



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107496917 B

(45) 授权公告日 2021.06.11

(21) 申请号 201710697372.8

(22) 申请日 2011.02.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107496917 A

(43) 申请公布日 2017.12.22

(30) 优先权数据  
10154771.9 2010.02.26 EP  
61/310480 2010.03.04 US

(62) 分案原申请数据  
201180010908.5 2011.02.28

(73) 专利权人 诺沃—诺迪斯克有限公司  
地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 H.帕沙德 D.K.恩格伦德  
M.T.古斯塔维森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2004197324 A1,2004.10.07

CN 101420972 A,2009.04.29

US 2007116700 A1,2007.05.24

Takeo Abumiya等.An Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) Monoclonal Antibody Recognized the Third Kunitz Domain (K3) of Free-Form TFPI but Not Lipoprotein-Associated Forms in Plasma.《J. Biochem.》.1995,第118卷(第1期),第178-182页.

审查员 吴至芳

权利要求书1页 说明书25页 附图3页

(54) 发明名称

包含稳定抗体的组合物

(57) 摘要

本发明涉及稳定且低黏性(<50 cP)的包含蛋白的组合物,特别是但非唯一地涉及包含稳定抗体的组合物,并涉及所述稳定蛋白在治疗特别是所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

1. 一种稳定的液体组合物,其包含:浓度为50mg / ml至300mg / ml的抗体;盐和缓冲剂,其特征在于所述盐和缓冲剂的总浓度在5至100mM之间,其中所述盐是无机盐和盐酸精氨酸的组合,并且所述缓冲剂是组氨酸,所述组合物的pH为5.0至7.0,其中所述抗体是CN102325795A中描述的抗TFPI单克隆抗体HzTFPI4F36,其轻链和重链的氨基酸序列分别为CN102325795A中的SEQ ID NO:21和24。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述无机盐是氯化钠。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度在5至95mM之间。

4. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度在5至90mM之间。

5. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度在5至85mM之间。

6. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述盐的浓度为50mM或更低。

7. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度为40mM或更低。

8. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度为35mM或更低。

9. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述缓冲剂的浓度为33mM。

10. 根据权利要求1或2所述的组合物,其还包含表面活性剂。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述表面活性剂是聚山梨醇酯80。

12. 根据权利要求1或2所述的组合物,还包含张力调节剂。

13. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述张力调节剂是蔗糖或甘露糖醇。

14. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述张力调节剂在组合物中存在的量为100至200 mM。

15. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述张力调节剂在组合物中存在的量为150mM。

16. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述抗体以50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,150,200,250或300mg / ml的浓度存在。

17. 根据权利要求1或2所述的组合物,其pH为6.0至6.5。

18. 根据权利要求1或2所述的组合物,其pH为6.0或6.5。

19. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-18中任一项所述的组合物,用于治疗凝血病。

20. 根据权利要求1-18中任一项所述的组合物在制备治疗凝血病的药物中的用途。

21. 根据权利要求20的用途,其中所述凝血病为含或不含抑制物的A型血友病。

22. 根据权利要求20的用途,其中所述凝血病为含或不含抑制物的B型血友病。

## 包含稳定抗体的组合物

[0001] 本申请是分案申请,其母案的中国申请号是201180010908.5,国际申请号是PCT/EP2011/052914,申请日是2011年2月28日。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及包含蛋白(特别是但非唯一地包含稳定抗体)的稳定并且低黏性的液体组合物,并且涉及所述组合物在治疗特别是在所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

### 背景技术

[0003] 免疫球蛋白、单克隆抗体(mAb)和人源化抗体已作为药品开发多年。由于导致患者更高的便利的皮下给予的潜力,明显激励了开发mAb的高浓度液体制剂。然而,一致认为mAb的高浓度制剂的开发对mAb的物理稳定性和化学稳定性形成严重的挑战,例如可溶性聚集物和不溶性聚集物的形成增加,其增强了免疫应答的可能性并产生低的生物活性。

[0004] 在液体药物组合物的储藏期间通过多肽的聚集物形成可对所述多肽的生物活性产生不利影响,导致药物组合物疗效的丧失。此外,聚集物的形成可导致其它问题例如当利用输注系统给予包含多肽的药物组合物时管道系统、膜或泵的堵塞。

[0005] 此外,已报道mAb的高浓度制剂导致增加的黏度,从而对可制造性和可注射性产生严重的挑战。

[0006] 控制高浓度mAb的液体制剂的聚集和黏度并非小事。市场上仅少数mAb产品以高浓度的液体制剂( $\geq 100$  mg/ml)存在这一事实显示出复杂性。已发表以下论文,其显示氯化钠可降低黏度并还在一定程度上控制聚集(EP 1981824)。还显示出蔗糖通过优先排除机制稳定mAb抵抗聚集物的形成。然而,鉴别合适的稳定剂仍是本领域的经验科学。

[0007] 众所周知电解质,例如盐和缓冲剂的相对高量用于降低高浓度mAb制剂的黏度(EP 1981824)。WO 01/24814(Chiron Corporation)描述了包含多肽的液体药物组合物,其包含氨基酸碱作为稳定剂。EP 1336410 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)描述了一种可注射药物制剂,其包含生理学上有活性的蛋白和至少一种糖作为安抚剂。EP 1314437 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)描述了一种包含甘氨酸和/或组氨酸缓冲剂的含抗体的制备物。WO 02/30463 (Genentech, Inc)描述了一种浓缩的蛋白制剂,其具有减少的黏度和至少约50 mM的量的盐和/或缓冲剂。EP 1475100 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)描述了一种包含抗体的溶液,所述溶液包含有机酸和表面活性剂作为稳定剂。EP 1475101 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)描述了一种包含抗体的溶液,所述溶液含糖作为稳定剂。WO 2004/001007 (IDEC Pharmaceuticals Corporation)描述了一种浓缩的抗体组合物,其基本上由范围在约2 mM-约48 mM的组氨酸或醋酸盐缓冲液组成。WO 2004/016286 (Abbot Laboratories (Bermuda) Ltd.)描述了具有约4-8的pH的人抗体的制剂。WO 2005/123131 (Medimmune Vaccines, Inc)描述了一种用于喷雾干燥抗体或疫苗的制剂。WO 2007/003936 (Insense Limited)描述了一种稳定的含水系统,其包含蛋白和一种或多种稳定剂,该稳定剂具有可离子化基团。WO 2007/092772 (Medimmune, Inc.)描

述了一种液体蛋白制剂,其包含Fc变体蛋白和1 mM-100 mM的缓冲剂。US 2004/0022792 (Immunex Corporation)描述了一种在约2.8-约4.0的pH下稳定蛋白的方法。US 2003/0180287 (Immunex Corporation)描述了一种含水的药物组合物,其适合多肽的长期储藏。WO 2008/071394 (F. Hoffmann-La Roche AG)描述了一种包含抗体的稳定的药物胃肠外制剂。WO 2009/120684和WO 2008/121615 (MedImmune Inc)两者描述了抗体或其片段的高浓度液体制剂,所述抗体或其片段特异地结合人干扰素 $\alpha$ 多肽。WO 2009/070642 (MedImmune Inc)描述了双特异性抗体或其片段的稳定的冻干制剂。EP 1 977 763 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)描述了包含抗体的稳定组合物,所述稳定组合物包含一种或多种氨基酸。US 2004/0197324 (Genentech, Inc)描述了具有减少的黏度的高度浓缩的抗体和蛋白制剂。WO 2008/132439 (斯特拉斯克莱德大学)描述了声称防止或减少聚集的沉淀稳定组合物。US 2007/0020255 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)描述了一种稳定溶液中的抗体的方法,其包括将甘氨酸和柠檬酸加入溶液中。US 2007/0184050 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha)描述了一种稳定的液体制剂,其在谷氨酸盐缓冲液和/或柠檬酸盐缓冲液中包含抗体。US2009/0280129 (Genentech)描述了高浓度的抗体和蛋白制剂。

[0008] 因此有对具有低且适宜的黏度的稳定的高度浓缩的药物抗体组合物的巨大需要,所述组合物适用于皮下给予,例如在即用型设备中皮下给予。此外,从患者的角度来看,具有室温稳定的产品是高度所需的。当下,不存在有可能在整个药品的保质期内在室温下储藏的市售mAb制剂。典型地,发生蛋白降解增加,形成不可接受地高水平的聚集物和蛋白相关的杂质,其可引起免疫原性反应。

[0009] 许多市售的mAb产品在其制剂中包含表面活性剂。典型地,加入表面活性剂以便减少可诱导蛋白聚集和颗粒形成的界面应力,所述蛋白聚集和颗粒形成导致不可接受的产品质量。界面应力的实例可为蛋白与以下物质的接触:i) 空气ii) 容器封闭材料,例如橡胶塞、活塞、玻璃、预装填注射器iii) 生产有关材料,例如钢罐、管道系统和泵iv) 冰冻/解冻期间的冰等。然而,表面活性剂例如聚山梨酯通常包含过氧化物的残留物,其可氧化蛋白分子,导致受损的产品质量。此外,从生产的角度来看,加入聚山梨酯在生产中需要额外的步骤,因为当制剂包含所述聚山梨酯时进行超滤/渗滤有挑战性。氧化产物的形成是一个具有挑战性的问题,因此需要谨慎处理聚山梨酯以控制氧化产物的形成。因此,从稳定性和生产角度两方面来看,设计无表面活性剂的制剂是所需的。

## 发明内容

[0010] 依据本发明的第一个方面,本发明提供了一种稳定的液体组合物,其包含蛋白、盐和/或缓冲剂,其特征在于所述盐和/或缓冲剂的总浓度低于100 mM。

[0011] 依据本发明的另一个方面,提供一种稳定的液体组合物,其包含蛋白、盐和/或缓冲剂,其中所述盐和/或缓冲剂的总浓度低于60 mM。

[0012] 依据本发明的另一个方面,提供一种稳定的液体蛋白组合物,其在室温下稳定。

[0013] 依据本发明的另一个方面,提供一种稳定的液体组合物,其中蛋白的浓度为100 mg/ml-300 mg/ml。

[0014] 依据本发明的另一个方面,提供一种稳定的液体蛋白组合物,其中氨基酸L-精氨酸用作稳定剂。

[0015] 依据本发明的另一个方面,提供用于治疗的本发明定义的稳定的蛋白组合物。

[0016] 依据本发明的另一个方面,本发明提供了未添加表面活性剂的蛋白组合物,其稳定且可用于生产。

[0017] 发明详述

[0018] 依据本发明的第一个方面,本发明提供了一种稳定的液体组合物,其包含蛋白、盐和/或缓冲剂,其特征在于所述盐和缓冲剂的总浓度低于100 mM。

[0019] 出人意料地,发现具有少量盐和缓冲剂的蛋白的稳定组合物具有低和适宜的黏度,例如在25°C下< 50 cP的黏度。药物制剂的低黏度特别为皮下注射所需,但低黏度也为其它的液体制剂所需,其中例如其改善制剂的处理。

