/mL
Độ pH	5,7	Độ pH	5,7
PS-80	0,3mM	PS-80	0,03% khối lượng/thể tích
sucroza	80mM	NaCl:	200mM
//		dung dịch đệm xitrat	20mM

Theo đó, nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, mù đôi, đơn liều được tiến hành trong đó các đối tượng được chọn ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị. Mỗi nhóm điều trị nhận dược phẩm tiêm dưới da chứa 80 mg/ml ixekizumab, như được nêu ở Bảng 8, theo phác đồ tiêm dưới đây.

Nhóm điều trị 1 nhận liều đơn của chế phẩm B, sau đó liều đơn của chế phẩm A bảy ngày sau đó. Nhóm điều trị 2 nhận liều đơn, bằng cách tiêm SQ, của chế phẩm A sau đó liều đơn, bằng cách tiêm SQ, của chế phẩm B mười bốn ngày sau. Việc tiêm được thực hiện bởi chuyên gia y khoa trong bụng của đối tượng trong khi đối tượng được ngồi hoặc nằm ngả ra được. Việc tiêm sau đó có thể thay đổi giữa các góc phần tư của bụng. Việc đánh giá đối với chứng đau liên quan đến việc tiêm dựa vào điểm số của thang điểm VAS được tiến hành ngay sau mỗi lần tiêm (ví dụ, trong vòng 1 phút) và ở 10 phút sau khi tiêm. Kết quả được đưa ra trong các Bảng 9 và 10 dưới đây.

Bảng 9. Dữ liệu so sánh về chứng đau liên quan đến việc tiêm

Chế phẩm	**Số VAS** Thời gian sau khi tiêm (tuần/trong 1 phút)	**Số VAS** Thời gian sau khi tiêm (10 phút)
A (N=63)	3,52	0,68
B (N=61)	25,21	5,15

Như được thể hiện trên Bảng 9, chế phẩm A tạo ra mức giảm đáng kể về số VAS so với chế phẩm B (chế phẩm thương mại có sẵn Taltz®) ngay sau khi tiêm lẫn sau khi tiêm 10 phút.

Bảng 10. Phân tích tính dung nạp của bệnh nhân

Số VAS	**Chế phẩm A** thời gian sau khi tiêm (tuần/trong 1 phút)	**Chế phẩm B** thời gian sau khi tiêm (tuần/trong 1 phút)
Không đau (VAS=0)	26 (trong số 63 bệnh nhân): 41,3%	5 (trong số 61 bệnh nhân): 8,2%
Mức đau nhẹ (VAS≤30)	36 (trong số 63 bệnh nhân): 57,1%	36 (trong số 61 bệnh nhân): 59,0%
Mức đau từ trung bình đến trầm trọng (VAS>30)	1 (trong số 63 bệnh nhân): 1,6%	20 (trong số 61 bệnh nhân): 32,8%

Như được thể hiện trên Bảng 10, chế phẩm A tạo ra sự cải thiện đáng kể ở bệnh nhân không bị đau liên quan đến việc tiêm ngay sau khi tiêm cũng như lợi ích đáng kể trong việc làm giảm mức đau từ trung bình đến trầm trọng ở bệnh nhân ngay sau khi tiêm so với chế phẩm B (chế phẩm thương mại có sẵn Taltz®).

Phân tích dược động học In Vivo

Phân tích dược động học của dược phẩm dạng nước chứa ixekizumab có thể được tiến hành theo nghiên cứu trong đó đối tượng nhận một trong số các chế

phẩm A hoặc B bằng cách tiêm theo đường SQ (như được đưa ra trong Bảng 8). Sau đó, các đối tượng được đánh giá để phân tích dược động học ở các thời điểm khác nhau (ví dụ, trước khi tiêm theo đường SQ và sau đó sau khi tiêm theo đường SQ như 1-24 giờ, 1-90 ngày sau khi tiêm).

