



(21) 申請案號：111138442 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 11 日

(51) Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
 A61K47/06 (2006.01) A61P37/00 (2006.01)
 A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/15 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/124200
 2022/09/09 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/118065

(71) 申請人：新加坡商創響私人有限公司 (新加坡) INMAGENE PTE. LTD. (SG)
 新加坡

(72) 發明人：孫強 SUN, QIANG (CN)；金雄華 JIN, XIONGHUA (CN)；樊鵬程 FAN,
 PENGCHENG (CN)；徐志豪 XU, ZHIHAO (CA)

(74) 代理人：呂紹凡；劉仁傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：19 共 109 頁

(54) 名稱

包含抗-OX40 單株抗體的藥物製劑

(57) 摘要

揭露了藥物製劑，其包括單株 OX40 抗體、緩衝液、穩定劑和介面活性劑，其可以在多種情況，如生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存下維持穩定性。還揭露了所述藥物製劑在製備用於治療 OX40-相關疾病，具體地炎性和/或自體免疫疾病的藥物中的用途，和製備所述藥物製劑的方法。

Disclosed is a pharmaceutical formulation including a monoclonal OX40 antibody, a buffer, a stabilizer, and a surfactant, which can maintain the stability under various scenarios, such as manufacturing, packaging, sub-packaging, shipping, administration, and/or storage. Also disclosed are the use of the pharmaceutical formulation in the preparation of a drug for treating OX40-associated diseases, in particular, inflammatory and/or autoimmune diseases, and a method for preparing the pharmaceutical formulation.

指定代表圖：

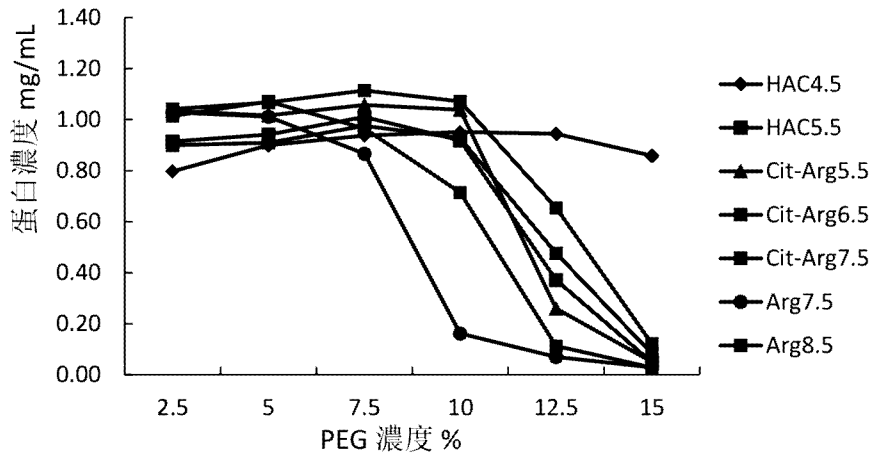


圖 1

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含抗-OX40單株抗體的藥物製劑

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING

ANTI-OX40 MONOCLONAL ANTIBODY

【中文】

揭露了藥物製劑，其包括單株OX40抗體、緩衝液、穩定劑和介面活性劑，其可以在多種情況，如生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存下維持穩定性。還揭露了所述藥物製劑在製備用於治療OX40-相關疾病，具體地炎性和/或自體免疫疾病的藥物中的用途，和製備所述藥物製劑的方法。

【英文】

Disclosed is a pharmaceutical formulation including a monoclonal OX40 antibody, a buffer, a stabilizer, and a surfactant, which can maintain the stability under various scenarios, such as manufacturing, packaging, sub-packaging, shipping, administration, and/or storage. Also disclosed are the use of the pharmaceutical formulation in the preparation of a drug for treating OX40-associated diseases, in particular, inflammatory and/or autoimmune diseases, and a method for preparing the pharmaceutical formulation.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含抗-OX40單株抗體的藥物製劑

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ANTI-OX40 MONOCLONAL ANTIBODY

【技術領域】

【0001】 本發明揭露內容關於藥物製劑，具體地包含單株抗-OX40 抗體或其抗原結合片段的穩定藥物製劑。

【先前技術】

【0002】 已開發了抗人OX40受體抗體（OX40）用於治療多種疾病，如自體免疫疾病、炎性疾病或其它病症，如癌症。然而，已發現這些抗體不夠穩定並且經常經受多種化學和物理降解。具體地，所述抗體的高級結構非常脆弱並且易於發生結構變化，如變性、聚集和沉澱。

【0003】 變性是指抗體物理、化學和/或生物學性質的變化，其涉及抗體的免疫原性潛能的升高。當蛋白質分子與一個或多個其它蛋白質分子自結合時，發生蛋白聚集，其通常導致影響藥物效力的生物活性降低以及患者中免疫學或抗原性反應的可能性的升高。當（例如）pH或疏水性變化時，發生沉澱，從而導致蛋白質分子和水相環境之間的相互作用改變或者蛋白質分子的官能團透過鹽或金屬結合的分子內相互作用破環。這種降解或不穩定的產物，以及聚集或沉澱可以對生物活性以及生物製品的安全性具有大的不利影響。例如，聚集，蛋白聚集體或者治療性蛋白與包含在藥物製劑中的非活性賦形劑的混合聚集體，可以導

致免疫原性反應，參見Schellekens, H., Nat. Rev. Drug Discov. 1:457-62(2002)；和Hesmeling,等人, Pharm. Res. 22:1997-2006 (2005)。

【0004】 因此，仍需要藥物製劑的穩定性提高且毒性降低的新型抗體，如單株抗-OX40抗體藥物製劑。

【發明內容】

【0005】 本發明揭露提供了包含單株抗-OX40抗體的穩定藥物製劑，其長期保持均一且穩定。

【0006】 在一個方面，本發明揭露提供了包含單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、緩衝液、穩定劑和介面活性劑的藥物製劑。

【0007】 在某些實施方式中，所述單株抗-OX40抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈包含重鏈可變區 V_H ，其包括：

HCDR1，其包含SEQ ID NO：1中所示的胺基酸序列；

HCDR2，其包含SEQ ID NO：2中所示的胺基酸序列，

HCDR3，其包含SEQ ID NO：3中所示的胺基酸序列；

其中所述輕鏈包含輕鏈可變區 V_L ，其包括：

LCDR1，其包含SEQ ID NO：4中所示的胺基酸序列，

LCDR2，其包含SEQ ID NO：5中所示的胺基酸序列，

LCDR3，其包含SEQ ID NO：6中所示的胺基酸序列；和

其中所述重鏈還包含Fc區變體，並且所述Fc區變體是人IgG1 N297A。

【0008】 在某些實施方式中，所述重鏈可變區 V_H 包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：9和SEQ ID NO：10。

【0009】 在某些實施方式中，所述輕鏈可變區V_L包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：11和SEQ ID NO：12。

【0010】 在某些實施方式中，所述藥物製劑中的單株抗-OX40抗體的濃度為約0.5-200 mg/ml，優選地約40-60 mg/ml。

【0011】 在某些實施方式中，所述藥物製劑具有約5.0-8.0的pH。

【0012】 在某些實施方式中，所述緩衝液選自乙酸鹽緩衝液、組胺酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、麩胺酸緩衝液、精胺酸緩衝液、檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液和麩胺酸&組胺酸緩衝液、天冬胺酸&組胺酸緩衝液，其中所述藥物製劑中的緩衝液的濃度為約1-100 mmol/L。

【0013】 在某些實施方式中，所述穩定劑選自蔗糖、山梨糖醇、海藻糖、木糖醇和甘露糖，其中所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約0.5%-50% w/v。

【0014】 在某些實施方式中，所述介面活性劑選自聚山梨酯80和聚山梨酯20，其中所述藥物製劑中的介面活性劑的濃度為約0.001-0.1%w/v。

【0015】 在某些實施方式中，所述藥物製劑中單株抗-OX40抗體的濃度為約40-60 mg/ml，所述藥物製劑中緩衝液的濃度為約10-30 mmol/L、所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約4-12% w/v、所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.01-0.05% w/v和/或所述藥物製劑具有約5.0-6.0的pH。

【0016】 在某些實施方式中，所述藥物製劑中單株抗-OX40抗體的濃度為約50 mg/ml，所述藥物製劑中緩衝液的濃度為約20 mmol/L、所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約4.5-8.8% w/v、所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.02-0.04% w/v和/或其中所述藥物製劑具有約5.0-5.5的pH。

【0017】 在某些實施方式中，所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約8% w/v，所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.02% w/v，和/或所述藥物製劑具有約5.0的pH。

【0018】 在某些實施方式中，所述緩衝液是麩胺酸&組胺酸緩衝液、天冬胺酸&組胺酸緩衝液或其組合，所述穩定劑是蔗糖、山梨糖醇、海藻糖或其組合，和/或所述介面活性劑為聚山梨醇酯80。

【0019】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑包含：
約40-60 mg/ml的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段，
約10-30 mmol/L的濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液或天冬胺酸&組胺酸緩衝液，
約4-12% w/v的濃度的蔗糖，和
約0.01-0.05% w/v的濃度的聚山梨醇酯80，
並且所述藥物製劑具有約5.0-5.5的pH。

【0020】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑包含：
約50 mg/ml的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段，
約20 mmol/L的濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液或天冬胺酸&組胺酸緩衝液，
約8% w/v的濃度的蔗糖，和
約0.02% w/v的濃度的聚山梨醇酯80，和
並且其中所述藥物製劑具有約5.0的pH。

【0021】 在某些實施方式中，所述藥物製劑適合於皮下施用或者靜脈內施用。

【0022】 在另一個方面，本發明揭露還提供了本文所提供的藥物製劑在用於OX40-相關疾病的治療或預防的藥劑的生產中的用途。

【0023】 在某些實施方式中，OX40-相關疾病是炎症和/或自體免疫疾病，如移植抗宿主病。

【0024】 在另一個方面，本發明揭露還提供了治療對其有需要的受試者中 OX40-相關疾病的方法，其包括向所述受試者施用治療有效量的本文所提供的藥物製劑。

【0025】 在某些實施方式中，所述施用透過皮下注射或靜脈內注射進行。

【0026】 在另一個方面，本發明揭露還提供了製備本文所提供的藥物製劑的方法，其包括將緩衝液、穩定劑、介面活性劑和藥物有效量的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段組合。

【0027】 在另一個方面，本發明揭露還提供了在一個或多個容器中包含本文所提供的藥物製劑的試劑盒。

【0028】 在某些實施方式中，本文所提供的試劑盒還包含所述試劑盒的使用說明書。

【圖式簡單說明】

【0029】 圖1顯示了溶解度譜研究中的蛋白濃度結果。

【0030】 圖2顯了pH/緩衝液篩選中DSC的重疊。

【0031】 圖3顯示了透過SEC-HPLC的主峰的趨勢。

【0032】 圖4顯示了透過SEC-HPLC的HMW的趨勢。

【0033】 圖5顯示了透過SEC-HPLC的LMW的趨勢。

【0034】 圖6顯示了透過iCIEF的主峰的趨勢。

【0035】 圖7顯示了透過iCIEF的酸性峰的趨勢。

【0036】 圖8顯示了透過iCIEF的鹼性峰的趨勢。

【0037】 圖9顯示了透過Caliper-NR的純度趨勢。

【0038】 圖10顯示了透過Caliper-R的純度趨勢。

- 【0039】 圖11顯示了DSC的重疊。
- 【0040】 圖12顯示了透過SEC-HPLC的主峰的趨勢。
- 【0041】 圖13顯示了透過SEC-HPLC的HMW的趨勢。
- 【0042】 圖14顯示了透過SEC-HPLC的LMW的趨勢。
- 【0043】 圖15顯示了透過iCIEF的主峰的趨勢。
- 【0044】 圖16顯示了透過iCIEF的酸性峰的趨勢。
- 【0045】 圖17顯示了透過iCIEF的鹼性峰的趨勢。
- 【0046】 圖18顯示了透過Caliper-SDS-NR的純度趨勢。
- 【0047】 圖19顯示了透過Caliper-SDS-R的純度趨勢。