[0020] 术语“稳定组合物”是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。

[0021] 本文所用术语蛋白组合物的“物理稳定性”是指蛋白因暴露于热-机械应力和/或与去稳定的界面和表面(例如疏水表面和界面)相互作用所致,形成蛋白的无生物活性的和/或不溶性聚集物的倾向。含水的蛋白组合物的物理稳定性在使装在合适容器(如药筒或小瓶)内的组合物暴露后通过目视检查和/或浊度测定来评估。由于瑞利散射(Raleigh scattering),表现出乳白色是单克隆抗体的高度浓缩制剂的固有性质。因此,当组合物在日光下显示出可见混浊时,其不可归类为与蛋白聚集有关的物理不稳定。然而,当在日光下有可见的沉淀物或相分离时,将制剂归类为物理不稳定。

[0022] 本文所用术语蛋白组合物的“化学稳定性”是指蛋白结构的化学共价变化,其导致形成与天然的蛋白结构相比具有潜在较低的生物效能和/或潜在增强的免疫原性的化学降解产物。各种化学降解产物可视天然蛋白的类型和性质以及该蛋白所暴露的环境而形成。化学降解的消除几乎不可能完全避免,在蛋白组合物的储藏和使用期间常常见到化学降解产物的量增加,这为本领域技术人员熟知。大部分蛋白易于脱酰胺,即其中谷氨酰胺酰胺基或天冬酰胺酰胺基中的侧链酰胺基被水解形成游离羧酸的过程。其它的降解途径涉及高分子量转化产物的形成,其中两个以上蛋白分子彼此通过转酰胺基作用和/或二硫化物相互作用共价结合,导致共价结合的二聚体、寡聚体和多聚体降解产物形成(*Stability of Protein Pharmaceuticals*, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992)。可提及氧化作用(例如甲硫氨酸残基的氧化作用)作为化学降解的另一变体。蛋白组合物的化学稳定性可通过以下来评估:测量经暴露于不同环境条件(降解产物的形成往往可通过例如增加温度而加速)后不同时间点的化学降解产物的量。各单独降解产物的量通常通过使用各种色谱技术(例如SEC-HPLC 和/或RP-HPLC)根据分子大小和/或电荷分离降解产物来确定。

[0023] 具体而言SEC-HPLC用于蛋白聚集物的定量。例如样品可利用TSK G3000 SWXL柱、等度洗脱和随后214 nm处的UV检测来分析。该方法用于确定单体IgG含量和由通过凝胶树脂依照大小分离的二聚体物类或更大的物类组成的% HMWP。相对于通过所述方法检测的总蛋白含量,来确定单体含量和% HMWP。

[0024] 因此,如上所略述,稳定组合物是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。制剂的令人满意的稳定性可为制剂中少于10%并且优选少于5%的蛋白为聚集物(HMWP)。一般而言,组合物在使用和储藏期间(遵循

推荐的使用和储藏条件) 必须稳定直至达到到期日。

[0025] 本文所用黏度被用作绝对黏度, 也被称作动态黏度。测量在25°C下用Peltier元件组通过锥和板技术来完成, 将良好限定的剪应力梯度施用于样品并测量所得的剪切速率。黏度是剪应力与剪切速率的比。绝对黏度以25°C下的厘泊(cP) 单位表示。

[0026] 本文所用术语“室温”, 意指室内和不需要某种冷却作用的地方的温度。室温为15-30°C, 例如 20-30°C, 例如 20°C、25°C或30°C。

[0027] 本文所用术语“蛋白”、“多肽”和“肽”意指由通过肽键连接的至少五个组成性氨基酸组成的化合物。所述组成性氨基酸可来自自由遗传密码编码的氨基酸组, 其可为并非由遗传密码编码的天然氨基酸以及合成氨基酸。并非由遗传密码编码的天然氨基酸例如如羟脯氨酸、 $\gamma$ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、磷酸丝氨酸、D-丙氨酸和D-谷氨酰胺。合成氨基酸包括通过化学合成生产的氨基酸, 即由遗传密码编码的氨基酸的D-异构体, 例如D-丙氨酸和D-亮氨酸、Aib ( $\alpha$ -氨基异丁酸)、Abu ( $\alpha$ -氨基丁酸)、Tle (叔丁基甘氨酸)、 $\beta$ -丙氨酸、3-氨基苯甲酸和邻氨基苯甲酸。

[0028] 在一个实施方案中, 盐和缓冲剂的总浓度为95 mM或更低, 例如90、85、80、75、70、65或60 mM中的任一种或更低。在一个实施方案中, 盐和缓冲剂的总浓度低于60 mM, 例如50 mM或更低, 例如45、40、35、33、30、25、20 mM或更低。

[0029] 在一些实施方案中, 盐在相关pH可具有缓冲能力, 并且在一些实施方案中, 缓冲剂可为盐。关键特征在于盐和缓冲剂的总浓度不超过规定值。

[0030] 在一个实施方案中, 盐为无机盐、或有机盐或这些的一种或多种的组合。在一个实施方案中, 盐选自: 氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌、醋酸钠、氨基酸或其组合。

[0031] 在一个实施方案中, 盐为氯化钠或氯化镁, 任选与其它盐组合。在一个实施方案中, 盐为盐酸精氨酸。在一个实施方案中, 盐为无机盐和盐酸精氨酸的组合。

[0032] 在一个实施方案中, 盐为氨基酸。在一个实施方案中, 使用氨基酸的L-立体异构体。在一个实施方案中, 盐选自精氨酸、甘氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、或谷氨酸或其组合。在一个实施方案中, 所述氨基酸为精氨酸或甘氨酸。在另一个实施方案中, 所述氨基酸为精氨酸, 例如L-精氨酸。所述氨基酸可以其盐的形式或以其游离形式(无论哪种合适) 加入组合物中。

[0033] 在一个实施方案中, 存在0-100 mM浓度的盐(或盐的组合)。在一个实施方案中, 盐的总浓度为100 mM或更低, 例如50 mM、40 mM、35 mM、33 mM、30 mM、25 mM或更低。

[0034] 出人意料地发现氨基酸L-精氨酸作为稳定剂起作用, 并且L-精氨酸的存在对蛋白(例如抗体) 的高浓度液体制剂中的HMWP聚集物的形成具有统计学显著的稳定作用。因此, 本发明还提供了一种包含抗体和浓度在5 mM和例如100 mM或更低(例如50 mM、40 mM、35 mM、33 mM、30 mM、25 mM或更低) 之间的精氨酸的稳定的液体组合物。

[0035] 在一个实施方案中, 缓冲剂为合适的药学上可接受的缓冲剂, 其包括药学上可接受的碱和药学上可接受的酸两者。在一个实施方案中, 缓冲剂具有4-8的pKa。

[0036] 药学上可接受的碱和药学上可接受的酸的实例可包括无机的无毒酸/碱和有机的无毒酸/碱, 例如其为本领域熟知。实例为醋酸钠(disodium acetate)、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢

二钠、磷酸钠和三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。这些特定的缓冲剂中的每一种构成本发明的备选的实施方案。在一个实施方案中,所述药学上可接受的缓冲剂包含组氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。

[0037] 在一个实施方案中,缓冲剂具有距组合物的靶pH  $\pm 1$ 个pH单位的pKa值。

[0038] 在一个实施方案中,将组合物缓冲至5-7的pH,例如5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9或7.0的pH或其间的任何范围限定的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至5.0、5.5、6.0、6.5或7.0的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至6.0-6.5的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至6.0或6.5的pH。

[0039] 在一个实施方案中,组合物另外包含表面活性剂。在本发明的一个实施方案中,所述表面活性剂选自:去垢剂、乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化(polyglycolyzed)甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(例如泊洛沙姆(poloxamer)例如Pluronic®F68、泊洛沙姆188和407、Triton X-100)、聚氧乙烯化山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯和聚乙烯衍生物例如烷基化和烷氧基化衍生物(聚山梨酯,例如聚山梨酯20,聚山梨酯40,聚山梨酯80和Brij-35)、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、二酸甘油酯或其聚氧乙烯衍生物、醇类、甘油、凝集素类和磷脂类(例如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、双磷脂酰甘油和鞘磷脂)、磷脂衍生物(例如二棕榈酰磷脂酸)和溶血磷脂衍生物(例如棕榈酰溶血磷脂酰-L-丝氨酸和乙醇胺、胆碱、丝氨酸或苏氨酸的1-酰基-sn-甘油-3-磷酸酯)及溶血磷脂酰胆碱和磷脂酰胆碱的烷基、烷氧基(烷基酯)、烷氧基(烷基醚)衍生物,例如溶血磷脂胆碱的月桂酰和肉豆蔻酰衍生物、二棕榈酰磷脂酰胆碱以及极性头基团(即胆碱类、乙醇胺类、磷脂酸、丝氨酸类、苏氨酸类、甘油、肌醇)的修饰物,和带正电的DODAC、DOTMA、DCP、BISHOP、溶血磷脂酰丝氨酸和溶血磷脂酰苏氨酸以及甘油磷酸脂类(例如脑磷脂)、甘油糖脂类(例如吡喃型半乳糖苷(galactopyransoide))、鞘糖脂类(例如神经酰胺、神经节苷脂)、十二烷基磷酸胆碱、鸡蛋溶血卵磷脂、梭链孢酸衍生物(例如牛磺二氢梭链孢酸钠等)、长链脂肪酸及其C6-C12盐(例如油酸和辛酸)、酰基肉毒碱类及衍生物、赖氨酸、精氨酸或组氨酸的N<sup>d</sup>-酰化衍生物、或者赖氨酸或精氨酸的侧链酰化衍生物、包括赖氨酸、精氨酸或组氨酸与中性或酸性氨基酸的任何组合的二肽的N<sup>d</sup>-酰化衍生物、包括一个中性氨基酸与两个带电氨基酸的任何组合的三肽的N<sup>d</sup>-酰化衍生物、DSS(多库酯钠,CAS登记号[577-11-7])、多库酯钙,CAS登记号[128-49-4])、多库酯钾,CAS登记号[7491-09-0])、SDS(十二烷基硫酸钠或月桂基硫酸钠)、辛酸钠、胆酸或其衍生物、胆汁酸及其盐、甘氨酸或牛磺酸缀合物、熊脱氧胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、N-十六烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐、阴离子(烷基-芳基-磺酸盐类)一价表面活性剂、两性离子表面活性剂(例如N-烷基-N,N-二甲基铵基-1-丙磺酸盐、3-氯酰氨基-1-丙基二甲基铵基-1-丙磺酸盐、阳离子表面活性剂(季铵碱)(例如溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓)、非离子型表面活性剂(例如十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷)、poloxamine(例如Tetronic's),其为衍生自依次将环氧丙烷和环氧乙烷加成至乙二胺的四官能嵌段共聚物,或者所述表面活性剂选自咪唑啉衍生物或其混合物。这些特定表面活性剂的每一种构成本发明的备选的实施方案。在一个实施方案中,表面活性剂为聚山梨酯80(即Tween™ 80)。