Theo đó, nghiên cứu thiết kế song song, ngẫu nhiên, mù đôi đối tượng, đơn liều được tiến hành trong đó, vào ngày 1, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm điều trị. Trước khi nhận việc điều trị (ví dụ, Ngày 1, liều sơ bộ) mẫu liều sơ bộ từ bệnh nhân của cả hai nhóm điều trị được cho dùng để đánh giá đặc tính dược động học. Vào ngày 1, nhóm điều trị 1 nhận chế phẩm A đơn liều, theo đường tiêm SQ và nhóm điều trị 2 nhận chế phẩm B đơn liều, tiêm dưới da (như được mô tả trong Bảng 8). Việc tiêm có thể được tiến hành bởi chuyên gia y khoa vào bụng của đối tượng. Sau khi dùng liều, các mẫu được lấy vào các ngày nghiên cứu 3, 5 (±1 ngày), 8 (±1 ngày), 11 (±1 ngày), 15 (±2 ngày), 22 (±2 ngày), 29 (±2 ngày), 43 (±2 ngày), 57 (±3 ngày), 71 (±3 ngày) và 85 (±3 ngày) để đánh giá các thông số dược động học bao gồm Cmax (nồng độ thuốc được quan sát tối đa), AUC[0-∞] (đường cong của diện tích dưới nồng độ theo thời gian từ thời điểm 0 đến vô cực), AUC[0-$t_{cuối}$] (đường cong của diện tích dưới nồng độ theo thời gian từ thời điểm 0 vào ngày nghiên cứu 1 đến thời điểm nồng độ đo được cuối cùng), và Tmax (thời gian của nồng độ thuốc được quan sát tối đa). Kết quả được đưa ra trong bảng 11.

Bảng 11. Phân tích dược động học In Vivo

Chế phẩm	**Thông số P_K**	**Giá trị** (giá trị trung bình bình phương tối thiểu hình học)	**Tỷ lệ** (Dạng A / Dạng B)
Chế phẩm A (N=33)	AUC[0-∞] (ug*ngày / mL)	159	1,05
Chế phẩm B (n=32)		152	
Chế phẩm A	AUC[0-$t_{cuối}$]	153	1,04

(N=33)	(ug*ngày / mL)		
Chế phẩm B (N=32)		146	
Chế phẩm A (N=33)	Cmax (ug/mL)	6,29	1,00
Chế phẩm B (n=33)		6,31	
Chế phẩm A (N=33)	Tmax (ngày)	4,09	**(độ chênh lệch về trung vị)**
Chế phẩm B (n=33)		3,95	0

Như được thể hiện trên Bảng 11, chế phẩm A chứng tỏ rằng các thông số P_K tương đương với của chế phẩm B (chế phẩm thương mại có sẵn Taltz®). Cũng như vậy, không thông báo thấy các sự kiện bất lợi trầm trọng đối với chế phẩm và độ an toàn tổng thể là hằng định và tương đương với chế phẩm B.

Đánh giá tính trung hòa đích

Sau khi ủ của các mẫu của chế phẩm A ở 5°C trong 1, 6 và 12 tháng; 25°C trong 1 tháng; và 35°C trong 1 tháng, hiệu lực của chế phẩm A được đánh giá so với chế phẩm B (của Bảng 8) bởi thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Tóm lại, dòng tế bào tạo xương của loài gặm nhấm MC3T3-E1, mà biểu hiện nội sinh thụ thể IL-17A và biểu hiện ổn định gen luxiferaza của đom đóm, được nuôi cấy sao cho khi IL-17A thể hiện sự phiên mã của luxiferaza được cảm ứng ở mức độ tỷ lệ với hoạt tính IL-17A. Các mẫu được ủ trước của chế phẩm A và B lần lượt được đưa vào các lỗ nuôi cấy của thử nghiệm sinh học trên cơ sở tế bào, và sau đó đo mức biểu hiện luxiferaza, các đường cong liều ức chế được tạo ra. Dữ liệu được phân tích sử dụng phương pháp hiệu chỉnh đường cong lôgit bốn thông số. Hiệu lực tương đối được xác định bằng cách tính toán tỷ lệ của EC_{50} đối với chế phẩm A so với EC_{50} của chế phẩm B (ví dụ, chế phẩm tiêu chuẩn đối chiếu). Kết quả được đưa ra trong bảng 12.