【實施方式】

【0048】 以下對本發明揭露的描述僅旨在說明本發明揭露的多種實施方式。不應將所述具體實例視為對本發明揭露的範圍的限制。在不背離本發明揭露的精神和範圍的情況下，所屬技術領域中具有通常知識者可以做出多種等價形式、改變和修改，並且應理解等價形式也涵蓋在本文中。本文所引用的所有參考文獻，包括專利公開、專利和專利申請以其全部內容作為參考併入本文。

【0049】 定義

【0050】 除非上下文明確規定，否則如本文所使用的，術語「一個」或「所述」是指單數和複數兩者。

【0051】 在本文中提及「約」值或參數包括（並描述）了涉及該值或參數本身的實施方式。例如，關於「約X」的描述包括「X」的描述。數值範圍包括限定範圍的數值。一般而言，術語「約」是指所指明的變量值並且是指在所指明的值的實驗誤差內（例如，平均值的95%可信區間內）或者所指明的值的10%內

(無論哪個更大)的所述變量的所有的值。當在時間段的背景內使用術語「約」(年、月、週、天等)時，術語「約」表示該時間段加或減下一從屬時間段的一個量(例如，約1年表示11-13個月；約6個月表示6個月加或減1週；約1週表示6-8天；等)或者所指明的值的10%以內，無論哪個更大。

【0052】 除非另外定義，否則結合本發明揭露所使用的科學和技術術語應具有所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解的含義。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數並且複數術語應包括單數。一般地，結合本文所描述的細胞和組織培養技術、分子生物學以及蛋白和寡或多核苷酸化學、分析化學的實驗程序和技術、合成有機化學以及藥學和藥物化學使用的術語是本領域中熟知且常用的那些。

【0053】 如本文所使用的術語「藥物製劑」是指一種或多種活性藥物成分(API)與至少一種用於(例如)進一步處理(例如，冷凍乾燥、復原、滴定、稀釋)、儲存、銷售和/或為治療特定疾病以特定劑量透過特定途徑的施用的其它成分的組合。

【0054】 如本文所使用的，術語「活性藥物成分」或「API」是指大分子，如多肽、核酸、脂質或碳水化合物或其結構單元，其可以用作治療劑，如治療性抗體(例如，單株抗-OX40抗體)或其抗原-結合片段。

【0055】 當描述值的範圍時，應理解正在描述的特性可以是該範圍內的單個值。例如，「約5.0-8.0的pH」可以無限制地為pH 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、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0等，以及上述值之間的任何值。不應將術語「約5.0-8.0的pH」視為在生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存期間，在pH 5.0至pH 8.0的範圍內改變3個pH單位的藥物製劑的pH；作為替代，術語「約

5.0-8.0的pH」表示可以在約5.0-8.0的範圍內為溶液pH挑選值，並且在生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存期間，pH在約所挑選的pH值緩衝。

【0056】 如本文所使用的「治療」病況或病況的「治療」包括預防或減輕病況、減緩病況的發病或發展速度、降低出現病況的風險、預防或延遲與病況有關的症狀的出現、減少或終止與病況有關的症狀、產生病況的完全或部分消退、治癒病況或其一些組合。

【0057】 術語「受試者」包括人和非人動物。非人動物包括所有脊椎動物，例如，哺乳動物和非哺乳動物，如非人靈長類動物、小鼠、大鼠、貓、兔、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非另外說明，否則術語「患者」或「受試者」在本文中可互換使用。

【0058】 製劑

【0059】 本發明揭露內容提供了在多種不同的生產、包裝、分裝、運輸、施用和儲存條件下保留了API提高的穩定性的新型藥物製劑。本發明揭露的藥物製劑還顯示出降低的毒性和提高的治療效力。與本文所提供的藥物製劑一起使用的API尤其可以包含治療性抗體，如單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段。

【0060】 在一個方面，本發明揭露提供了藥物製劑，其包含單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、緩衝液、穩定劑和介面活性劑。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑具有約5.0-8.0（例如，約5.0-6.0、約5.0-5.5或者約5.0）的pH。

【0061】 在另一個方面，本發明揭露提供了藥物製劑，其包含約0.5-200 mg/ml（例如，約1-180 mg/ml、約10-160 mg/ml、約15-140 mg/ml、約20-120 mg/ml、約25-100 mg/ml、約30-80 mg/ml、約40-60 mg/ml或約50 mg/ml）的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、約1-100 mmol/L（例如，約10-90 mmol/L、約10-80 mmol/L、約10-70 mmol/L、約10-60 mmol/L、約10-50 mmol/L、約10-40 mmol/L、

約10-30 mmol/L或約20 mmol/L)的濃度的緩衝液(例如,麩胺酸&組胺酸緩衝液、或天冬胺酸&組胺酸緩衝液)約0.5%-50% w/v(例如,約1%至約40%(w/v)、約2%至約30%(w/v)、約3%至約20%(w/v)、約3.2%至約18%(w/v)、約3.4%至約16%(w/v)、約3.6%至約14%(w/v)、約4%至約12%(w/v)、約6%至約10%(w/v)或者約8%(w/v))的濃度的穩定劑(例如,蔗糖、山梨糖醇或海藻糖)和約0.001-0.1%(w/v)(例如,約0.002%至約0.08%(w/v)、約0.004%至約0.06%(w/v)、約0.006%至約0.05%(w/v)、約0.008%至約0.05%(w/v)、約0.01%至約0.05%(w/v)或約0.02%(w/v))的濃度的介面活性劑(例如,聚山梨酯80(PS80)或者聚山梨酯20(PS20)),其具有約5.0-8.0(例如,約5.0-6.0、約5.0-5.5或者約5.0)的pH。

【0062】 在另一個方面,本發明揭露還提供了藥物製劑,其包含約0.5-200 mg/ml(例如,約1-180 mg/ml、約10-160 mg/ml、約15-140 mg/ml、約20-120 mg/ml、約25-100 mg/ml、約30-80 mg/ml、約40-60 mg/ml或約50 mg/ml)的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、約10-30 mmol/L的濃度的緩衝液(例如,麩胺酸&組胺酸緩衝液或者天冬胺酸&組胺酸緩衝液)、約4%至約12%(w/v)、約0.5%-10%(w/v)或者約4%-14%(w/v)的濃度的穩定劑(例如,蔗糖、山梨糖醇或海藻糖)和約0.01%至約0.05%(w/v)的濃度的介面活性劑(例如,聚山梨酯80),其具有約5.0-6.0的pH。

【0063】 在另一個方面,本發明揭露還提供了藥物製劑,其包含約0.5-200 mg/ml(例如,約1-180 mg/ml、約10-160 mg/ml、約15-140 mg/ml、約20-120 mg/ml、約25-100 mg/ml、約30-80 mg/ml、約40-60 mg/ml或者約50 mg/ml)的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、約20 mmol/L的濃度的緩衝液(例如,麩胺酸&組胺酸緩衝液或者天冬胺酸&組胺酸緩衝液)、約8%(w/v)、約4.5%(w/v)或約8.8%(w/v)的濃度的穩定劑(例如,蔗糖、山梨糖醇或海藻糖),和約0.01%

至約0.05% (w/v) (例如, 約0.01%至約0.04% (w/v)、約0.015%至約0.035% (w/v)、約0.02%至約0.03% (w/v)、約0.025% (w/v) 或約0.02% (w/v)) 的濃度的介面活性劑 (例如, 聚山梨酯80), 其具有約5.0-6.0 (例如, 約5.0-5.5或約5.0) 的pH以實現足夠的穩定性。

【0064】 本文所提供的藥物製劑顯示出對變化, 如溫度、濕度、時間和物理移動 (例如, 攪拌) 的耐受性改善的增強的穩定性。如本文所使用的, 對於藥物製劑, 術語「穩定性」是指API (例如, 單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段) 在藥物製劑內的結構、功能和/或生物活性的最優保留 (其不必是100%)。如本文所使用的, 對於藥物製劑, 術語「穩定性的保留」是指與這種儲存之前的藥物製劑的穩定性相比, 在一定條件下儲存後, 藥物製劑的穩定性的相對值 (用百分比表示)。

【0065】 藥物製劑的穩定性可以包括API的物理穩定性、化學穩定性和/或物理化學穩定性。

【0066】 可以透過蛋白單體百分比反映物理穩定性, 其可以透過 (例如) 尺寸排阻色層分析 (SEC) 測量在一定條件下儲存前後的單體的百分比來確定。

【0067】 可以透過化學修飾, 如脫醯胺、焦麩胺酸形成和/或離胺酸截短水平來反映化學穩定性, 其可以透過經由 (例如) 具有陽離子交換色層分析 (CEX) 和/或陰離子交換色層分析 (AEX) 分析的成像毛細管等電點聚焦 (iCIEF), 在一定條件下儲存前後的電荷不均一性的測量來確定。iCIEF結果可以包括主峰、酸性峰和鹼性峰, 以及主峰的pI。酸性峰表示酸性物質, 其定義為在陽離子交換色層分析 (CEX) 期間比主峰更早洗脫或者在陰離子交換色層分析法 (AEX) 分析期間比主峰更晚洗脫的抗體變體。可以透過修飾, 包括唾液酸、脫醯胺、非經典二硫鍵、三硫鍵、高甘露糖、糖化、透過毒尿酸修飾、半胱氨醯化、還原性二硫鍵、非還原性物質和/或片段來形成酸性物質。鹼性峰表示鹼性物質, 其定義

為在CEX期間比主峰更晚洗脫或者在AEX分析期間比主峰更早洗脫的材料。可以透過修飾，包括C末端Lys、N末端Glu、Asp異構化、琥珀醯亞胺、Met氧化、醯胺化、不完全二硫鍵、前導序列的不完全去除、從Ser向Arg的突變、糖基化、片段和/或聚集體來形成鹼性物質。主峰是指主要物質，其代表在色層分析上作為主峰洗脫的標靶抗體分子。主要物質不必需對應於未修飾的或未降解的抗體。事實上，主峰通常由具有三種類型的典型翻譯後修飾的抗體物質組成：（1）N末端麩醯胺酸（Gln）向焦Glu的環化；（2）重鏈C末端離胺酸（Lys）的去除；和（3）具有中性寡糖的CH2域中保守天冬醯胺酸（Asn）殘基的糖基化。還可以透過（例如）Caliper-SDS和SEC，透過在一定條件下儲存前後的API純度（例如，截短或碎片化水平）反映化學穩定性。

【0068】 可以透過低分子量百分比水平（LMW%）和/或高分子量百分比水平（HMW%）反映API的物理化學穩定性。如本文所使用的，與術語「LMW%」可互換使用的術語「低分子量百分比」是指低分子量（LMW）雜質（例如，Fab、Fc和單鏈）的百分比，其可以透過幾種途徑發生，如水解、自由基誘導的碎片化和酶促切割，並且表示生產、儲存、運輸和施用期間的物理化學不穩定性。如本文所使用的，與術語「HMW%」可互換使用的術語「高分子量百分比」是指高分子量（HMW）雜質（例如，二聚體、三聚體和多聚體）的百分比，其透過多種機制形成，如分子相互作用和化學交聯，並且表示生產、儲存、運輸和施用期間的膠體和構象不穩定性。可以透過經由（例如）SEC的在一定條件下儲存前後的測量來確定LMW%和HMW%。