[0040] 表面活性剂在药物组合物中的应用为技术人员所熟知。为了方便,作出对 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2000的引用。

[0041] 在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为0.01%以下。在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为0.0075%以下,即0.001%-0.005%,例如0.001%。

[0042] 在一个实施方案中,不存在表面活性剂。出人意料地,发现含少量盐、少量缓冲剂或少量盐和缓冲剂且未添加任何表面活性剂的蛋白组合物可为稳定的。

[0043] 在一个实施方案中,组合物另外包含张度改性剂。合适的张度改性剂的实例包括:盐(例如氯化钠)、多元醇(例如丙二醇、甘油、木糖醇、甘露醇或D-山梨醇)、单糖(葡萄糖或麦芽糖)、二糖(例如蔗糖)、氨基酸(L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)、聚乙二醇(例如PEG 400)或其混合物。在一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖、甘露醇或丙二醇。在另一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖。在一些实施方案中,组合物(如上所述)中的缓冲剂和/或盐也作为张度改性剂起作用或者所述张度改性剂作为缓冲剂和/或盐起作用(因此在此类情况下同样地计算张度改性剂的浓度)。

[0044] 在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为50-250 mM,例如100-200 mM,例如100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200中任一个或它们之间的任何范围。在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为150 mM。

[0045] 在一个实施方案中,组合物是等渗的。

[0046] 在一个实施方案中,蛋白为免疫球蛋白。在一个实施方案中,蛋白为抗体。在一个实施方案中,蛋白为单克隆抗体(mAb)。在一个实施方案中,蛋白为IgG4抗体。

[0047] 术语“抗体”涵盖了单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、双特异性抗体、双链抗体、单链分子以及抗体片段(例如Fab、F(ab')<sub>2</sub>和Fv)。

[0048] 本文所用术语“单克隆抗体”是指从基本均一的抗体的群体中获得的抗体,即除非可微量存在的可能天然存在的突变之外,构成该群体的个体抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异的,针对单一抗原位点。此外,与常规(多克隆)抗体制备物(其通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体)大不相同,各单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除其特异性外,单克隆抗体的优势在于它们通过杂交瘤培养合成,不被其它免疫球蛋白污染。修饰词“单克隆”表示获自抗体的基本均一的群体的抗体的特征,并且不应理解为需要通过任何特别的方法生产抗体。例如,待用于本发明的单克隆抗体可通过Kohler等Nature, 256: 495 (1975)首先描述的杂交瘤方法制备,或可通过重组DNA法(参见例如美国专利第4,816,567号)制备。所述“单克隆抗体”还可使用例如Clackson等, Nature, 352: 624-628 (1991)和Marks等, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)中所述的技术从噬菌体抗体文库中分离。

[0049] 只要本文的单克隆抗体展现出所需的生物活性,其可延伸至包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白)以及此类抗体的片段,所述“嵌合”抗体中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体的相应序列相同或同源,而所述链的其余部分与来源于另一物种或属于另一种抗体类别或亚类的抗体的相应序列相同或同源(美国专利第4,816,567号;Morrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984))。

[0050] 可配制至本发明的稳定组合物中的合适抗体的实例包括:3F8、阿巴伏单抗

(Abagovomab)、阿昔单抗(Abciximab)、ACZ885 (卡那单抗(canakinumab))、阿达木单抗(Adalimumab)、阿德木单抗(Adecatumumab)、阿非莫单抗(Afelimomab)、阿托珠单抗(Afutuzumab)、培化阿珠单抗(Alacizumab pegol)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、喷替酸阿妥莫单抗(Altumomab pentetate)、麻安莫单抗(Anatumomab mafenatox)、安芦珠单抗(Anrukinzumab) (IMA-638)、阿泊珠单抗(Apolizumab)、阿西莫单抗(Arcitumomab)、阿塞珠单抗(Aselizumab)、Atlizumab (托珠单抗(tocilizumab))、阿托木单抗(Atorolimimumab)、巴匹珠单抗(Bapineuzumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、巴士昔单抗(Bavituximab)、贝妥莫单抗(Bectumomab)、贝利木单抗(Belimumab)、柏替莫单抗(Bertilimumab)、贝索单抗(Besilesomab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、比西单抗(Bicirumab)、比伐单抗-DM1(Bivatuzumab mertansine)、兰妥莫单抗(Blinatumomab)、Brentuximab vedotin、Briakinumab、卡那单抗(Canakinumab)、美坎珠单抗(Cantuzumab mertansine)、卡罗单抗喷地肽(Capromab pendetide)、卡妥索单抗(Catumaxomab)、西利珠单抗(Cedelizumab)、培舍珠单抗(Certolizumab pegol)、西妥昔单抗(Cetuximab)、泊西他珠单抗(Citatumomab bogatox)、西妥木单抗(Cixutumumab)、克立昔单抗(Clenoliximab)、Clivatuzumab tetraxetan、CNTO 148 (戈利木单抗(golimumab))、CNTO 1275 (优特克单抗(ustekinumab))、可那木单抗(Conatumumab)、达西珠单抗(Dacetuzumab)、达克珠单抗(Daclizumab)、地舒单抗(Denosumab)、地莫单抗(Detumomab)、阿托度单抗(Dorlimomab aritox)、Dorlixizumab、依美昔单抗(Ecromeximab)、依库珠单抗(Eculizumab)、埃巴单抗(Edobacomab)、依决洛单抗(Edrecolomab)、依法珠单抗(Efalizumab)、依夫单抗(Efungumab)、艾西莫单抗(Elsilimomab)、培戈赖莫单抗(Enlimomab pegol)、西依匹莫单抗(Epitumomab cituxetan)、依帕珠单抗(Epratuzumab)、厄利珠单抗(Erlizumab)、厄马索单抗(Ertumaxomab)、埃达珠单抗(Etaracizumab)、艾韦单抗(Exbivirumab)、法索单抗(Fanolesomab)、法拉莫单抗(Faralimomab)、非维珠单抗(Felvizumab)、非扎奴单抗(Fezakinumab)、芬妥木单抗(Figitumumab)、芳妥珠单抗(Fontolizumab)、福拉韦单抗(Foravirumab)、夫苏木单抗(Fresolimimumab)、加利昔单抗(Galiximab)、Gantenerumab、加维莫单抗(Gavilimomab)、吉妥珠单抗奥佐米星(Gemtuzumab ozogamicin)、戈利木单抗(Golimumab)、戈利昔单抗(Gomiliximab)、Ibalizumab、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊戈伏单抗(Igovomab)、英西单抗(Imciromab)、英利昔单抗(Infliximab)、英妥木单抗(Intetumumab)、伊诺莫单抗(Inolimomab)、伊珠单抗奥佐米星(Inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗(Ipilimumab)、伊妥木单抗(Iratumumab)、凯利昔单抗(Keliximab)、拉贝珠单抗(Labetuzumab)、来金珠单抗(Lebrikizumab)、来马索单抗(Lemalesomab)、乐地单抗(Lerdelimumab)、来沙木单抗(Lexatumumab)、利韦单抗(Libivirumab)、林妥珠单抗(Lintuzumab)、鲁卡木单抗(Lucatumumab)、鲁昔单抗(Lumiliximab)、马帕木单抗 (Mapatumumab)、马司莫单抗(Maslimomab)、马妥珠单抗(Matuzumab)、美泊利单抗(Mepolizumab)、美替木单抗(Metelimimumab)、米拉珠单抗(Milatuzumab)、明瑞莫单抗(Minretumomab)、米妥莫单抗(Mitumomab)、莫罗木单抗(Morolimimumab)、莫他珠单抗(Motavizumab)、莫罗单抗-CD3 (Muromonab-CD3)、MY0-029 (司他莫单抗(stamulumab))、他那可单抗(Nacolomab tafenatox)、他那莫单抗(Naptumomab estafenatox)、那他珠单抗(Natalizumab)、奈巴库单抗(Nebacumab)、奈昔木单抗