Bảng 12. Đánh giá hiệu lực tương đối của chế phẩm A (% so với chế phẩm B)

Thời gian ủ (Tháng)	**Nhiệt độ ủ** (°C)		
	5°C	**25°C**	**35°C**
1	101%	98%	101%
6	103%	ND	ND
12	98%	ND	ND

Như được thể hiện trên Bảng 12, chế phẩm A chứng tỏ mức trung hòa đích tương đương với chế phẩm B (chế phẩm thương mại có sẵn Taltz®) sau thời gian bảo quản kéo dài và trong các điều kiện ứng suất.

Trình tự

SEQ ID NO: 1 (LCDR1 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
RSSRSLVHSRGNTYLH

SEQ ID NO: 2 (LCDR2 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
KVSNRFI

SEQ ID NO: 3 (LCDR3 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
SQSTHLPFT

SEQ ID NO: 4 (HCDR1 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
GYSFTDYHIH

SEQ ID NO: 5 (HCDR2 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
VINPMYGTTDYNQRFKG

SEQ ID NO: 6 (HCDR3 của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
YDYFTGTGVY

SEQ ID NO: 7 (LCVR của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHL
PFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 8 (HCVR của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
ARYDYFTGT GVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 9 (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHL
PFTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 10 (chuỗi nặng của kháng thể kháng IL7A làm ví dụ)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARYDYFTGTGVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL
GCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
HKPS NTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng nước không chứa chất đệm chứa:

(i) kháng thể kháng IL-17A ở nồng độ 80 mg/mL +/- 10%;

(ii) sucroza ở nồng độ 234mM +/- 10%; và

(iii) chất hoạt động bề mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005% khối lượng/thể tích +/- 10% đến 0,05% khối lượng/thể tích +/- 10%,

trong đó, dược phẩm là dung dịch dạng nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 5,2 đến 6,5 và kháng thể kháng IL-17A chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) và vùng biến đổi chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR), trong đó LCVR chứa các vùng xác định bổ trợ (complementarity determining region - CDR) LCDR1, LCDR2, và LCDR3 và HCVR chứa các CDR HCDR1, HCDR2, và HCDR3, trong đó:

LCDR1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 1,

LCDR2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 2,

LCDR3 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 3,

HCDR1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 4.

HCDR2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 5, và

HCDR3 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 6.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt là polysorbat 20 hoặc polysorbat 80.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất hoạt động bề mặt là polysorbat 80.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược tạo tính trương ion.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược L-axit amin.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó LCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 7 và HCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 8.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó kháng thể kháng IL7A chứa chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trong đó LC chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 9 và HC chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 10.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó kháng thể kháng IL17A là ixekizumab.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt là polysorbat 80, dược phẩm về cơ bản không chứa tá dược tạo tính trương ion và về cơ bản không chứa tá dược L-axit amin, và trong đó LCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 7 và HCVR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO. 8.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ELI LILLY AND COMPANY

<120> DƯỢC PHẨM DẠNG NƯỚC KHÔNG CHỨA CHẤT ĐỆM CHỨA KHÁNG THỂ KHÁNG INTERLEUKIN-17A TRỊ LIỆU

<130> X22251_WO

<150> 62/807,006
<151> 2019-02-27

<150> 62/880,846
<151> 2019-08-05

<150> 62/947,198
<151> 2019-12-18

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1

<400> 1

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

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2

<400> 2

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3

<400> 3

Ser Gln Ser Thr His Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1

<400> 4

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

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2

<400> 5

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

Gly

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3

<400> 6

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

<210> 7
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCVR

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

<210> 8
<211> 119

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCVR

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> chuỗi nhẹ

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> chuỗi nặng

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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