【0069】 藥物製劑的穩定性還可以包括熱穩定性，其可以透過蛋白開始打開時的溫度（即，Tmonset）和/或透過第一/第二蛋白結構域半打開時的溫度（即Tm1/Tm2）反映，如透過差示掃描量熱法（DSC）所測量的。

【0070】 藥物製劑的穩定性還可以包括API的熱力學穩定性，其可以透過Tagg和/或kD反映，如透過動態光散射（DLS）所測量的。DLS提供了顆粒（例如，抗-OX40抗體或其抗原結合片段）在溶液中的流體動力學尺寸和粒徑分佈資訊，其通常作為時間和溫度的函數檢驗。蛋白質分子（例如，抗-OX40抗體或其抗原結合片段）開始顯示出寡聚或聚集傾向時的溫度被稱為聚集溫度（Tagg）。Tagg取決於緩衝液組成。Tagg越高，則蛋白（例如，抗-OX40抗體或其抗原結合片段）越穩定，並且蛋白的貨架期越長。還可以分析透過DLS所提供的資訊以確定作為濃度函數的平移擴散係數，並且平移擴散係數相對於濃度的分析導致產生了擴散相互作用參數kD。正的kD表示排斥相互作用，並且負的kD表示分子間相互吸引作用。正的kD值表示分子間相互排斥作用，而負的kD值表示分子間相互吸引作用。因此，正的kD值越大則表示聚集趨勢越小。

【0071】 在一些實施方式中，抗體蛋白質濃度、蛋白純度、蛋白活性、製劑pH、製劑滲透壓、製劑外觀、製劑中不溶性顆粒等可以用作藥物製劑穩定性的指示物。用於測量蛋白質穩定性的多種分析技術在本領域中是可用的並且在Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee主編, Marcel Dekker Inc., New York, New York Press (1991)和Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)中進行了綜述。在一些實施方式中，可以透過本領域中已知的方法，在所選條件下對藥物製劑的穩定性測量所選時間段。

【0072】 在一些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的API在儲存（40°C，4週）或反覆凍融（凍融5個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後保留的單體的百分比可以為約80%至約100%，約85%至約99%，約90%至約99%或者約95%至約99%，如透過SEC-HPLC所測量的。因此，與初始時間點的API相比，在儲存（40°C，4週）或反覆凍融（凍融5個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本發明揭露內容所述的藥物製劑內的API可以保留至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、

至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或甚至100%的物理穩定性，如透過SEC-HPLC所測量的。

【0073】 在一些實施方式中，在儲存（40°C，2或4週）或反覆凍融（凍融3個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本文所提供的藥物製劑的API的LMW雜質（例如，Fab、Fc和單鏈）在約0.1%至約3.4%之間、約0.15%至約3.35%之間、約0.2%至約3.3%之間、約0.3%至約3.2%之間、約0.4%至約3.1%之間或者約0.6%至約2%之間，如透過SEC-HPLC所測量的。因此，與初始時間點的API相比，在儲存（40°C，2或4週）或反覆凍融（凍融3個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本發明揭露內容所述的藥物製劑中的API可以保留至少96.6%、至少97%、至少98%、至少99.0%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或甚至至少99.9%的物理化學穩定性，如透過SEC-HPLC所測量的。具體地，在反覆凍融3個循環或者在25°C攪拌3天後本文所提供的藥物製劑的API的LMW雜質（例如，Fab、Fc和單鏈）僅為約0.1%，如透過SEC-HPLC所測量的，並因此，與初始時間點的API相比，在反覆凍融3個循環或者在25°C攪拌3天後，本發明揭露內容所述的藥物製劑中的API可以保留約99.9%的物理化學穩定性，如透過SEC-HPLC所測量的。

【0074】 在一些實施方式中，在儲存（40°C，4週）或者反覆凍融（凍融5個循環）或者攪拌（在25°C攪拌3天）後，本文所提供的藥物製劑的API的純度可以在約90%至約99%之間、約91%至約99%之間、約92%至約99%之間、約93%至約99%之間、約94%至約99%之間或者在約95%至約99%之間，如透過非還原性Caliper-SDS所測量的。因此，與初始時間點的API相比，在儲存（40°C，4週）或反覆凍融（凍融5個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本發明揭露內容所述的

藥物製劑內的API可以保留至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99.0%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%、至少99.9%或甚至100%的化學穩定性，如透過非還原性Caliper-SDS所測量的。

【0075】 在一些實施方式中，在儲存（40°C，4週）或反覆凍融（凍融5個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本文所提供的藥物製劑的API的純度可以為約90%至約100%、約91%至約100%、約92%至約100%、約93%至約100%、約94%至約100%或者約95%至約100%，如透過還原性Caliper-SDS所測量的。因此，與初始時間點的API相比，在儲存（40°C，4週）或反覆凍融（凍融5個循環）或攪拌（在25°C攪拌3天）後，本發明揭露內容所述的藥物製劑內的API可以保留至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99.0%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%、至少99.9%或甚至100%的化學穩定性，如透過非還原性Caliper-SDS所測量的。

【0076】 在一些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的T_{monset}不小於約50°C、不小於約50.5°C、不小於約51°C、不小於約51.5°C、不小於約52°C、不小於約52.5°C或不小於約53°C，如透過DSC所測量的。

【0077】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的T_{m1}不小於約60°C、不小於約60.1°C、不小於約60.2°C、不小於約60.3°C、不小於約60.4°C、不小於約60.5°C、不小於約60.6°C、不小於約60.7°C、不小於約60.8°C、不小於約60.9°C、不小於約61°C、不小於約61.2°C、不小於約61.4°C、不小於約61.6°C、不小於約61.8°C、不小於約62°C、不小於約62.2°C、不小於約62.4°C、不小於約62.6°C、不小於約62.8°C、不小於約63°C或不小於約63.2°C，如透過DSC所測量的。

【0078】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的 T_m 2不小於約75°C、不小於約76°C、不小於約76.1°C、不小於約76.2°C、不小於約76.3°C、不小於約76.4°C、不小於約76.5°C、不小於約76.6°C、不小於約76.7°C、不小於約76.8°C、不小於約76.9°C、不小於約77°C、不小於約77.2°C、不小於約77.4°C、不小於約77.6°C、不小於約77.8°C、不小於約78°C、不小於約78.1°C、不小於約78.2°C或不小於約78.3°C，如透過DSC所測量的。

【0079】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的 k_D 不小於約10、不小於約11、不小於約12、不小於約12.5、不小於約13、不小於約13.5、不小於約14、不小於約15、不小於約16、不小於約17、不小於約18或不小於約19，如透過DLS在20°C至40°C所測量的。

【0080】 在某些實施方式中，本文所提供的藥物製劑的 T_{agg} 不小於約59°C、不小於約59.2°C、不小於約59.4°C、不小於約59.6°C、不小於約59.8°C、不小於約60°C、不小於約60.2°C、不小於約60.4°C、不小於約60.6°C、不小於約60.8°C、不小於約61°C、不小於約61.2°C或不小於約61.4°C，如透過DLS對於包含濃度為2 mg/ml至10 mg/ml的API的製劑所測量的。

【0081】 在一些實施方式中，可以在儲存（例如，40°C，1、2或4週）、反覆凍融（例如，從-70°C至室溫凍融3或5個循環）或攪拌（例如，以300rpm，在25°C攪拌1或3天）後，透過所述製劑的外觀來測量本文所提供的藥物製劑的穩定性。在某些實施方式中，在本發明揭露的藥物製劑中未觀察到明顯的顆粒。

【0082】 在一些實施方式中，可以在儲存（例如，40°C，1、2或4週）、反覆凍融（例如，從-70°C至室溫凍融3或5個循環）或攪拌（例如，以300rpm，在25°C攪拌1或3天）後，透過所述製劑的pH來測量本文所提供的藥物製劑的穩定性。在某些實施方式中，與初始時間點的製劑相比，在儲存後觀察到本發明揭露的藥物製劑的pH幾乎無變化。

【0083】 在一些實施方式中，可以在儲存（例如，40°C，2或4週）、反覆凍融（例如，從-70°C至室溫凍融3或5個循環）或攪拌（例如，以300rpm，在25°C攪拌1或3天）後，透過所述製劑的API濃度來測量本文所提供的藥物製劑的穩定性。在某些實施方式中，如透過使用分光光度計的UV280讀數所確定的，與初試時間點的製劑相比，API濃度變化不超過2%、不超過1.9%、不超過1.8%、不超過1.7%、不超過1.6%、不超過1.5%、不超過1.4%、不超過1.3%、不超過1.2%、不超過1.1%、不超過1.0%、不超過0.9%、不超過0.8%、不超過0.7%、不超過0.6%、不超過0.5%、不超過0.4%、不超過0.3%、不超過0.2%、不超過0.1%。在某些實施方式中，對於本發明揭露的藥物製劑，未觀察到API濃度變化。

【0084】 在一些實施方式中，可以在儲存（例如，40°C，4週）、反覆凍融（例如，從-70°C至室溫凍融5個循環）或攪拌（例如，以300rpm，在25°C攪拌3天）後，透過製劑中顯微鏡可見的顆粒數目來測量本文所提供的藥物製劑的穩定性，如（例如）實施例4，表18中所示。具體地，在攪拌（例如，以300rpm，25°C，3天）後製劑中顯微鏡可見的顆粒數目小於1500/mL、1400/mL、1300/mL、1200/mL、1100/mL、1000/mL、900/mL、800/mL、700/mL、600/mL、500/mL、400/mL、300/mL、200/mL、100/mL、90/mL、80/mL、70/mL、60/mL、50/mL、40/mL、30/mL、20/mL、10/mL或甚至小於2/mL。顯微鏡可見的顆粒可以在患者內引起抗藥物抗體，其可能不利地影響治療效力和/或引起異常免疫反應。

【0085】 在一些實施方式中，可以透過API的活性（例如，結合效力）測量本文所提供的藥物製劑的穩定性。可以使用（例如）指示API功能的體外、體內和/或原位測定來測量API活性。本發明揭露的藥物製劑中API的穩定性的保留可以包括（例如）基於測定差異度，在40°C儲存4週後，約50%至約100%或以上的API的活性保留。例如，在本文所提供的藥物組合物的API的儲存或反覆凍融或攪拌後，如透過結合測定所測量的，與初始時間點的API相比，本文所提供的藥

物製劑可以保留約80%至約99%之間、約85%至約99%之間、約86%至約99%之間、約88%至約99%之間、約90%至約99%之間、約92%至約99%之間、約94%至約99%之間、約96%至約99%之間或者約98%至約99%之間的活性。

【0086】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑的API的活性的保留可以為至少90%，至少91%，至少92%，至少93%，至少94%，至少95%，至少96%，至少97%或者至少99%。在一些其它實施方式中，在所述藥物組合物的API的儲存或反覆凍融或攪拌後，與初始時間點的API的活性相比，本發明揭露內容所述的藥物製劑的API的活性保留可以大於100%，例如，102%、104%、106%、108%、110%或112%或以上。

【0087】 如本文所使用的，術語「初始時間點」是指首次在藥物製劑中製備API或首次檢查品質（例如，物理和/或化學穩定性）的時間，其可以由T0表示。

【0088】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以長期維持穩定，其中如以上所提及的API的穩定性和/或功能活性隨時間維持相對恆定。可以對本發明揭露的藥物製劑進行長期穩定性測試，例如，可以將所述藥物製劑在2-8°C儲存1年，並且在第1、第3、第6和第12個月採集樣品進行測量。在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以維持至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月或至少12個月的穩定和功能性。