(Necitumumab)、奈瑞莫单抗(Nerelimomab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab)、疏诺莫单抗(Nofetumomab merpentan)、奥瑞珠单抗(Ocrelizumab)、奥度莫单抗(Odulimomab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、奥马珠单抗(Omalizumab)、莫奥珠单抗(Oportuzumab monatox)、奥戈伏单抗(Oregovomab)、奥昔珠单抗(Otelixizumab)、帕昔单抗(Pagibaximab)、帕利珠单抗(Palivizumab)、帕木单抗(Panitumumab)、帕诺库单抗(Panobacumab)、帕考珠单抗(Pascalizumab)、帕尼单抗(Pemtumomab)、培妥珠单抗(Pertuzumab)、培克珠单抗(Pexelizumab)、平妥莫单抗(Pintumomab)、普立昔单抗(Priliximab)、普立木单抗(Pritumumab)、PRO 140、雷韦单抗(Rafivirumab)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、雷昔库单抗(Raxibacumab)、瑞加韦单抗(Regavirumab)、瑞利珠单抗(Reslizumab)、利妥木单抗(Rilotumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、罗妥木单抗(Robatumumab)、罗利珠单抗(Rontalizumab)、罗维珠单抗(Rovelizumab)、鲁利珠单抗(Ruplizumab)、沙妥莫单抗(Satumomab)、司韦单抗(Sevirumab)、西罗珠单抗(Sibrotuzumab)、西法木单抗(Sifalimumab)、Siltuximab、西利珠单抗(Siplizumab)、苏兰珠单抗(Solanezumab)、单抗(Sonepcizumab)、松妥珠单抗(Sontuzumab)、司他芦单抗(Stamulumab)、硫索单抗(Sulesomab)、他珠单抗(Tacatumab tetraxetan)、他度珠单抗(Tadocizumab)、他利珠单抗(Talizumab)、他尼珠单抗(Tanezumab)、帕他莫单抗(Taplutumomab paptox)、替非珠单抗(Tefibazumab)、阿替莫单抗(Telimomab aritox)、替妥莫单抗(Tenatumomab)、替奈昔单抗(Teneliximab)、替利珠单抗(Teplizumab)、TGN1412、替西木单抗(Ticilimumab)、(曲美木单抗(tremelimumab))、替加珠单抗(Tigatumab)、TNX-355 (伊巴珠单抗(ibalizumab))、TNX-650、TNX-901 (他利珠单抗(talizumab))、托珠单抗(Tocilizumab)(atlizumab)、托利珠单抗(Toralizumab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、曲美木单抗(Tremelimumab)、西莫白介素单抗(Tucotuzumab celmoleukin)、妥韦单抗(Tuvirumab)、乌珠单抗(Urtoxazumab)、优特克单抗(Ustekinumab)、伐利昔单抗(Vapaliximab)、维多珠单抗(Vedolizumab)、维妥珠单抗(Veltuzumab)、维帕莫单抗(Vepalimomab)、维西珠单抗(Visilizumab)、伏洛昔单抗(Volociximab)、伏妥昔单抗(Votumumab)、扎芦木单抗(Zalutumumab)、扎木单抗(Zanolimumab)、齐拉木单抗(Ziralimumab)、阿佐莫单抗(Zolimomab aritox)等。

[0051] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗IL20抗体。在一个实施方案中,抗体为W02010/000721中所述的抗IL20抗体。在一个实施方案中,抗IL20单克隆抗体为W02010/000721中所述的15D2或5B7。

[0052] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗TFPI单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为PCT2009EP067598中所述的抗TFPI抗体。在一个实施方案中,抗TFPI单克隆抗体为PCT2009EP067598中所述的HzTFPI4F36。

[0053] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗C5aR单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为W02009/103113中所述的抗C5aR抗体。在一个实施方案中,抗C5aR单克隆抗体为W02009/103113中所述的7F3。

[0054] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗NKG2D单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为W02009/077483中所述的抗NKG2D抗体。在一个实施方案中,抗NKG2D单克隆抗体为W02009/077483中所述的MS。

[0055] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗NKG2A单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为W02008/009545中所述的抗NKG2A抗体。在一个实施方案中,抗NKG2A单克隆抗体为W02008/009545中所述的humZ270。

[0056] 应理解的是,本发明当蛋白以高浓度存在于组合物内时具有特别的应用。因此,在一个实施方案中,存在50 mg/ml或更高浓度的蛋白,例如55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300 mg/ml或更高。在一个实施方案中,组合物内存在的蛋白的量为50 mg/ml-300 mg/ml,例如50 mg/ml-250 mg/ml、例如50 mg/ml-200 mg/ml、例如50 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在75 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白,例如75 mg/ml-250 mg/ml、例如75 mg/ml-200 mg/ml、例如75 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在100 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白,例如100 mg/ml-250 mg/ml、例如100 mg/ml-200 mg/ml、例如100 mg/ml-150 mg/ml。

[0057] 在一个实施方案中,本发明的稳定组合物当在25°C测量时具有50 cP或更少的黏度。例如少于45、40、35、30、25、20、15、10、5或1 cP中的任一种。具体而言,本发明的稳定组合物当在25°C测量时具有5 cP或更少的黏度。

[0058] 使用包含例如100 mg/ml 蛋白和低于100 mM的盐和缓冲剂浓度的总和的高度浓缩的制剂,提供相对低黏性的制剂(对于抗IL20抗体在25°C下为5 cP),其在2-8°C的储藏温度稳定。在一个实施方案中,所述制剂在较高温度例如室温下也稳定。与市售的即用型产品(例如Humira®,其施用27G针和50 mg/ml的抗体浓度)相比,所述制剂适用于具有小针尺寸的即用型设备,这赋予提高的患者便利性。

[0059] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:

[0060] (a)  $\geq 50$  mg/ml抗体;

[0061] (b) 30 mM或更低的无机盐,例如氯化钠或氯化镁;

[0062] (c) 0-25 mM氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸;

[0063] (d) 50 mM或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂;

[0064] (e) 0.001-0.005 %的非离子型表面活性剂;

[0065] (f) 100-200 mM张度改性剂,例如蔗糖、丙二醇、甘油、甘露醇或D-山梨醇;

[0066] 将其缓冲至5-7的pH。

[0067] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:

[0068] (a) 100 mg/ml抗体;

[0069] (b) 25 mM氯化钠;

[0070] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;

[0071] (d) 25 mM精氨酸;

[0072] (e) 0.001%聚山梨酯80;

[0073] (f) 150 mM蔗糖;

[0074] 将其缓冲至5-7的pH。

[0075] 在一个实施方案中,稳定的蛋白组合物包含:

[0076] (a) 100 mg/ml抗体;

[0077] (b) 25 mM氯化钠;

[0078] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;

[0079] (d) 25 mM精氨酸；  
[0080] (e) 0.001%聚山梨酯80；  
[0081] (f) 150 mM甘露醇；  
[0082] 将其缓冲至5-7的pH。  
[0083] 在一个实施方案中，稳定的蛋白组合物包含：

[0084] (a) 100 mg/ml抗体；  
[0085] (b) 25 mM氯化钠；  
[0086] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂；  
[0087] (d) 25 mM精氨酸；  
[0088] (e) 0.001%聚山梨酯80；  
[0089] (f) 150 mM蔗糖；  
[0090] 将其缓冲至6.0-6.5的pH。

[0091] 在一个实施方案中，稳定的蛋白组合物包含：

[0092] (a) 100 mg/ml抗体；  
[0093] (b) 25 mM氯化钠；  
[0094] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂；  
[0095] (d) 25 mM精氨酸；  
[0096] (e) 150 mM蔗糖；  
[0097] 将其缓冲至5-7的pH。

[0098] 本发明的组合物在室温(此处在25°C测量)达12个月和在5°C长至24个月针对HMWP的形成具有出人意料地被证实的稳定性，其中没有% HMWP的可检测的增加。此外，本发明的若干组合物典型地显示在40°C下3个月内仅形成2-7%的HMWP，提示尽管具有低总浓度的盐和缓冲剂但引人关注的热稳定剂。

[0099] 对药物组合物领域的技术人员显而易见的是，上文所述的稳定的蛋白组合物可依照标准程序(Luo R等. High-concentration UF/DF of a monoclonal antibody (单克隆抗体的高浓度UF/DF)。Strategy for optimization and scale-up (优化和放大的策略)，Bioprocess Int. 4, 44-48 (2006))制备。例如，稳定的蛋白组合物通常可如下制备：通过首先使用切向流过滤(TFF)，以50 mg/ml或更大的浓度渗滤蛋白。随后，除添加表面活性剂(当适用时)之外配制的产物超滤至100 mg/ml或更高浓度，之后可加入表面活性剂。

[0100] 可能的是，本发明的药物组合物可存在其它成分。此类另外的成分可包括助溶剂、湿润剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂、螯合剂、金属离子、油质溶媒、蛋白(例如人血清白蛋白、明胶或蛋白)和两性离子。显然此类另外的成分不应对本发明的药物制剂的总体稳定性有不利影响。

[0101] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物对于超过6周的使用和超过3年的储存为稳定的。

[0102] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物对于超过4周的使用和超过3年的储存为稳定的。

[0103] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物对于超过4周的使用和超过2年的储存为稳定的。

[0104] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过2周的使用和超过2年的储存为稳定的。

[0105] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过1周的使用和超过6个月的储存为稳定的。

[0106] 依照本发明的第二个方面,提供用于治疗的本文限定的稳定的蛋白组合物。

[0107] 本文所用术语“疗法”和“治疗”意指以对抗诸如疾病或病症等的病况为目的处理和护理患者。所述术语旨在包括对于患者正在遭受的既定病况的全方位的治疗,例如给予活性化合物,以缓解症状或并发症、以推迟疾病、病症或病况的进展、以缓解或减轻症状和并发症、和/或以治愈或消除疾病、病症或病况以及以预防病况,其中预防应理解为出于对抗疾病、病况或病症的目的处理和护理患者并且包括给予活性化合物以预防症状或并发症的发病。待治疗的患者优选为哺乳动物、特别为人,但其还可包括动物,例如狗、猫、牛、绵羊和猪。

[0108] 例如,本发明的抗IL20抗体的组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如W02010/000721中所述的其它炎性疾病。

[0109] 因此依照另一个方面,本发明提供了一种治疗此类炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗IL20抗体的组合物。

[0110] 本发明还提供了用于治疗此类炎性疾病的本发明的抗IL20抗体的组合物。

[0111] 本发明还提供了本发明的抗IL20抗体的组合物在制备用于治疗此类炎性疾病的药物中的用途。

[0112] 本发明还提供了用于治疗此类炎性疾病的包含本发明的抗IL20抗体的组合物的药物组合物。

[0113] 例如,本发明的抗TFPI抗体的组合物可用于治疗凝血病(出血病症),例如含或不含抑制物的A型血友病,和含或不含抑制物的B型血友病或如PCT2009EP067598中所述的其它凝血病。

[0114] 因此依照另一个方面,本发明提供了一种治疗凝血病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗TFPI抗体的组合物。

[0115] 本发明还提供了用于治疗凝血病的本发明的抗TFPI抗体的组合物。

[0116] 本发明还提供了本发明的抗TFPI抗体的组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。

[0117] 本发明还提供了用于治疗凝血病的包含本发明抗IL20抗体组合物的药物组合物。

[0118] 例如,本发明的抗C5aR抗体的组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如W02009/103113中所述的其它炎性疾病。

[0119] 因此依照另一个方面,本发明提供了一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗C5aR抗体的组合物。

[0120] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的本发明的抗C5aR抗体的组合物。

[0121] 本发明还提供了本发明的抗C5aR抗体的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

[0122] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的包含本发明抗C5aR抗体组合物的药物组合物。

[0123] 例如,本发明的抗NKG2D抗体的组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如W02009/077483中所述的其它炎性疾病。

[0124] 因此依照另一个方面,本发明提供了一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗NKG2D抗体的组合物。

[0125] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的本发明的抗NKG2D抗体的组合物。

[0126] 本发明还提供了本发明的抗NKG2D抗体的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

[0127] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的包含本发明抗NKG2D抗体组合物的药物组合物。

[0128] 例如,本发明的抗NKG2A抗体的组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性(也被称作自身免疫性)疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如W02008/009545中所述的其它炎性疾病。

[0129] 因此依照另一个方面,本发明提供了一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗NKG2A抗体的组合物。

[0130] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的本发明的抗NKG2A抗体的组合物。

[0131] 本发明还提供了本发明的抗NKG2A抗体的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。

[0132] 本发明还提供了用于治疗炎性疾病的包含本发明抗NKG2A抗体组合物的药物组合物。

[0133] 应理解的是,治疗方案和预防(预防性的)方案表示本发明的单独方面。

[0134] 本发明的药物制剂通常适合胃肠外给予。胃肠外给予可借由注射器,任选笔型注射器通过皮下注射、肌肉注射、腹膜内注射或静脉内注射来进行。或者,胃肠外给予可借由输注泵进行。

[0135] 参考以下的非限制性实施例进一步描述本发明。

## 附图说明

[0136] 图1显示了主要因素和2-因素相互作用对制剂在40°C下储藏3个月后%HMWP的形成的作用的统计学分析。

[0137] 图2显示了组氨酸和精氨酸对在制剂在40°C下储藏3个月后%HMWP的形成的作用的统计学分析。

[0138] 图3显示了组氨酸、氯化钠(NaCl)和精氨酸对制剂黏度的作用的统计学分析。

## 具体实施方式

[0139] 实施例1

[0140] 制备了18种制剂(见下表1)。制剂制备自包含约150 mg/ml mAb 1和10 mM组氨酸缓冲剂, pH 6.5的储液。该储液通过常规的UF/DF/UF制备。制备并用Biomek<sup>®</sup> 2000,

Beckman Coulter机器人系统以正确的比例混合赋形剂的储液。将最终的制剂装在3 ml Penfill<sup>®</sup>药筒,1型玻璃中。将药筒中的活塞调节至容纳0.6 ml,其也是填充体积。将制剂在40°C下储藏三个月,然后进行化学、药物化学和生物物理分析。蛋白聚集物(%HMWP)形成的增加可利用SAS JMP 8.0软件建模。数据显示精氨酸对稳定性具有积极作用,其显著减少蛋白聚集物的形成。类似地,组氨酸和氯化钠的组合作用也减少了蛋白聚集物的形成。蔗糖和聚山梨酯80 (PS 80)微弱增加了蛋白聚集物的形成。

[0141] 表1 制剂的组成

mAb 1 (mg/ml)	组氨酸 (mM)	NaCl (mM)	PS 80 (mg/ml)	蔗糖 (mM)	精氨酸 (mM)	pH	% $\Delta$ HMW P
100	33	25	0.01	0	25	6.5	1.4
100	66	25	0.01	0	0	6.5	2.1
100	33	100	0.01	0	0	6.5	2.0
100	66	100	0.01	0	25	6.5	1.7
100	33	25	0.05	0	0	6.5	2.3
100	66	25	0.05	0	25	6.5	1.8
100	33	100	0.05	0	25	6.5	1.8
100	66	100	0.05	0	0	6.5	1.8
100	33	25	0.01	30	0	6.5	2.6
100	66	25	0.01	30	25	6.5	1.7
100	33	100	0.01	30	25	6.5	1.6
100	66	100	0.01	30	0	6.5	1.6
100	33	25	0.05	30	25	6.5	1.5
100	66	25	0.05	30	0	6.5	3.6
100	33	100	0.05	30	0	6.5	3.6
100	66	100	0.05	30	25	6.5	1.9
100	49.5	62.5	0.03	15	12.5	6.5	1.8
100	49.5	62.5	0.03	15	12.5	6.5	1.8

[0143] PS =聚山梨酯

[0144] 主要因素和2-因素相互作用对制剂在40°C下储藏三个月后的%HMWP形成的统计学效应在图1中示出。

[0145] 实施例2

[0146] mAb溶液通过UF/DF/UF制备至浓度>100 mg/ml,其包含10 mM 组氨酸或10 mM氯化钠。将包含待研究的赋形剂的溶液制备并与mAb溶液混合至目标浓度。将pH调节至目标pH。将制剂装在3 ml Penfill<sup>®</sup>药筒,1型玻璃中。将药筒中的活塞调节至容纳1.5 ml,其也是填充体积。将药筒储藏于5°C和/或25°C和/或40°C。表2显示了制备的各种制剂和所得黏度和聚集物的增加(%HMWP)。与实施例1相似,观察到精氨酸具有稳定作用,因为其阻碍了%HMWP的形成。也观察到组氨酸包含相似的稳定作用。

[0147] 此外,还观察到组氨酸、氯化钠和精氨酸各自对制剂具有统计学显著减少黏度的

作用,组氨酸具有最显著作用。

[0148] 有趣的是,在25℃下12个月后,几乎不存在%HMWP的增加,这强烈提示有室温稳定制剂的潜力(表2)。

[0149] mAb1为如W02010/000721中所述的15D2抗IL20抗体。mAb2为如PCT2009EP067598中所述的抗TFPI单克隆抗体HzTFPI4F36。mAb3为如W02009/103113中所述的抗C5aR单克隆抗体hAb-Q。mAb4为如2009/077483中所述的抗NKG2D单克隆抗体MS。mAb5为如W02008/009545中所述的抗NKG2A单克隆抗体humZ270。

[0150] 表2 制剂的实例及其相应的黏度和化学稳定性

[0151]

mAb	mAb 的浓度 (mg/ml)	组成	储藏温 度(℃)	储藏时 间(月)	ΔHMWP (%)	黏度 (cP)
mAb1	100	组氨酸 33 mM	5	12	0.0	5.4
		NaCl 25 mM	5	24	0.0	
		PS 80 0.001%	25	3	0.2	
		精氨酸 25 mM	40	3	1.4	
		pH 6.5				
mAb1	50	组氨酸 33 mM	5	18	0.3	3.7
		NaCl 25 mM	40	3	3.1	
		PS 80 0.001%				
		精氨酸 25 mM				
		pH 6.5				
mAb1	100	组氨酸 66 mM	5	12	0.1	5.9
		NaCl 25 mM	5	24	0.0	
		PS 80 0.001%	25	3	0.3	
		精氨酸 25 mM	40	3	2.1	
		pH 6.5				
mAb1	100	组氨酸 33 mM	5	12	0.3	5.5
		NaCl 25 mM	5	24	0.0	
		PS 80 0.005%	25	3	0.5	
		精氨酸 25 mM	40	3	2.3	
		pH 6.5				
mAb1	100	组氨酸 33 mM	5	12	0.0	5.4
		NaCl 25 mM	5	24	0.0	
		PS 80 0.001%	25	3	0.4	
		蔗糖 30 mM	40	3	2.6	
		pH 6.5				
mAb1	50	组氨酸 33 mM	5	18	0.2	2.3
		NaCl 25 mM	40	3	3.4	
		PS 80 0.005%				
		蔗糖 30 mM				
		精氨酸 25 mM				
		pH 6.5				

[0152]

mAb	mAb 的浓度 (mg/ml)	组成	储藏温 度(°C)	储藏时 间(月)	$\Delta$ HMWP (%)	黏度 (cP)
mAb1	100	组氨酸 33 mM	5	12	0.0	5.9
		NaCl 25 mM	15	12	0.1	
		精氨酸 25 mM	25	12	0.2	
		PS 80 0.001%	30	12	0.5	
		蔗糖 150 mM	40	12	13.8	
		pH 6.5				
mAb1	100	组氨酸 10 mM PS 80 0.001% 精氨酸 70 mM pH 6.5	40	3	2.8	6.7
mAb1	100	组氨酸 10 mM NaCl 70 mM PS 80 0.001% pH 6.5	40	3	3.6	7.1
mAb1	100	组氨酸 10 mM pH 6.5	5	18	0.0	9.3
			40	3	6.1	
mAb1	150	组氨酸 33 mM NaCl 25 mM PS 80 0.001% 精氨酸 25 mM pH 6.5	5	12	0.0	6.0
			25	3	0.0	
			40	3	4.0	
mAb1	100	磷酸钠 10 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% 精氨酸 25 mM pH 6.5	40	3	3.7	4.2
mAb1	100	琥珀酸盐 10 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% 精氨酸 25 mM pH 6.5	40	3	2.8	5.6
mAb1	100	柠檬酸钠 10 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% 精氨酸 25 mM pH 6.5	40	3	2.4	8.7
mAb1	100	马来酸盐 10 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% 精氨酸 25 mM pH 6.51.7	40	3	2.9	4.8

[0153]

mAb	mAb 的浓度 (mg/ml)	组成	储藏温度(°C)	储藏时间(月)	$\Delta$ HMWP (%)	黏度 (cP)
mAb1	100	三(羟甲基-氨基甲烷)10 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% 精氨酸 25 mM pH 6.5	40	3	2.5	3.9
mAb2	150	组氨酸 33 mM NaCl 25 mM PS 80 0.001% 精氨酸 25 mM pH 6.0	40	1	1.1	10.0
			40	3	3.7	
			5	12	0.1	
mAb2	100	组氨酸 33 mM NaCl 25 mM PS 80 0.001% 精氨酸 25 mM pH 6.0	40	1	0.7	6.6
			40	3	2.9	
			5	12	0.0	
mAb2	150	组氨酸 10 mM pH 6.0	40	1	1.4	8.6
			40	3	4.5	
			5	12	0.1	
mAb2	100	组氨酸 10 mM pH 6.0	40	1	0.9	9.5
			40	3	3.3	
			5	12	0.0	
mAb3	100	组氨酸 50 mM NaCl 25 mM PS 80 0.005% pH 6.5	5	6	0.3	5.6
			5	18	0.1	
			40	3	3.7	
mAb3	100	组氨酸 25 mM NaCl 25 mM PS 80 0.001% pH 6.5	5	6	0.8	6.5
			5	18	1.3	
			40	3	5.3	
mAb3	100	组氨酸 10 mM NaCl 25 mM pH 6.5	5	6	0.6	7.1
			5	18	1.3	
			40	2	2.8	
mAb4	100	组氨酸 33 mM NaCl 25 mM PS 80 0.001% 蔗糖 150 mM 精氨酸 25 mM pH 6.0	40	2	0.9	4.3
			40	3	1.6	
			5	12	0.3	
mAb4	100	组氨酸 10 mM pH 6.0	40	2	3.4	4.3
			40	3	4.8	
			5	12	0.5	

mAb	mAb 的浓度 (mg/ml)	组成	储藏温 度(°C)	储藏时 间(月)	$\Delta$ HMWP (%)	黏度 (cP)
[0154] mAb5	100	组氨酸 33 mM	5	9	0.0	6.5
		NaCl 25 mM	40	3	3.1	
		PS 80 0.001%				
		蔗糖 150 mM				
		精氨酸 25 mM				
		pH 6.0				
mAb5	100	组氨酸 10 mM	5	9	0.2	7.3
		pH 6.0	40	3	7.4	