【0089】 可以透過承認這種批准的法律所授權的國際或國家機關批准本發明揭露內容所述的藥物製劑用於藥物用途，所述機關例如中國國家藥品監督管理局（NMPA）、美國食品藥物管理局（FDA）、歐洲藥品評價局（EMA）、日本厚生勞動省（MHLW）、藥物管理局（TGA）、臺灣食品藥物管理署（TFDA）或者該機關的下轄機關，特別優選地NMPA或該機關的下轄機關。

【0090】本發明揭露的優勢之一在於提供抵抗生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存期間所發生的惡劣條件的毒性降低且治療效力提高的穩定藥物製劑。本文所提供的穩定藥物製劑可以提高施用的容易性，降低施用頻率並減少患者注射時所經歷的疼痛的量。例如，當藥物製劑在生產、包裝、分裝、運輸、儲存和施用期間維持物理、化學、物理化學和/或熱穩定性時，透過靜脈內或皮下的腸胃外途徑的施用將更安全且更有效。

【0091】主要透過所述藥物組合物的多種賦形劑賦予藥物組合物中API抵抗生產、包裝、分裝、運輸、施用和儲存期間所發生的惡劣條件的穩定性。如本文所使用的，術語「賦形劑」是指治療非活性物質，如緩衝液、穩定劑、介面活性劑、滲壓劑、冷凍保護劑、膨脹劑、稀釋劑、凍乾保護劑、媒介物、金屬離子源、抗-氧化劑、防腐劑和/或螯合劑，它們在本領域中是熟知的並且對於它們的描述可見於，例如，Wang W *Int. J. Pharm.* 203:1-60 (2000)和Wang W., *Int. J. Pharm.* 185:129-88 (1999)。本文所提供的藥物製劑中的賦形劑的組合物使得蛋白降解最小/優化了蛋白質穩定性，並因此保留了API的安全性和效力。隨後詳細描述了在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的賦形劑。

【0092】 緩衝液

【0093】維持所期望的藥物製劑的pH將積極影響所述藥物製劑的穩定性、有效性和貨架期。為了維持pH，可以在藥物製劑中包括一種或多種緩衝劑或緩衝液。術語「緩衝液」是指當在藥物製劑中使用時已知安全並且將所述製劑的pH維持或控制在所期望的範圍內的透過其酸鹼共軛組分的作用抵抗pH變化的緩衝溶液。能夠將pH控制在弱酸性pH至弱鹼性pH（例如，pH 5.0-8.0）的範圍內的可接受的緩衝液包括（但不限於）以下中的一種或任意組合：磷酸鹽緩衝液、乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、精胺酸緩衝液、2-氨基-2-羥甲基-1,3-丙二醇（TRIS）

緩衝液、組胺酸緩衝液、麩胺酸緩衝液、天冬胺酸緩衝液、麩胺酸&組胺酸緩衝液、天冬胺酸&組胺酸緩衝液、檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液等。

【0094】本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含允許所述藥物製劑具有以下pH的緩衝液：5.0-8.0，如pH 5.0-5.5、5.5-6.5或6.5-8.0。在一些實施方式中，適合的緩衝液允許本發明揭露內容所述的藥物製劑具有5.0-6.0的pH。在一些實施方式中，適合的緩衝液允許本發明揭露內容所述的藥物製劑具有5.0-5.5的pH。具體地，本發明揭露內容所述的藥物製劑的pH可以是以上所列的pH範圍中的任何pH值，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、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9或8.0。在優選的實施方式中，適合的緩衝液允許本發明揭露內容所述的藥物製劑具有約5.0的pH。

【0095】可以將藥物製劑的pH控制在所期望的範圍內的緩衝液的實例包括乙酸鹽緩衝液、精胺酸緩衝液、麩胺酸緩衝液、天冬胺酸緩衝液、組胺酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液和其它有機或無機酸緩衝液。這些緩衝液可以單獨使用，作為另外一種選擇，這些緩衝液中的兩種或更多種可以組合使用。

【0096】與「麩胺酸鹽緩衝液」可互換使用的「麩胺酸緩衝液」是指包含任選地與其相應共軛鹼平衡的麩胺酸的緩衝液。麩胺酸緩衝液的麩胺酸形式可以包含麩胺酸、麩胺酸根離子和/或包含麩胺酸鹽，如麩胺酸的鈉、鉀、銨、鈣或鎂鹽的麩胺酸鹽。該術語包括麩胺酸的L和D形式兩者。麩胺酸緩衝液的緩衝能力與麩胺酸的pKa值高度相關。已很好地認識到胺基酸的緩衝區是其pKa值附近的pH範圍。麩胺酸具有2.2、9.7的pKa值，和4.3的側鏈pKa，胺基酸的pKa值的詳細描述可見於，例如，Amino Acids, the Henderson-Hasselbalch Equation, and Isoelectric Points。(2021年9月28日) 2021年10月12日從

<https://chem.libretexts.org/@go/page/36468>檢索)。因此，麩胺酸鹽緩衝液將具有在這些值周圍的緩衝能力。

【0097】 所述「組胺酸緩衝液」是指包含組胺酸離子的緩衝液。組胺酸緩衝液可以包含組胺酸、鹽酸組胺酸、乙酸組胺酸、磷酸組胺酸、硫酸組胺酸等中的一種或多種。組胺酸具有1.8、9.2的pKa值，以及6.0的側鏈pKa，並因此組胺酸緩衝液將具有在這些值周圍的緩衝能力。在一些實施方式中，組胺酸緩衝液是組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，組胺酸緩衝液的pH可以是5.5-6.5的範圍內的任何pH值，如5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5。

【0098】 與「天冬胺酸鹽緩衝液」可互換使用的「天冬胺酸緩衝液」是指包含任選地與其共軛鹼平衡的天冬胺酸的緩衝液。可以從天冬胺酸鹽製備緩衝液，如天冬胺酸鈉、天冬胺酸鉀、天冬胺酸銨、天冬胺酸鈣或天冬胺酸鎂。天冬胺酸具有2.1、9.8的pKa，以及3.9的側鏈pKa，天冬胺酸的pKa值的詳細描述可見於，例如，Amino Acids, the Henderson-Hasselbalch Equation, and Isoelectric Points. (2021年9月28日) 2021年10月12日從<https://chem.libretexts.org/@go/page/36468>檢索)。因此，天冬胺酸緩衝液將具有在這些值周圍的緩衝能力。

【0099】 「檸檬酸鹽緩衝液」是包含檸檬酸鹽離子的緩衝液。檸檬酸鹽緩衝液可以包含檸檬酸、檸檬酸一鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉、檸檬酸一鉀、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀、氯化鈉、氯化鉀等中的一種或多種。檸檬酸鹽緩衝液的pH可以是3.0-6.2的範圍內的任何pH值。

【0100】 如本文所使用的，術語「精胺酸緩衝液」是指包含與其共軛酸，如HCl平衡的精胺酸的緩衝液。精胺酸具有2.1、9.0的pKa，和12.5的側鏈pKa，精胺酸的pKa值的詳細描述可見於，例如，Amino Acids, the Henderson-Hasselbalch Equation, and Isoelectric Points。 (2021年9月28日) 2021年10月12日從

<https://chem.libretexts.org/@go/page/36468>檢索)。因此，精胺酸緩衝液將具有在這些值周圍的緩衝能力。

【0101】 與「乙酸緩衝液」可互換使用的「乙酸鹽緩衝液」是指包含與其相應共軛鹼平衡的乙酸的緩衝液。可以從乙酸鹽，如乙酸钠、乙酸鉀、乙酸銨、乙酸鈣或乙酸鎂製備緩衝液。檸檬酸鹽緩衝液的pH可以是3.6-5.8的範圍內的任何pH值。

【0102】 可以與術語「麩胺酸和組胺酸緩衝液」、「麩胺酸/組胺酸緩衝液」或「麩胺/組胺酸緩衝液」可互換使用的術語「麩胺酸&組胺酸緩衝液」是指包含麩胺酸緩衝液和組胺酸緩衝液的緩衝液系統，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。麩胺酸&組胺酸緩衝液的麩胺酸部分可以包含麩胺酸、麩胺酸根離子和/或包含麩胺酸鹽，如麩胺酸的鈉、鉀、銨、鈣或鎂鹽的麩胺酸鹽。該術語包括麩胺酸的L和D形式兩者。在一些實施方式中，麩胺酸&組胺酸緩衝液由麩胺酸和組胺酸組成，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。在一些實施方式中，麩胺酸&組胺酸緩衝液的pH可以是5.0-8.0的範圍內的任何pH值。

【0103】 可以與術語「天冬胺酸和組胺酸緩衝液」或「天冬胺酸/組胺酸緩衝液」可互換使用的術語「天冬胺酸&組胺酸緩衝液」是指包含天冬胺酸緩衝液和組胺酸緩衝液的緩衝液系統，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。天冬胺酸&組胺酸緩衝液的天冬胺酸形式可以包含天冬胺酸、天冬胺酸根離子和/或包含天冬胺酸鹽，如天冬胺酸的鈉、鉀、銨、鈣或鎂鹽的天冬胺酸鹽。該術語包括天冬胺酸的L和D形式兩者。在一些實施方式中，天冬胺酸&組胺酸緩衝液由天冬胺酸和組胺酸組成，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。在一些實施方式中，天冬胺酸&組胺酸緩衝液的pH可以是5.0-8.0的範圍內的任何pH值。

【0104】 可以與術語「檸檬酸鹽和精胺酸緩衝液」或「檸檬酸鹽/精胺酸緩衝液」可互換使用的術語「檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液」是指包含檸檬酸緩衝液和精胺酸緩衝液的緩衝液系統，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。在一些實施方式中，檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液由檸檬酸和精胺酸組成，任選地用酸或鹼調整最終pH，如HCl或NaOH。在一些實施方式中，檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液的pH可以是4.0-8.0的範圍內的任何pH值。

【0105】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0-8.0的麩胺酸&組胺酸緩衝液或者天冬胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液，其處於約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、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9或8.0的pH。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0-6.0的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0-5.5的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。

【0106】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含由天冬胺酸和組胺酸組成的天冬胺酸&組胺酸緩衝液，其處於約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、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9或8.0的pH。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0-6.0的由天冬胺酸和組胺酸組成的天冬胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0-5.5的由天冬胺酸和組胺酸組成的天冬胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實

施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含pH約5.0的由天冬胺酸和組胺酸組成的天冬胺酸&組胺酸緩衝液。

【0107】如本文所使用的，緩衝液的濃度是指緩衝液中緩衝液離子的濃度。在一些實施方式中，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的緩衝液的適合的濃度可以為1-100 mmol/L。在一些實施方式中，所述緩衝液的濃度是以上範圍內的任何濃度值。例如，緩衝液的濃度為約10-90 mmol/L、約10-80 mmol/L、約10-70 mmol/L、約10-60 mmol/L、約10-50 mmol/L、約10-40 mmol/L、約10-30 mmol/L或約20 mmol/L。在一些實施方式中，所述緩衝液的濃度是以上範圍內的任何濃度值。例如，緩衝液的濃度為約11-29 mmol/L、約12-28 mmol/L、約13-27 mmol/L、約14-26 mmol/L、約15-25 mmol/L、約16-24 mmol/L、約17-23 mmol/L、約18-22 mmol/L或約19-21 mmol/L，其取決於具體的緩衝液和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0108】在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的緩衝液：至少2 mmol/L、至少3 mmol/L、至少4 mmol/L、至少5 mmol/L、至少6 mmol/L、至少7 mmol/L、至少8 mmol/L、至少9 mmol/L、至少11 mmol/L、至少12 mmol/L、至少13 mmol/L、至少14 mmol/L、至少15 mmol/L、至少16 mmol/L、至少17 mmol/L、至少18 mmol/L、至少19 mmol/L、至少22 mmol/L、至少22 mmol/L、至少23 mmol/L、至少24 mmol/L、至少25 mmol/L、至少26 mmol/L、至少27 mmol/L、至少28 mmol/L、至少29 mmol/L、至少31 mmol/L、至少32 mmol/L、至少33 mmol/L、至少34 mmol/L、至少35 mmol/L、至少36 mmol/L、至少37 mmol/L、至少38 mmol/L、至少39 mmol/L、至少41 mmol/L、至少42 mmol/L、至少43 mmol/L、至少44 mmol/L、至少45 mmol/L、至少46 mmol/L、至少47 mmol/L、至少48 mmol/L、至少49 mmol/L、至少51 mmol/L、至少52 mmol/L、至少53 mmol/L、至少54 mmol/L、至少55 mmol/L、至少56 mmol/L、至少57 mmol/L、

至少58 mmol/L、至少59 mmol/L、至少61 mmol/L、至少62 mmol/L、至少63 mmol/L、至少64 mmol/L、至少65 mmol/L、至少66 mmol/L、至少67 mmol/L、至少68 mmol/L、至少69 mmol/L、至少71 mmol/L、至少72 mmol/L、至少73 mmol/L、至少74 mmol/L、至少75 mmol/L、至少76 mmol/L、至少77 mmol/L、至少78 mmol/L、至少79 mmol/L、至少81 mmol/L、至少82 mmol/L、至少83 mmol/L、至少84 mmol/L、至少85 mmol/L、至少86 mmol/L、至少87 mmol/L、至少88 mmol/L、至少89 mmol/L、至少91 mmol/L、至少92 mmol/L、至少93 mmol/L、至少94 mmol/L、至少95 mmol/L、至少96 mmol/L、至少97 mmol/L、至少98 mmol/L或至少99 mmol/L，其取決於具體的緩衝液和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0109】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的緩衝液：至多2 mmol/L、至多3 mmol/L、至多4 mmol/L、至多5 mmol/L、至多6 mmol/L、至多7 mmol/L、至多8 mmol/L、至多9 mmol/L、至多11 mmol/L、至多12 mmol/L、至多13 mmol/L、至多14 mmol/L、至多15 mmol/L、至多16 mmol/L、至多17 mmol/L、至多18 mmol/L、至多19 mmol/L、至多22 mmol/L、至多22 mmol/L、至多23 mmol/L、至多24 mmol/L、至多25 mmol/L、至多26 mmol/L、至多27 mmol/L、至多28 mmol/L、至多29 mmol/L、至多31 mmol/L、至多32 mmol/L、至多33 mmol/L、至多34 mmol/L、至多35 mmol/L、至多36 mmol/L、至多37 mmol/L、至多38 mmol/L、至多39 mmol/L、至多41 mmol/L、至多42 mmol/L、至多43 mmol/L、至多44 mmol/L、至多45 mmol/L、至多46 mmol/L、至多47 mmol/L、至多48 mmol/L、至多49 mmol/L、至多51 mmol/L、至多52 mmol/L、至多53 mmol/L、至多54 mmol/L、至多55 mmol/L、至多56 mmol/L、至多57 mmol/L、至多58 mmol/L、至多59 mmol/L、至多61 mmol/L、至多62 mmol/L、至多63 mmol/L、至多64 mmol/L、至多65 mmol/L、至多66 mmol/L、至多67 mmol/L、至多68 mmol/L、至多69 mmol/L、至多71 mmol/L、至多72 mmol/L、至多73 mmol/L、

至多74 mmol/L、至多75 mmol/L、至多76 mmol/L、至多77 mmol/L、至多78 mmol/L、至多79 mmol/L、至多81 mmol/L、至多82 mmol/L、至多83 mmol/L、至多84 mmol/L、至多85 mmol/L、至多86 mmol/L、至多87 mmol/L、至多88 mmol/L、至多89 mmol/L、至多91 mmol/L、至多92 mmol/L、至多93 mmol/L、至多94 mmol/L、至多95 mmol/L、至多96 mmol/L、至多97 mmol/L、至多98 mmol/L或至多99 mmol/L，其取決於具體的緩衝液和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0110】 緩衝液的其它濃度也在所提供的本發明揭露的預期內，即所述緩衝液具有足夠的緩衝能力以在某些情況下，如在生產、包裝、分裝、運輸、施用和/或儲存期間維持所選的製劑pH。

【0111】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含麩胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含濃度1-100 mmol/L的麩胺酸&組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以上範圍內的任何濃度值的麩胺酸&組胺酸緩衝液。例如，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液：約10-90 mmol/L、約10-80 mmol/L、約10-70 mmol/L、約10-60 mmol/L、約10-50 mmol/L、約10-40 mmol/L、約10-30 mmol/L或約20 mmol/L。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液：約11-29 mmol/L、約12-28 mmol/L、約13-27 mmol/L、約14-26 mmol/L、約15-25 mmol/L、約16-24 mmol/L、約17-23 mmol/L、約18-22 mmol/L或約19-21 mmol/L。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以上範圍內的任何濃度值的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。

【0112】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液：至少2 mmol/L、至少3 mmol/L、至少4 mmol/L、至少5 mmol/L、至少6 mmol/L、至少7 mmol/L、至少8 mmol/L、至少9 mmol/L、

至少11 mmol/L、至少12 mmol/L、至少13 mmol/L、至少14 mmol/L、至少15 mmol/L、至少16 mmol/L、至少17 mmol/L、至少18 mmol/L、至少19 mmol/L、至少22 mmol/L、至少22 mmol/L、至少23 mmol/L、至少24 mmol/L、至少25 mmol/L、至少26 mmol/L、至少27 mmol/L、至少28 mmol/L、至少29 mmol/L、至少31 mmol/L、至少32 mmol/L、至少33 mmol/L、至少34 mmol/L、至少35 mmol/L、至少36 mmol/L、至少37 mmol/L、至少38 mmol/L、至少39 mmol/L、至少41 mmol/L、至少42 mmol/L、至少43 mmol/L、至少44 mmol/L、至少45 mmol/L、至少46 mmol/L、至少47 mmol/L、至少48 mmol/L、至少49 mmol/L、至少51 mmol/L、至少52 mmol/L、至少53 mmol/L、至少54 mmol/L、至少55 mmol/L、至少56 mmol/L、至少57 mmol/L、至少58 mmol/L、至少59 mmol/L、至少61 mmol/L、至少62 mmol/L、至少63 mmol/L、至少64 mmol/L、至少65 mmol/L、至少66 mmol/L、至少67 mmol/L、至少68 mmol/L、至少69 mmol/L、至少71 mmol/L、至少72 mmol/L、至少73 mmol/L、至少74 mmol/L、至少75 mmol/L、至少76 mmol/L、至少77 mmol/L、至少78 mmol/L、至少79 mmol/L、至少81 mmol/L、至少82 mmol/L、至少83 mmol/L、至少84 mmol/L、至少85 mmol/L、至少86 mmol/L、至少87 mmol/L、至少88 mmol/L、至少89 mmol/L、至少91 mmol/L、至少92 mmol/L、至少93 mmol/L、至少94 mmol/L、至少95 mmol/L、至少96 mmol/L、至少97 mmol/L、至少98 mmol/L或至少99 mmol/L。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以上範圍內的任何濃度值的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。

【0113】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液：至多2 mmol/L、至多3 mmol/L、至多4 mmol/L、至多5 mmol/L、至多6 mmol/L、至多7 mmol/L、至多8 mmol/L、至多9 mmol/L、至多11 mmol/L、至多12 mmol/L、至多13 mmol/L、至多14 mmol/L、至多15

mmol/L、至多16 mmol/L、至多17 mmol/L、至多18 mmol/L、至多19 mmol/L、至多22 mmol/L、至多22 mmol/L、至多23 mmol/L、至多24 mmol/L、至多25 mmol/L、至多26 mmol/L、至多27 mmol/L、至多28 mmol/L、至多29 mmol/L、至多31 mmol/L、至多32 mmol/L、至多33 mmol/L、至多34 mmol/L、至多35 mmol/L、至多36 mmol/L、至多37 mmol/L、至多38 mmol/L、至多39 mmol/L、至多41 mmol/L、至多42 mmol/L、至多43 mmol/L、至多44 mmol/L、至多45 mmol/L、至多46 mmol/L、至多47 mmol/L、至多48 mmol/L、至多49 mmol/L、至多51 mmol/L、至多52 mmol/L、至多53 mmol/L、至多54 mmol/L、至多55 mmol/L、至多56 mmol/L、至多57 mmol/L、至多58 mmol/L、至多59 mmol/L、至多61 mmol/L、至多62 mmol/L、至多63 mmol/L、至多64 mmol/L、至多65 mmol/L、至多66 mmol/L、至多67 mmol/L、至多68 mmol/L、至多69 mmol/L、至多71 mmol/L、至多72 mmol/L、至多73 mmol/L、至多74 mmol/L、至多75 mmol/L、至多76 mmol/L、至多77 mmol/L、至多78 mmol/L、至多79 mmol/L、至多81 mmol/L、至多82 mmol/L、至多83 mmol/L、至多84 mmol/L、至多85 mmol/L、至多86 mmol/L、至多87 mmol/L、至多88 mmol/L、至多89 mmol/L、至多91 mmol/L、至多92 mmol/L、至多93 mmol/L、至多94 mmol/L、至多95 mmol/L、至多96 mmol/L、至多97 mmol/L、至多98 mmol/L或至多99 mmol/L。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以上範圍內的任何濃度值的由麩胺酸和組胺酸組成的麩胺酸&組胺酸緩衝液。

【0114】 由於天冬胺酸與麩胺酸僅相差一個亞甲基，因此可以預期當用天冬胺酸替換上述麩胺酸&組胺酸緩衝液中的麩胺酸時，將實現類似的技術效果（例如，維持最終藥物製劑的正確pH）。

【0115】 穩定劑

【0116】本發明揭露的藥物製劑可以包含一種或多種穩定劑。如本文所使用的，術語「穩定劑」是指可以幫助維持API結構和/或最小化靜電、蛋白-蛋白相互作用的試劑，和/或是指賦予藥物製劑所期望的滲透性（例如，等滲性、低張性或高滲性），從而最終藥物製劑將適合於施用的試劑。換言之，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑還可以起到可以賦予藥物適合的滲透張力以避免跨過接觸藥物的細胞膜的淨水流出的等張劑的作用。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的製劑具有與人血液基本相同的滲透壓。

【0117】示例性的穩定劑包括（但不限於）多元醇（例如，山梨糖醇、甘露糖醇）、糖（例如，葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、右旋糖）和/或鹽（例如，氯化鈉、硫酸鈉、乙酸銨、氯化鉀、磷酸鈣）。

【0118】在一些實施方式中，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑選自糖。在一些實施方式中，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑選自蔗糖、海藻糖或其組合。在一些實施方式中，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑選自多元醇。在一些實施方式中，在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑選自山梨糖醇、甘露糖醇或其組合。

【0119】在一些實施方式中，可以基於最終製劑所期望的滲透性確定在本發明揭露內容所述的藥物製劑中所使用的穩定劑的類型和濃度。例如，約5%的山梨糖醇可以實現等滲性，而將需要約9%的蔗糖以實現等滲性。在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含約0.5%-50% (w/v) 的濃度的穩定劑。在一些實施方式中，所述穩定劑的濃度是以上範圍內的任何值。例如，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的穩定劑：約1%至約40% (w/v)、約1.5%至約39.5% (w/v)、約2%至約39% (w/v)、約2.5%至約38.5% (w/v)、約3%至約38% (w/v)、約3%至約36% (w/v)、約3%至約34% (w/v)、約3%至約32% (w/v)、約3%至約30% (w/v)、約3%至約28% (w/v)、約3%至約26% (w/v)、