[0155] mAb的浓度:以mg/ml给出的规定抗体的浓度

[0156]  $\Delta$  HMWP (%):通过SE-HPLC确定。

[0157] 黏度:25°C下在0时的(cP)

[0158] PS:聚山梨酯

[0159] 将制剂在40°C下储藏3个月后组氨酸或精氨酸对%HMWP的形成的统计学作用,在图2中示出。

[0160] 组氨酸、氯化钠(NaCl)和精氨酸对制剂黏度的统计学作用在图3中示出。

[0161] 实施例3

[0162] mAb的制剂如实施例2所述制备,变化仅在于表面活性剂的量。制剂的稳健度在加速的储藏温度(表3)下通过储藏稳定性来评价,并进一步地通过机械搅拌和冰冻/解冻(表4)来评价。所有的制剂包含:

[0163] 100 mg/ml mAb、33 mM组氨酸、25 mM精氨酸、25 mM NaCl、150 mM蔗糖、0-0.1 mg/ml聚山梨酯80。制剂pH: 6.5 (mAb 1)和6.0 (mAb 4)

[0164] 表3:在加速的储藏温度条件下的储藏稳定性。制剂包含不同量的表面活性剂

mAb	表面活性剂的浓度 (mg/ml)	储藏温度(°C)	储藏时间(月)	$\Delta$ HMWP* (%)	340 nm 处的 $\Delta$ 浊度单位*	黏度 (cP)
mAb 1	无	5	9	0.0	0.02	6.0
		40	3	1.6	0.26	
mAb 1	0.01	5	9	0.0	0.00	6.5
		40	3	1.6	0.19	
mAb 1	0.02	5	9	0.0	0.00	6.4
		40	3	1.6	0.25	
mAb 1	0.05	5	9	0.0	0.00	6.1
		40	3	1.5	0.17	
mAb 1	0.1	5	9	0.0	0.00	6.0
		40	3	1.7	0.34	
mAb 4	无	5	9	0.2	0.01	4.3
		40	3	3.0	0.29	
mAb 4	0.01	5	9	0.1	0.03	4.9
		40	3	3.0	0.32	
mAb 4	0.02	5	9	0.1	0.01	4.6
		40	3	3.1	0.32	
mAb 4	0.05	5	9	0.2	0.01	5.0
		40	3	3.3	0.36	
mAb 4	0.1	5	9	0.3	0.09	5.4
		40	3	3.3	0.43	

[0165] \*值计算为:时间点X减去时间点零。黏度在25°C下0时测量。

[0166] 对于所有制剂还在灯橱和设计师灯 (architect lamp) 中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在0时刻使用两种分析方法发现所有样品清澈至轻微乳白色而无任何可见的颗粒。在储藏稳定期期间对所有制剂的外观没有观察到差别。

[0167] 表4:暴露于i) 冰冻-解冻应力 (-20°C到环境温度的10个循环) ii) 环境温度下的机械搅动和iii) 联合的旋转和热应力 (37°C) 的mAb制剂

mAb	表面活性剂的浓度 (mg/ml)	冰冻-解冻循环	机械搅动	旋转和热应力
		340 nm 处的 $\Delta$ 浊度单位*	340 nm 处的 $\Delta$ 浊度单位*	340 nm 处的 $\Delta$ 浊度单位*
mAb 1	无	0.05	0.00	0.11
mAb 1	0.01	0.00	0.00	0.00
mAb 1	0.02	0.00	0.00	0.00
mAb 1	0.05	0.00	0.00	0.00
mAb 1	0.1	0.06	0.00	0.06
mAb 4	无	0.06	0.00	0.07
mAb 4	0.01	0.05	0.01	0.07
mAb 4	0.02	0.18	0.00	0.05
mAb 4	0.05	0.15	0.08	0.07
mAb 4	0.1	NA	0.15	0.14

[0168] \*值计算为:时间点X减去时间点零。黏度在25°C下0时测量。

[0169] 对于所有制剂还在灯橱和设计师灯中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在0时刻使用两种分析方法发现所有样品清澈至轻微乳白色而无任何可见的颗粒。在上述应力条件期间没有观察到差别。此外,在这些应力条件期间不能检测到的% HMWP的增加。

[0170] 实施例4. 依照常规的填充完成条件在中试装置中生产两批 (约3L)。将制剂装在3

ml Penfill® 药筒, 1型玻璃中。将药筒中的活塞调节至容纳1ml, 其也是填充体积。批次的组合物之间的差别在于一种包含聚山梨酯80而另一种不包含。将两种药品暴露于加速的温度条件和机械搅动下(表5)。

[0173] 表5. mAb 1的两种试验生产批次的储藏稳定性

组合物 (+/- PS 80)	储藏温度(°C)	储藏时间 (月)	$\Delta$ HMWP * (%)	340 nm 处的 $\Delta$ 浊度单位*	黏度(cP)
组氨酸 33 mM NaCl 25 mM 蔗糖 150 mM 精氨酸 25 mM pH 6.5	5	3	0.3	0.00	3.5
	25	3	0.6	0.00	
	30	3	0.4	0.00	
	40	3	2.1	0.46	
	环境温度**	0.5	0.3	0.00	
组氨酸 33 mM NaCl 25 mM 蔗糖 150 mM 精氨酸 25 mM PS 80 0.001% pH 6.5	5	3	0.3	0.00	3.4
	25	3	0.6	0.00	
	30	3	0.4	0.00	
	40	3	2.5	N.A	
	环境温度**	0.5	0.3	0.00	

[0175] \*值计算为: 时间点X减去时间点零。NA: 不适用。

[0176] 黏度在25°C下0时测量。\*\*药品的机械搅动在环境温度下进行2周。

[0177] 实施例5

[0178] 如实施例2所述方法制备实验室规模的批次并装在3.0 ml Penfill® 药筒, 1型玻璃中。将药筒中的活塞调节至容纳1.5 ml, 其也是填充体积。空气/水的界面应力对药品的作用通过将改变的空气体积施加于制剂, 并将其暴露于严苛温度和机械应力条件下来评价(表6)

[0179] 表6. 加至装在3.0 ml Penfill® 药筒中的药品的空气体积对蛋白稳定性的影响\*。蛋白稳定性在37°C于旋转和热应力下达14天后评价

加入药品的空气体积( $\mu$ L)	% $\Delta$ HMWP**	340 nm 处的 $\Delta$ 浊度 单位**
0	0.0	0.11
25	0.0	0.12
50	0.0	0.12
100	0.1	0.13

[0181] \*药品包含: 100 mg/ml mAb 1、33 mM组氨酸、25 mM精氨酸、25 mM NaCl、150 mM蔗糖、0.001%聚山梨酯80。\*\*值计算为: 时间点X减去时间点零。

[0182] 以下为本发明的实施方案的非限制性列表:

[0183] 实施方案1: 一种包含蛋白、盐和/或缓冲剂的稳定的液体组合物, 其特征在于所述盐和缓冲剂的总浓度低于100 mM。

[0184] 实施方案2: 实施方案1的组合物, 其中所述盐和缓冲剂的总浓度为5-100 mM。

[0185] 实施方案3: 实施方案1或2的组合物, 其中盐和缓冲剂的总浓度为5-95 mM。

[0186] 实施方案4: 实施方案1-3中任一个的组合物, 其中盐和缓冲剂的总浓度为5-90

mM。

[0187] 实施方案5:实施方案1-4中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-85 mM。

[0188] 实施方案6:实施方案1-5中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-80 mM。

[0189] 实施方案7:实施方案1-6中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-75 mM。

[0190] 实施方案8:实施方案1-7中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-70 mM。

[0191] 实施方案9:实施方案1-8中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-65 mM。

[0192] 实施方案10:实施方案1-9中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-60 mM。

[0193] 实施方案11:实施方案1-10中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-55 mM。

[0194] 实施方案12:实施方案1-11中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-50 mM。

[0195] 实施方案13:实施方案1-12中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-45 mM。

[0196] 实施方案14:实施方案1-13中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-40 mM。

[0197] 实施方案15:实施方案1-14中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-35 mM。

[0198] 实施方案16:实施方案1-15中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-30 mM。