約3%至約24% (w/v)、約3%至約22% (w/v)、約3%至約20% (w/v)、約3.2%至約18% (w/v)、約3.4%至約16% (w/v)、約2%至約30% (w/v)、約3%至約20% (w/v)、約3.2%至約18% (w/v)、約3.4%至約16% (w/v)、約3.6%至約14% (w/v)、約4%至約12% (w/v)、約6%至約10% (w/v) 或約8% (w/v)。

【0120】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的穩定劑：至少0.5% (w/v)、至少1% (w/v)、至少1.5% (w/v)、至少2% (w/v)、至少2.5% (w/v)、至少3% (w/v)、至少3.5% (w/v)、至少4% (w/v)、至少4.5% (w/v)、至少5% (w/v)、至少5.5% (w/v)、至少6% (w/v)、至少6.5% (w/v)、至少7% (w/v)、至少7.5% (w/v)、至少8% (w/v)、至少8.1% (w/v)、至少8.2% (w/v)、至少8.3% (w/v)、至少8.4% (w/v)、至少8.5% (w/v)、至少8.6% (w/v)、至少8.7% (w/v)、至少8.8% (w/v)、至少8.9% (w/v)、至少9% (w/v)、至少9.5% (w/v)、至少10% (w/v)、至少10.5% (w/v)、至少11% (w/v)、至少11.5% (w/v)、至少12% (w/v)、至少12.5% (w/v)、至少13% (w/v)、至少13.5% (w/v)、至少14% (w/v)、至少14.5% (w/v)、至少15% (w/v)、至少15.5% (w/v)、至少16% (w/v)、至少16.5% (w/v)、至少17% (w/v)、至少17.5% (w/v)、至少18% (w/v)、至少18.5% (w/v)、至少19% (w/v)、至少19.5% (w/v)、至少20% (w/v)、至少20.5% (w/v)、至少21% (w/v)、至少21.5% (w/v)、至少22% (w/v)、至少22.5% (w/v)、至少23% (w/v)、至少23.5% (w/v)、至少24% (w/v)、至少24.5% (w/v)、至少25% (w/v)、至少25.5% (w/v)、至少26% (w/v)、至少26.5% (w/v)、至少27% (w/v)、至少27.5% (w/v)、至少28% (w/v)、至少28.5% (w/v)、至少29% (w/v)、至少29.5% (w/v)、至少30% (w/v)、至少30.5% (w/v)、至少31% (w/v)、至少31.5% (w/v)、至少32% (w/v)、至少32.5% (w/v)、至少33% (w/v)、至少33.5% (w/v)、至少34% (w/v)、至少34.5% (w/v)、

至少35% (w/v)、至少35.5% (w/v)、至少36% (w/v)、至少36.5% (w/v)、至少37% (w/v)、至少37.5% (w/v)、至少38% (w/v)、至少38.5% (w/v)、至少39% (w/v)、至少39.5% (w/v)、至少40% (w/v)、至少40.5% (w/v)、至少41% (w/v)、至少41.5% (w/v)、至少42% (w/v)、至少42.5% (w/v)、至少43% (w/v)、至少43.5% (w/v)、至少44% (w/v)、至少44.5% (w/v)、至少45% (w/v)、至少45.5% (w/v)、至少46% (w/v)、至少46.5% (w/v)、至少47% (w/v)、至少47.5% (w/v)、至少48% (w/v)、至少48.5% (w/v)、至少49% (w/v) 或至少49.5% (w/v)，其取決於具體的穩定劑和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0121】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的穩定劑：至多1% (w/v)、至多1.5% (w/v)、至多2% (w/v)、至多2.5% (w/v)、至多3% (w/v)、至多3.5% (w/v)、至多4% (w/v)、至多4.5% (w/v)、至多5% (w/v)、至多5.5% (w/v)、至多6% (w/v)、至多6.5% (w/v)、至多7% (w/v)、至多7.5% (w/v)、至多8% (w/v)、至多8.1% (w/v)、至多8.2% (w/v)、至多8.3% (w/v)、至多8.4% (w/v)、至多8.5% (w/v)、至多8.6% (w/v)、至多8.7% (w/v)、至多8.8% (w/v)、至多8.9% (w/v)、至多9% (w/v)、至多9.5% (w/v)、至多10% (w/v)、至多10.5% (w/v)、至多11% (w/v)、至多11.5% (w/v)、至多12% (w/v)、至多12.5% (w/v)、至多13% (w/v)、至多13.5% (w/v)、至多14% (w/v)、至多14.5% (w/v)、至多15% (w/v)、至多15.5% (w/v)、至多16% (w/v)、至多16.5% (w/v)、至多17% (w/v)、至多17.5% (w/v)、至多18% (w/v)、至多18.5% (w/v)、至多19% (w/v)、至多19.5% (w/v)、至多20% (w/v)、至多20.5% (w/v)、至多21% (w/v)、至多21.5% (w/v)、至多22% (w/v)、至多22.5% (w/v)、至多23% (w/v)、至多23.5% (w/v)、至多24% (w/v)、至多24.5% (w/v)、至多25% (w/v)、至

多25.5% (w/v) 、至多26% (w/v) 、至多26.5% (w/v) 、至多27% (w/v) 、至多27.5% (w/v) 、至多28% (w/v) 、至多28.5% (w/v) 、至多29% (w/v) 、至多29.5% (w/v) 、至多30% (w/v) 、至多30.5% (w/v) 、至多31% (w/v) 、至多31.5% (w/v) 、至多32% (w/v) 、至多32.5% (w/v) 、至多33% (w/v) 、至多33.5% (w/v) 、至多34% (w/v) 、至多34.5% (w/v) 、至多35% (w/v) 、至多35.5% (w/v) 、至多36% (w/v) 、至多36.5% (w/v) 、至多37% (w/v) 、至多37.5% (w/v) 、至多38% (w/v) 、至多38.5% (w/v) 、至多39% (w/v) 、至多39.5% (w/v) 、至多40% (w/v) 、至多40.5% (w/v) 、至多41% (w/v) 、至多41.5% (w/v) 、至多42% (w/v) 、至多42.5% (w/v) 、至多43% (w/v) 、至多43.5% (w/v) 、至多44% (w/v) 、至多44.5% (w/v) 、至多45% (w/v) 、至多45.5% (w/v) 、至多46% (w/v) 、至多46.5% (w/v) 、至多47% (w/v) 、至多47.5% (w/v) 、至多48% (w/v) 、至多48.5% (w/v) 、至多49% (w/v) 、至多49.5% (w/v) 或至多50% (w/v) ，其取決於具體的穩定劑和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0122】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含蔗糖。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的蔗糖：約4%-12% (w/v) 、約5%-11% (w/v) 、約6%-10% (w/v) 、約7%-9% (w/v) 或約8% (w/v) 。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於約8% (w/v) 的濃度的蔗糖。

【0123】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含山梨糖醇。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的山梨糖醇：約0.5%-10% (w/v) 、約1%-9.5% (w/v) 、約1.5%-9% (w/v) 、約2%-8.5% (w/v) 、約2.5%-8% (w/v) 、約3%-7.5% (w/v) 、約3.5%-7% (w/v) 、約4%-6.5% (w/v) 、約4.5%-6% (w/v) 、約5%-5.5% (w/v) 或約4.5% (w/v) 。在

一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於約4.5% (w/v) 的濃度的山梨糖醇。

【0124】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含海藻糖。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的海藻糖：約4%-14% (w/v)、約5%-13% (w/v)、約6%-12% (w/v)、約7%-11% (w/v)、約7.5%-10.5% (w/v)、約8%-10% (w/v)、約8.2%-9.8% (w/v)、約8.4%-9.6% (w/v)、約8.6%-9.4% (w/v)、約8.8%-9.2% (w/v)、約9.0% (w/v) 或約8.8% (w/v)。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於約8.8% (w/v) 的濃度的海藻糖。

【0125】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑具有在約200-400 mOsmol.kg、約250-350 mOsmol.kg、約280-320 mOsmol.kg、約285 mOsmol.kg、約290 mOsmol.kg或約300 mOsmol.kg的範圍內的滲透性。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑具有 300 ± 10 mOsmol.kg的滲透性。

【0126】 介面活性劑

【0127】 本發明揭露內容所述的藥物製劑還可以包含一種或多種介面活性劑，從而在液體製劑處理、冷凍乾燥、凍乾製劑復原和/或藥物製劑運輸期間（例如）調整滲透性、防止、控制或最大程度減少聚集（例如，界面誘導的聚集）、顆粒形成和/或表面吸附（例如，表面-誘導的降解）。具體地，介面活性劑的表面層可以防止蛋白質分子以足夠的濃度（例如，大約介面活性劑的膠束濃度）吸附在界面處，並且照此可以最大程度減少表面-誘導的API降解。如本文所使用的，術語「介面活性劑」是指起作用以降低其中溶解了物質的液體的表面張力的物質（例如，具有兩親性結構，即親水性和疏水性兩者的有機材料）。基於表面活性部分的電荷，可以將介面活性劑區分為離子型（例如，陰離子型、陽離子型）和非離子型介面活性劑。介面活性劑在本領域中是熟知的，並且對它的描述可見

於（例如）Randolph T.W. and Jones L.S., Surfactant-protein interactions. Pharm Biotechnol. 13:159-75 (2002)。

【0128】 示例性離子型介面活性劑包括（但不限於）陰離子、陽離子和兩性離子介面活性劑。示例性陰離子介面活性劑包括（但不限於）磺酸酯-基介面活性劑或者羧酸酯-基介面活性劑，如脂肪酸鹽、肥皂、月桂基硫酸銨、十二烷基硫酸鈉（SDS）及其它烷基硫酸鹽。示例性陽離子介面活性劑包括（但不限於）季銨-基介面活性劑，如乙醯基氯化吡啶鎊、苯紮氯銨、乙醯基三甲基溴化銨（CTAB）和多乙氧基化牛脂胺（POEA）。示例性兩性離子介面活性劑包括（但不限於）十二烷基二甲基氧化胺、醯丙胺基甜菜鹼、十二烷基甜菜鹼和可可兩性甘胺酸鹽。

【0129】 示例性非離子型介面活性劑包括（但不限於）烷基聚乙炔氧化物、烷基多葡萄糖甙（例如，辛基葡萄糖苷和癸基麥芽糖苷）、脂肪醇（例如，乙醯基醇和油醇）、椰油醯胺DEA、椰油醯胺MEA、椰油醯胺TEA、泊洛沙姆（例如，泊洛沙姆188、泊洛沙姆407）、Triton、聚乙二醇、聚丙二醇以及乙二醇和丙二醇的共聚物（例如，Pluronic，PF68等）和聚山梨酯（例如，聚山梨酯20、聚山梨酯28、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯65、聚山梨酯80、聚山梨酯81和聚山梨酯85）。

【0130】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於約0.001-0.1%w/v的濃度的介面活性劑。在一些實施方式中，介面活性劑的濃度是以上範圍內的任何值。例如，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的介面活性劑：約0.002%至約0.08%（w/v）、約0.004%至約0.06%（w/v）、約0.006%至約0.05%（w/v）、約0.008%至約0.05%（w/v）、約0.01%至約0.05%（w/v）、約0.02%至約0.04%（w/v）、約0.02%至約0.03%（w/v）或約0.02%（w/v）。

【0131】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的介面活性劑：至少0.002% (w/v)、至少0.003% (w/v)、至少0.004% (w/v)、至少0.005% (w/v)、至少0.006% (w/v)、至少0.007% (w/v)、至少0.008% (w/v)、至少0.009% (w/v)、至少0.01% (w/v)、至少0.012% (w/v)、至少0.014% (w/v)、至少0.016% (w/v)、至少0.018% (w/v)、至少0.02% (w/v)、至少0.022% (w/v)、至少0.024% (w/v)、至少0.026% (w/v)、至少0.028% (w/v)、至少0.03% (w/v)、至少0.032% (w/v)、至少0.034% (w/v)、至少0.036% (w/v)、至少0.038% (w/v)、至少0.04% (w/v)、至少0.042% (w/v)、至少0.044% (w/v)、至少0.046% (w/v)、至少0.048% (w/v)、至少0.05% (w/v)、至少0.052% (w/v)、至少0.054% (w/v)、至少0.056% (w/v)、至少0.058% (w/v)、至少0.06% (w/v)、至少0.062% (w/v)、至少0.064% (w/v)、至少0.066% (w/v)、至少0.068% (w/v)、至少0.07% (w/v)、至少0.072% (w/v)、至少0.074% (w/v)、至少0.076% (w/v)、至少0.078% (w/v)、至少0.08% (w/v)、至少0.082% (w/v)、至少0.084% (w/v)、至少0.086% (w/v)、至少0.088% (w/v)、至少0.09% (w/v)、至少0.092% (w/v)、至少0.094% (w/v)、至少0.096% (w/v) 或至少0.098% (w/v)，其取決於具體的介面活性劑和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0132】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的介面活性劑：至多0.002% (w/v)、至多0.003% (w/v)、至多0.004% (w/v)、至多0.005% (w/v)、至多0.006% (w/v)、至多0.007% (w/v)、至多0.008% (w/v)、至多0.009% (w/v)、至多0.01% (w/v)、至多0.012% (w/v)、至多0.014% (w/v)、至多0.016% (w/v)、至多0.018% (w/v)、至多0.02% (w/v)、至多0.022% (w/v)、至多0.024% (w/v)、至多0.026% (w/v)、至多0.028% (w/v)、至多0.03% (w/v)、至多0.032% (w/v)、至多0.034% (w/v)、至多0.036% (w/v)、至多0.038% (w/v)、至多0.04% (w/v)、至多0.042% (w/v)、至多0.044% (w/v)、

至多0.046% (w/v)、至多0.048% (w/v)、至多0.05% (w/v)、至多0.052% (w/v)、至多0.054% (w/v)、至多0.056% (w/v)、至多0.058% (w/v)、至多0.06% (w/v)、至多0.062% (w/v)、至多0.064% (w/v)、至多0.066% (w/v)、至多0.068% (w/v)、至多0.07% (w/v)、至多0.072% (w/v)、至多0.074% (w/v)、至多0.076% (w/v)、至多0.078% (w/v)、至多0.08% (w/v)、至多0.082% (w/v)、至多0.084% (w/v)、至多0.086% (w/v)、至多0.088% (w/v)、至多0.09% (w/v)、至多0.092% (w/v)、至多0.094% (w/v)、至多0.096% (w/v)、至多0.098% (w/v)或至多0.1% (w/v)，其取決於具體的介面活性劑和所述藥物製劑所期望的穩定性。

【0133】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含聚山梨酯20。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含聚山梨酯80。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於以下濃度的聚山梨酯80：約0.01-0.05% (w/v)、約0.012-0.048% (w/v)、約0.014-0.046% (w/v)、約0.016-0.044% (w/v)、約0.018-0.042% (w/v)、約0.02-0.04% (w/v)、約0.022-0.038% (w/v)、約0.024-0.036% (w/v)、約0.026-0.034% (w/v)、約0.028-0.032% (w/v)或約0.03% (w/v)。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑包含處於約0.02 (w/v) 的濃度的聚山梨酯80。

【0134】 其它材料

【0135】 本發明揭露內容所述的藥物製劑還可以包含一種或多種其它賦形劑，如Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A.主編 (1980)中所述的那些，如稀釋劑，只要所述一種或多種其它賦形劑不會不利地影響本發明揭露內容所述的藥物製劑所期望的特性。

【0136】 術語「稀釋劑」是藥物可用的並且可以用於稀釋本發明揭露內容所述的藥物製劑。典型的稀釋劑包括水、生理鹽水、用於注射的抗菌劑、pH緩

衝液、無菌鹽溶液、林格氏溶液或者葡萄糖溶液。在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑還包括包含0.9%生理鹽水或5%葡萄糖的稀釋劑。

【0137】 API

【0138】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解本文所描述的藥物製劑可以等同地適用於多種API類型，包括舉例說明的那些（例如，抗體或其抗原結合片段）以及本領域中已知的其它API。

【0139】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑的API是單株抗體或其抗原-結合片段。

【0140】 如本文所使用的，術語「單株抗體」是指包含均一或基本均一的單一抗體的抗體群體。單株抗體可以得自單一融合瘤細胞株（Milstein, C (1999). "The hybridoma revolution: an offshoot of basic research". *BioEssays*. 21 (11): 966–73）。完整的單株抗體包含兩條重鏈和兩條輕鏈。每條重鏈由重鏈可變區（ V_H ）以及第一、第二和第三恆定區（ C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} ）組成。每條輕鏈由輕鏈可變區（ V_L ）以及輕鏈恆定區（ C_L ）組成。重鏈和輕鏈中的 V_H 和 V_L 中的每一個含有3個互補決定區（CDR）。所述3個CDR透過被稱為框架區（FR）的鄰接部分分開，框架區比CDR更高度保守並且形成支持高變環的骨架。一條重鏈和一條輕鏈的六個CDR一起構成了抗體的抗原結合部分並且決定了抗體的特異性。本文所描述的單株抗體還包含具有抗原結合功能的完整單株抗體的片段或衍生物。所述片段或衍生物具有與完整單株抗體相同的抗原結合特異性，但是所述片段或衍生物對與它們的特異性抗原的結合的親和力可以與完整單株抗體相同或不同。

【0141】 在一些實施方式中，本文所描述的單株抗體包含抗原結合片段。抗原-結合片段是指保留特異性結合至抗原的能力的一個或多個抗體片段。抗原結合片段的實例無限制地包括（i）Fab片段，它是指由 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_{H1} 域組成的一價片段；（ii）Fab'片段，它是指包含鉸鏈區的一部分的Fab片段；（iii） $F(ab')_2$

片段，它是指包含在鉸鏈區中透過二硫鍵連接的兩個Fab片段的二價片段；(iv) Fd片段，它由V_H和C_{H1}域組成；(v) Fv片段，它由抗體單臂的V_L和V_H域組成；(vi) dAb片段 (Ward等人, Nature 341:544-546 (1989); PCT專利公開WO 90/05144)，其包含單一可變域；(vii) 分離的CDR；(viii) 單-鏈Fv片段，它是指由直接連接或透過肽鏈連接的V_L和V_H域形成的一價片段 (Huston JS等人, Proc Natl Acad Sci USA, 85:5879(1988))。

【0142】 在一些實施方式中，本文所描述的單株抗體包含嵌合單株抗體，其中所述重鏈和/或輕鏈的一部分與來源於特定物種或屬特定抗體類或亞類的相應抗體序列相同或同源，並且其餘的鏈與來源於其它物種或屬其它抗體類或亞類的相應抗體序列及其片段相同或同源，只要它們顯示出所期望的功能活性。

【0143】 在一些實施方式中，本文所描述的單株抗體包括具有鼠科重鏈和輕鏈可變區以及人重鏈和輕鏈恆定區的人鼠科嵌合單株抗體。

【0144】 在一些實施方式中，本文所描述的單株抗體包括人源化單株抗體。非人(例如，鼠科)抗體的人源化形式是含有得自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(例如，所述抗體的Fv、Fab、Fab、F(ab')₂或其它抗原-結合序列)。在一些實例中，人源化抗體可以是CDR-移植抗體，其中將人CDR的胺基酸序列引入非人V_H和V_L的胺基酸序列以替換相應非人CDR的胺基酸序列。在其它實例中，人源化抗體的胺基酸序列中的大部分可以來源於人免疫球蛋白(受體抗體)，其中所述受體的CDR的胺基酸殘基被具有所期望的特異性、親和力和能力的非人(例如，小鼠、大鼠、兔)抗體的CDR的胺基酸殘基替換。通常，人源化抗體包含基本上至少一個並且通常兩個可變域，其中全部或基本全部CDR區對應於非人免疫球蛋白序列，並且全部或基本全部框架(FR)區是人免疫球蛋白序列。在一些實例中，透過相應非人殘基替代人免疫

球蛋白的可變區的框架區殘基。此外，人源化抗體可以包含未在受體抗體或者引入的CDR或者框架區序列中存在的殘基。

【0145】 在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑的API是單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段。本文所述的單株抗-OX40抗體是指特異性結合至OX40受體蛋白的單株抗體。在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段是具有OX40-介導的訊息傳遞的阻斷活性的拮抗劑抗體。

【0146】 OX40受體蛋白，也稱為CD134或腫瘤壞死因子受體超家族，成員4(TNFRSF4)，是TNFR-受體超家族成員。OX40是第二共刺激免疫檢查點分子，它不在靜息的未處理過的T細胞上組成型表達，並且可以在T細胞激活後表達。OX40配體與T細胞上的OX40受體的結合將防止T細胞死亡並隨後提高細胞因子產生。本發明揭露內容所述的藥物製劑的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段可以阻斷OX40配體與OX40的結合以防止OX40三聚化，並因此抑制T細胞激活和透過OX40激活所誘導的相關炎性反應。

【0147】 在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈包含重鏈可變區V_H，所述重鏈可變區V_H包含含有SEQ ID NO：1中所示的胺基酸序列的重鏈CDR1(HCDR1)、含有SEQ ID NO：2中所示的胺基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID NO：3中所示的胺基酸序列的HCDR3，其中所述輕鏈包含輕鏈可變區V_L，所述輕鏈可變區V_L包含含有SEQ ID NO：4中所示的胺基酸序列的輕鏈CDR1(LCDR1)、含有SEQ ID NO：5中所示的胺基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID NO：6中所示的胺基酸序列的LCDR3。

【0148】 在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：9和SEQ ID NO：10。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含輕鏈可變區V_L，

其包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：11和SEQ ID NO：12。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：7所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：8所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：7所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：8所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：9所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：11所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：10所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：8所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：7所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：11所示的胺基酸序列。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體包含重鏈可變區V_H，其包含SEQ ID NO：10所示的胺基酸序列，和輕鏈可變區V_L，其包含SEQ ID NO：12所示的胺基酸序列。

【0149】 在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體還包含免疫球蛋白恆定區。在一些實施方式中，所述免疫球蛋白恆定區包含重鏈恆定區和/或輕鏈恆定區。所述重鏈恆定區包含C_{H1}、C_{H1}-C_{H2}或者C_{H1}-C_{H3}區，並且所述輕鏈恆定區包含C_L區域。在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體還包含Fc區變體，它是人IgG1 N297A。術語「IgG1 N297A」是指相對於親代多肽（即IgG1的野生型Fc區）在位置297具有丙胺酸對天冬醯胺酸的替換的IgG1的Fc區變體，其中編號根據EU指數。

【0150】 在一些實施方式中，本文所述的單株抗-OX40抗體是單株抗體，其包含含有SEQ ID NO：13所示的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO：14所示