[0199] 实施方案17:实施方案1-16中任一个的组合物,其中盐和缓冲剂的总浓度为5-25mM。

[0200] 实施方案18:实施方案1或2的组合物,其中缓冲剂的浓度为100或更低。

[0201] 实施方案19:实施方案1-12中任一个的组合物,其中缓冲剂的浓度为50或更低。

[0202] 实施方案20:实施方案1-13中任一个的组合物,其中缓冲剂的浓度为45或更低。

[0203] 实施方案21:实施方案1-14中任一个的组合物,其中缓冲剂的浓度为40或更低。

[0204] 实施方案22:实施方案1-15中任一个的组合物,其中所述缓冲剂的浓度为35或更低。

[0205] 实施方案23:实施方案22的组合物,其中缓冲剂的浓度为33 mM或更低。

[0206] 实施方案24:实施方案1或2的组合物,其中盐的浓度为100或更低。

[0207] 实施方案25:实施方案1-12中任一个的组合物,其中盐的浓度为50或更低。

[0208] 实施方案26:实施方案1-13中任一个的组合物,其中盐的浓度为45或更低。

[0209] 实施方案27:实施方案1-14中任一个的组合物,其中盐的浓度为40或更低。

[0210] 实施方案28:实施方案1-15中任一个的组合物,其中所述盐的浓度为35或更低。

- [0211] 实施方案29:实施方案1-16中任一个的组合物,其中所述盐的浓度为25 mM或更低。
- [0212] 实施方案30:实施方案1-29中任一个的组合物,其中存在缓冲剂,并且所述缓冲剂具有4-8的pKa。
- [0213] 实施方案31:实施方案30的组合物,其中缓冲剂具有5-7的pKa。
- [0214] 实施方案32:实施方案1-30中任一个的组合物,其中存在缓冲剂,并且所述缓冲剂为醋酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠或三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。
- [0215] 实施方案33:实施方案32的组合物,其中缓冲剂为组氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。
- [0216] 实施方案34:实施方案33的组合物,其中缓冲剂为组氨酸。
- [0217] 实施方案35:实施方案1-34中任一个的组合物,其中缓冲剂具有距所述组合物的靶pH  $\pm 1$ 个pH单位的pKa值。
- [0218] 实施方案36:实施方案1-35中任一个的组合物,其中存在盐并且所述盐选自:氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌和醋酸钠或其任何组合。
- [0219] 实施方案37:实施方案36的组合物,其中所述盐为氯化钠或氯化镁。
- [0220] 实施方案38:实施方案37的组合物,其中所述盐为氯化钠。
- [0221] 实施方案39:实施方案36的组合物,其中所述盐为盐酸精氨酸。
- [0222] 实施方案40:一种包含抗体和精氨酸的稳定的液体组合物,其中存在5 mM-100 mM浓度的精氨酸。
- [0223] 实施方案41:实施方案40的组合物,其中存在5 mM-50 mM浓度的精氨酸。
- [0224] 实施方案42:实施方案41的组合物,其中存在5 mM-40 mM浓度的精氨酸。
- [0225] 实施方案43:实施方案42的组合物,其中存在5 mM-35 mM浓度的精氨酸。
- [0226] 实施方案44:实施方案43的组合物,其中存在5 mM-33 mM浓度的精氨酸。
- [0227] 实施方案45:实施方案44的组合物,其中存在5 mM-30 mM浓度的精氨酸。
- [0228] 实施方案46:实施方案45的组合物,其中存在5 mM-25 mM浓度的精氨酸。
- [0229] 实施方案47:实施方案40或实施方案41的组合物,其中存在50 mM、40 mM、35 mM、33 mM、30 mM或25 mM浓度的精氨酸。
- [0230] 实施方案48:实施方案1-47中任一个的组合物,其具有5.0-7.0的pH。
- [0231] 实施方案49:实施方案1-48中任一个的组合物,其具有6.0或6.5的pH。
- [0232] 实施方案50:实施方案1-49中任一个的组合物,其另外包含表面活性剂。
- [0233] 实施方案51:实施方案50的组合物,其中表面活性剂为聚山梨酯80。
- [0234] 实施方案52:实施方案50或实施方案51的组合物,其中所述组合物内存在的表面活性剂的量为0.01%以下。
- [0235] 实施方案53:实施方案50-52中任一个的组合物,其中所述组合物内存在的表面活性剂的量为0.0075%以下。
- [0236] 实施方案54:实施方案50-52中任一个的组合物,其中所述组合物内存在的表面活性剂的量为0.001%-0.005%。

- [0237] 实施方案55:实施方案50-54中任一个的组合物,其中所述组合物内存在的表面活性剂的量为0.001%。
- [0238] 实施方案56:实施方案1-49中任一个的组合物,其不包含表面活性剂。
- [0239] 实施方案57:实施方案1-56中任一个的组合物,其另外包含张度改性剂。
- [0240] 实施方案58:实施方案57的组合物,其中张度改性剂为蔗糖或甘露醇。
- [0241] 实施方案59:实施方案58的组合物,其中张度改性剂为蔗糖。
- [0242] 实施方案60:实施方案57-59中任一个的组合物,其中所述组合物内存在的张度改性剂的量为50-250 mM。
- [0243] 实施方案61:实施方案57-60中任一个的组合物,其中所述组合物内存在的张度改性剂的量为100-200 mM。
- [0244] 实施方案62:实施方案57-61中任一个的组合物,其中存在的张度改性剂的量为150 mM。
- [0245] 实施方案63:实施方案1-62中任一个的组合物,其中所述组合物是药学上可接受的。
- [0246] 实施方案64:实施方案1-63中任一个的组合物,其中蛋白为免疫球蛋白。
- [0247] 实施方案65:实施方案64的组合物,其中蛋白为抗体。
- [0248] 实施方案66:实施方案1-65中任一个的组合物,其中所述组合物内存在50 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白。
- [0249] 实施方案67:实施方案66的组合物,其中所述组合物内存在75 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白。
- [0250] 实施方案68:实施方案67的组合物,其中所述组合物内存在100 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白。
- [0251] 实施方案69:实施方案68的组合物,其中所述组合物内存在50 mg/ml-200 mg/ml浓度的蛋白。
- [0252] 实施方案70:实施方案69的组合物,其中所述组合物内存在50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250或300 mg/ml浓度的蛋白。
- [0253] 实施方案71:实施方案1-70中任一个的组合物,当在25°C测量时其具有50 cP或更少的黏度。
- [0254] 实施方案72:实施方案71的组合物,当在25°C测量时其具有1至10 cP或更少的黏度。
- [0255] 实施方案73:实施方案71或实施方案72的组合物,当在25°C测量时其具有2至10 cP或更少的黏度。
- [0256] 实施方案74:实施方案1的组合物,其包含:
- [0257] (a)  $\geq 50$  mg/ml蛋白,其为抗体;
- [0258] (b) 30 mM或更低的盐,例如氯化钠或氯化镁;
- [0259] (c) 50 mM或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂;
- [0260] (d) 0-25 mM氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸;
- [0261] (e) 0.001-0.005 %的非离子型表面活性剂;
- [0262] (f) 100-200 mM张度改性剂,例如蔗糖、丙二醇、甘油、甘露醇或D-山梨醇;

- [0263] 将其缓冲至5-7的pH。
- [0264] 实施方案75:实施方案1的组合物,其包含:
- [0265] (a) 100 mg/ml蛋白,其为抗体;
- [0266] (b) 25 mM氯化钠;
- [0267] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0268] (d) 25 mM精氨酸;
- [0269] (e) 0.001%聚山梨酯80;
- [0270] (f) 150 mM蔗糖;
- [0271] 将其缓冲至5-7的pH。
- [0272] 实施方案76:实施方案1的组合物,其包含:
- [0273] (a) 100 mg/ml蛋白,其为抗体;
- [0274] (b) 25 mM氯化钠;
- [0275] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0276] (d) 25 mM精氨酸;
- [0277] (e) 0.001%聚山梨酯80;
- [0278] (f) 150 mM甘露醇;
- [0279] 将其缓冲至5-7的pH。
- [0280] 实施方案77:实施方案1的组合物,其包含:
- [0281] (a) 100 mg/ml蛋白,其为抗体;
- [0282] (b) 25 mM氯化钠;
- [0283] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0284] (d) 25 mM精氨酸;
- [0285] (e) 0.001%聚山梨酯80;
- [0286] (f) 150 mM蔗糖;
- [0287] 将其缓冲至6.5的pH。
- [0288] 实施方案78:实施方案1的组合物,其包含:
- [0289] (a) 100 mg/ml蛋白,其为抗体;
- [0290] (b) 25 mM氯化钠;
- [0291] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0292] (d) 25 mM精氨酸;
- [0293] (e) 150 mM蔗糖;
- [0294] 将其缓冲至5-7的pH。
- [0295] 实施方案79:实施方案1-78中任一个的组合物,其中所述组合物在室温下稳定。
- [0296] 实施方案80:实施方案1-79中任一个的组合物,其中所述组合物在15-30℃的温度下稳定。
- [0297] 实施方案81:实施方案1-80中任一个的组合物,其中蛋白为单克隆抗体。
- [0298] 实施方案82:实施方案65或81的组合物,其中蛋白属于IgG4亚型。
- [0299] 实施方案83:实施方案65、81或82的组合物,其中单克隆抗体为抗IL20单克隆抗体。

- [0300] 实施方案84:实施方案65、81或82的组合物,其中单克隆抗体为抗TFPI单克隆抗体。
- [0301] 实施方案85:实施方案65、81或82的组合物,其中单克隆抗体为抗C5aR单克隆抗体。
- [0302] 实施方案86:实施方案65、81或82的组合物,其中单克隆抗体为抗NKG2D单克隆抗体。
- [0303] 实施方案87:实施方案65、81或82的组合物,其中单克隆抗体为抗NKG2A单克隆抗体。
- [0304] 实施方案88:用于治疗实施方案1-87中任一个的稳定的蛋白组合物。
- [0305] 实施方案89:一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案83的组合物。
- [0306] 实施方案90:用于治疗炎性疾病的实施方案83的组合物。
- [0307] 实施方案91:实施方案83的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0308] 实施方案92:用于治疗炎性疾病的包含实施方案83的抗IL20组合物的药物组合物。
- [0309] 实施方案93:一种治疗凝血病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案84的组合物。
- [0310] 实施方案94:用于治疗凝血病的实施方案84的组合物。
- [0311] 实施方案95:实施方案84的组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。
- [0312] 实施方案96:用于治疗凝血病的包含实施方案84的抗TFPI组合物的药物组合物在治疗凝血病中的用途。
- [0313] 实施方案97:一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案84的组合物。
- [0314] 实施方案98:用于治疗炎性疾病的实施方案85的组合物。
- [0315] 实施方案99:实施方案85的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0316] 实施方案100:用于治疗炎性疾病的包含实施方案85的抗C5aR组合物的药物组合物。
- [0317] 实施方案101:一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案86的组合物。
- [0318] 实施方案102:用于治疗炎性疾病的实施方案86的组合物。
- [0319] 实施方案103:实施方案86的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0320] 实施方案104:用于治疗炎性疾病的包含实施方案86的抗NKG2D组合物的药物组合物。
- [0321] 实施方案105:一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案87的组合物。
- [0322] 实施方案106:用于治疗炎性疾病的实施方案87的组合物。
- [0323] 实施方案107:实施方案87的组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0324] 实施方案108:用于治疗炎性疾病的包含实施方案87的抗NKG2A组合物的药物组合物。

[0325] 所有本文引用的参考文献(包括出版物、专利申请和专利)都通过引用以其整体结合至本文中,并且在某种程度上如同各种参考文献单独且具体地指出通过引用结合,并且都以其整体阐述于本文中(至在法律所允许的最大程度),与本文其它地方对具体文件作出的任何单独提供的结合无关。

[0326] 除非本文另外指出或与上下文明确矛盾,否则在描述本发明的上下文中术语“一个”、“一种”和“所述”及相似对象的使用应理解为涵盖单数和复数。例如,除非另外指出,否则短语“化合物”应理解为本发明的多种“化合物”或特别描述的方面。

[0327] 除非另外指出,否则本文提供的所有精确值代表相应的近似值(例如,合适时,可以认为关于特定因子或测量提供的所有准确例示性值,亦提供了由“约”修饰的对应的大约测量)。除非另外指出,否则当给出范围时,所述范围包含两个端值。

[0328] 除非另外指出或与上下文明确矛盾,否则关于一个或多个要素使用术语例如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”的本发明的任何方面或方面在本文的描述,旨在为“由或基本由”该具体的一个或多个要素“组成”或“基本包含”该具体的一个或多个要素的本发明的相似方面或方面提供支持(例如,除非另外指出或明确与上下文矛盾,否则包含具体要素的本文所述的组合物应理解为还描述由该要素组成的组合物)。

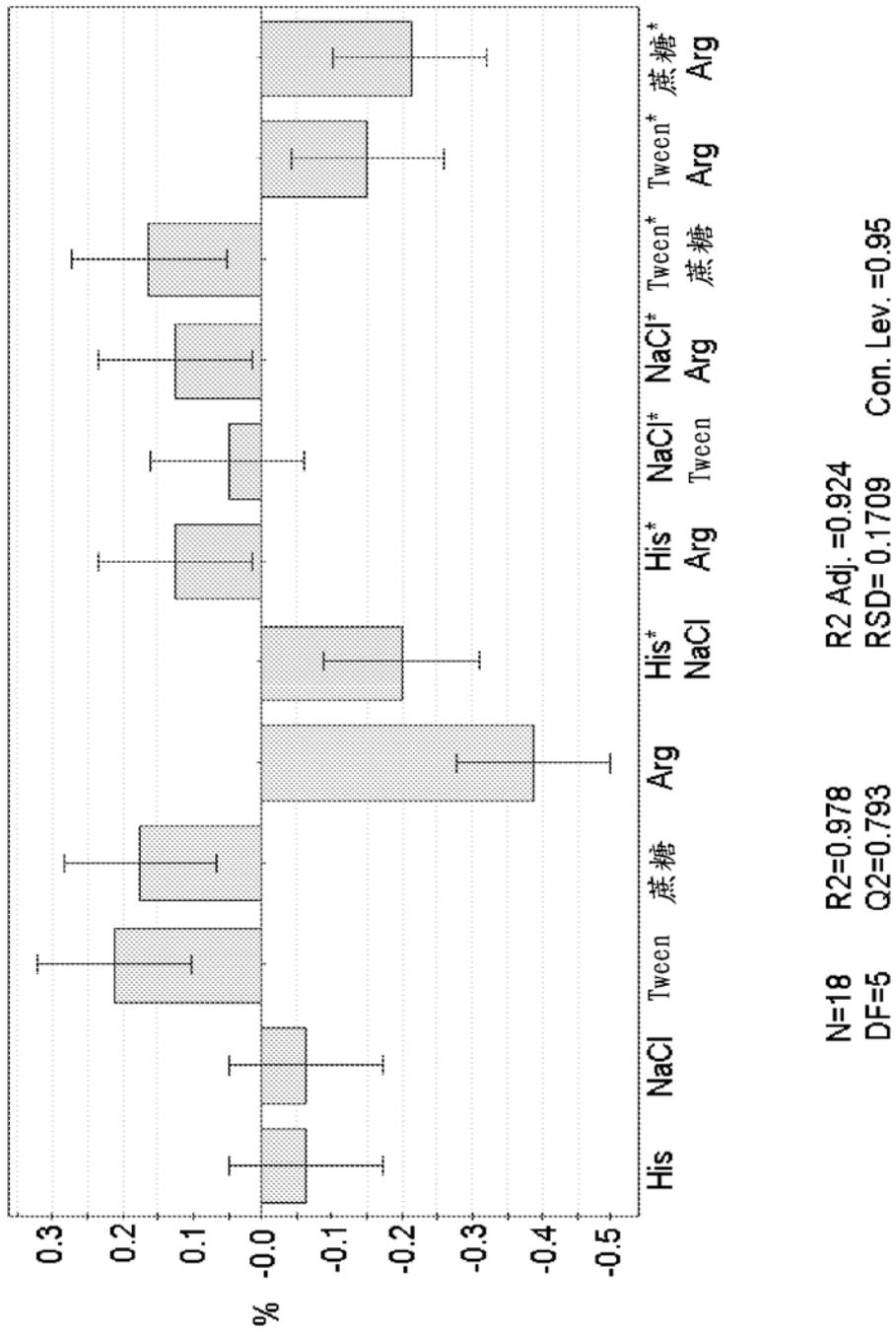


图 1/3

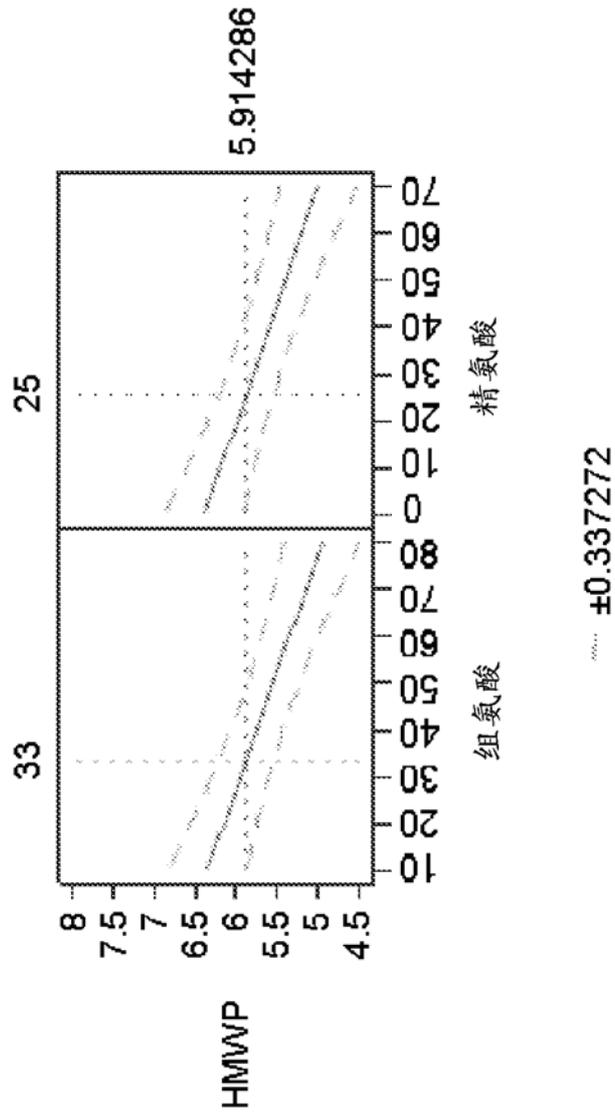


图 2/3

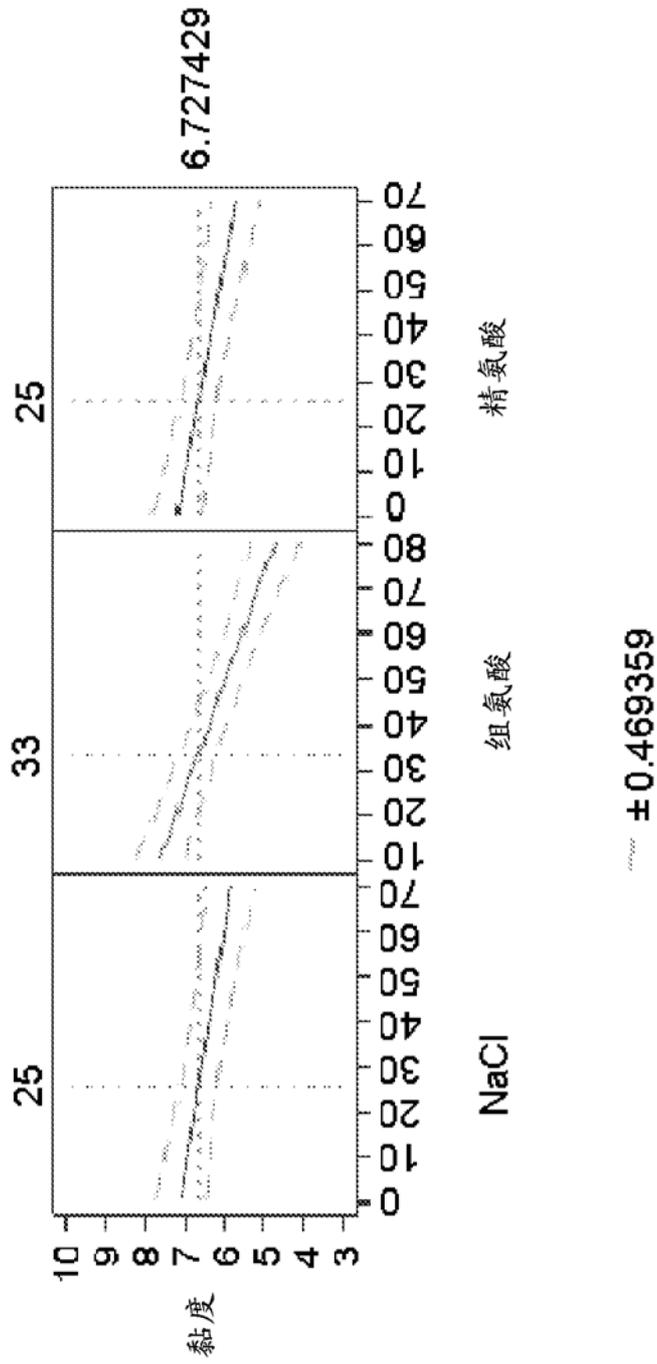


图 3/3