的胺基酸序列的輕鏈。編碼本文所述的單株抗-OX40抗體的重鏈和輕鏈的核酸序列分別包含SEQ ID NO：15和SEQ ID NO：16。

【0151】如以上所描述的API可以包含其它翻譯後修飾，如糖基化、氧化和脫醯胺。例如，本文所述的單株抗-OX40抗體可以在其V_H和/或V_L中包含糖基化位點、氧化位點和/或脫醯胺位點。具體地，對於具有包含SEQ ID NO：7的V_H和包含SEQ ID NO：8的V_L的單株抗-XO40抗體，在下表1中的SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8中所示的胺基酸序列中加粗顯示了潛在氧化位點。在下表1中的SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8中所示的胺基酸序列中用斜體並加粗顯示了潛在脫醯胺位點。在下表1中的SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8中所示的胺基酸序列中加下劃線並加粗顯示了潛在異構化位點。

【0152】下表1列出了在一些實施方式中的示例性胺基酸序列：

【0153】表1. 示例性胺基酸序列和核酸序列

| SEQ ID NO. | 序列 |
|------------|---|
| 1 | SYWVD |
| 2 | NIYPSDSETHYNQKFKD |
| 3 | SYGYYGTWFAY |
| 4 | RASESVDSSGNSFMH |
| 5 | RASNLES |
| 6 | QQSNEDPWT |
| 7 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQ APGQGLEWMGNIYPSD SE THYNQKFKDRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARSYGYGTWFAYWGQGLTVTS S |
| 8 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVD SSGNSFMH WYQ QKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK |
| 9 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQ APGQGLEWIGNIYPSDSETHYNQKFKDRVTMTVDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARSYGYGTWFAYWGQGLTVTVSS |
| 10 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQ APGQGLEWIGNIYPSDSETHYNQKFKDRVTMTVDTSTSTAY MELSSLRSEDSAVYYCARSYGYGTWFAYWGQGLTVTVSS |
| 11 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSSGNSFMH WYQ QKPGQPPKLLIYRASNLESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAE DVAVYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK |

| | |
|----|---|
| 12 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSSGNSFMHWYQ QKPGQPPKLLIYRASNLESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQSNEDPWTFGGGKLEIK |
| 13 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQ APGQGLEWMGNIYPSDSETHYNQKFKDRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCARSYGYGTWFAFWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 14 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSSGNSFMHWYQ QKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSNEDPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| 15 | ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTGGTAGCAACTG CAACTGGAGTACATAGCCAGGTGCAGTTGGTACAATCGG GCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTCAAGGTCT CTTGTAAGCATCTGGATATACCTTCACCTCCTATTGGGTC GATTGGGTCCGCCAAGCCCCGGGACAGGGCCTGGAGTGG ATGGGGAACATTTATCCAAGTACTCTGAAACTCACTACA ATCAGAAGTTCAAGGACAGAGTCACCATGACCCGAGATA CAAGTACAAGCACAGTTTATATGGAGCTGAGTAGCCTGCG ATCAGAGGACACAGCAGTCTATTACTGCGCTCGGAGCTAC GGATACTACGGTACTTGGTTTGCTTACTGGGGCCAGGGCA CCTTGGTGACAGTGTCTCTGCTAGCACCAAGGGCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCGTCTACAGTCCTC AGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCC AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACC ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG |

| | |
|----|---|
| | ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGCAAATAATAG |
| 16 | ATGGAGACAGACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCT GGTTCCAGGCTCCACCGGCGATATCGTGATGACACAATC TCCTGACTCCCTGGCCGTCAGCCTGGGAGAACGGGCCACA ATTAATTGTCGTGCCTCTGAGAGCGTGGACTCTAGCGGCA ACTCTTTCATGCACTGGTATCAGCAAAAACCAGGACAGCC ACCTAAGTTGCTGATCTACCGGGCTAGCAACCTCGAATCC GGAGTGCCCGATCGGTTTAGTGGCAGTGGCAGTGGCACTG ACTTTACTCTGACCATCTCCTCGCTTCAAGCCGAGGATGT GGCTGTGTATTATTGTCAACAATCCAATGAGGATCCTTGG ACCTTTGGCGGTGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTT AATAG |

【0154】 本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含0.5-200 mg/ml範圍內的濃度的如以上所描述的單株抗-OX40抗體或其抗原-結合片段。在一些實施方式中，所述單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段的濃度是以上範圍內的任何濃度值。例如，根據需要，所述藥物製劑中的單株抗-OX40抗體的濃度為約1-180 mg/ml、約10-160 mg/ml、約15-140 mg/ml、約20-120 mg/ml、約25-100 mg/ml、約30-80 mg/ml、約40-60 mg/ml或約50 mg/ml。

【0155】 在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含處於以下濃度的如以上所描述的單株抗-OX40抗體或其抗原-結合片段：至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2 mg/ml、至少3 mg/ml、至少4 mg/ml、至少5 mg/ml、至少6 mg/ml、至少7 mg/ml、至少8 mg/ml、至少9 mg/ml、至少10 mg/ml、至少20 mg/ml、至少30 mg/ml、至少40 mg/ml、至少50 mg/ml、至少60 mg/ml、至少

70 mg/ml、至少80 mg/ml、至少90 mg/ml、至少100 mg/ml、至少120 mg/ml、至少140 mg/ml、至少160 mg/ml或至少180 mg/ml。

【0156】 在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含處於以下濃度的如以上所描述的單株抗-OX40抗體或其抗原-結合片段：至多200 mg/ml、至多180 mg/ml、至多160 mg/ml、至多140 mg/ml、至多120 mg/ml、至多100 mg/ml、至多90 mg/ml、至多80 mg/ml、至多70 mg/ml、至多60 mg/ml、至多50 mg/ml、至多40 mg/ml、至多30 mg/ml、至多20 mg、至多10 mg/ml、至多9 mg/ml、至多8 mg/ml、至多7 mg/ml、至多6 mg/ml、至多5 mg/ml、至多4 mg/ml、至多3 mg/ml、至多2 mg/ml或至多1 mg/ml。

【0157】 在某些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包括如以上所描述的一種或多種單株抗-OX40抗體或其抗原-結合片段。如以上所描述的單株抗-OX40抗體或其抗原-結合片段的濃度可以（例如）基於多種因素改變，如API活性、施用形式、要治療的適應症、治療方案以及所述藥物製劑是否旨在以凍乾或液體形式長期儲存。所屬技術領域中具有通常知識者可以容易地確定API的大致濃度而無需過度實驗。

【0158】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含約40-60 mg/ml的濃度的單株抗-OX40抗體。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含處於下列濃度的單株OX40抗體：約35-55 mg/ml、約40-50 mg/ml或約50 mg/ml。在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑可以包含約50 mg/ml的濃度的單株OX40抗體。

【0159】 製劑製備方法

【0160】 本發明揭露還提供了製備本文所提供的藥物製劑的方法。所述方法可以包括將pH在約5.0至約8.0（例如，約5.0至約5.5）的緩衝溶液、穩定劑、介面活性劑和治療有效量的一種或多種API混合。本文所描述的藥物製劑中的一種

或多種賦形劑可以與治療有效量的一種或多種API混合以產生廣泛的藥物製劑。已在以上「製劑」部分中描述了緩衝液、穩定劑、介面活性劑和API。

【0161】 通常，藥物製劑應是無菌的，這可以透過在無菌生產環境中使用無菌試劑或者在製備後滅菌來實現。例如，可以透過與本文所描述的其它賦形劑（例如，穩定劑和介面活性劑）一起引起所需要的量的一種或多種API，然後應用滅菌方法，如微濾來製備無菌藥物製劑。

【0162】 在某些實施方式中，製備本文所提供的藥物製劑的方法包括製劑方法，其包括：

1) 以 63 ± 6 mg/ml（例如，47 mg/ml、48 mg/ml、49 mg/ml、50 mg/ml、51 mg/ml、52 mg/ml、53 mg/ml、54 mg/ml、55 mg/ml、56 mg/ml、57 mg/ml、58 mg/ml、59 mg/ml、60 mg/ml、61 mg/ml、62 mg/ml或者63 mg/ml）（來自超濾/滲濾、UF/DF）的濃度在20mM，pH 5.0的麩胺酸/組胺酸緩衝液中製備濃縮的API（例如，單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段）；

2) 從40%（w/v）的儲液，將蔗糖添加至濃縮API中至8%（w/v）的最終濃度；

3) 從10%（w/w）的聚山梨酯80儲液，將聚山梨酯80添加至UF/DF混合物中至0.02%（w/v）的最終濃度；

4) 透過0.2 μ m過濾器過濾整個配製溶液，然後將其填充至PC瓶中。可以在20mM pH 5.0的麩胺酸&組胺酸中製備40%（w/w）的蔗糖儲液和10%（w/w）的聚山梨酯80儲液。

【0163】 在某些實施方式中，製備本文所提供的藥物製劑的方法還可以包括在如以上所描述的製劑方法之前的細胞培養方法和純化方法。可以透過小管融化和在搖瓶中的種子培養擴增、在RM生物反應器中的細胞擴增、在XDR 200L生物反應器中的細胞擴增、在SUB 500L生物反應器中的生產培養以及深層過濾

收穫來實施細胞培養方法。可以使用親合色層分析法（AC）、低pH病毒失活和中和（VIN）、中等深度過濾（Int. DF）、陰離子交換（AEX）色層分析法、陽離子交換（CEX）色層分析法、病毒過濾（VF）和超濾/滲濾（UF/DF）來實施純化方法。

【0164】 一旦如以上所描述的製備了藥物製劑，則可以使用本領域中已知的方法，如實施例中所使用的那些，其無限制地包括尺寸排阻色層分析、顆粒計數、陰離子/陽離子交換色層分析法、功能測定，如結合活性來評價所述藥物製劑內含有的一種或多種API的穩定性。

【0165】 試劑盒

【0166】 本文還提供了包含一個或多個容器的試劑盒，每個容器包含如以上所描述的一種或多種賦形劑和API。在某些實施方式中，所述試劑盒在一個或多個容器中包含緩衝液，如麩胺酸&組胺酸緩衝液或天冬胺酸&組胺酸緩衝液、穩定劑，如蔗糖、山梨糖醇或海藻糖、介面活性劑，如PS80，和單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段，以及與其使用有關的說明書。

【0167】 在某些實施方式中，本文所提供的試劑盒包含一個或多個單室或多室注射器，如液體注射器和溶解注射器（lyosyringe）以用於施用本發明揭露內容所述的藥物製劑。本文所提供的試劑盒可以包含用於人使用的藥物製劑。

【0168】 用途

【0169】 在另一個方面，本發明揭露還提供了治療對其有需要的受試者中OX40-相關疾病的方法，其包括向所述受試者施用治療有效量的本發明揭露內容所述的藥物製劑。如本文所使用的，術語「OX40-相關疾病」是指需要用OX40激動劑或拮抗劑治療的疾病，例如，癌症或炎症疾病和/或自體免疫疾病。如本文所使用的術語「炎症疾病和/或自體免疫疾病」是指任何炎性或免疫相關病況，如病理炎症和自體免疫疾病。如本文所使用的，術語「自體免疫疾病」是指由受

試者自身組織或器官引起或靶向受試者自身組織或器官的疾病或病況，例如，產生識別正常身體組織和抗原的抗體的B細胞的產生可能引起自體免疫疾病；對來源於自體抗原的表位特異的自身抗體的分泌也可能引起自體免疫疾病。

【0170】 在某些實施方式中，癌症選自乳腺癌、黑色素瘤、小細胞肺癌、腎癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、尿路上皮癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、皮膚癌、淋巴瘤、白血病和肉瘤。

【0171】 在某些實施方式中，所述炎症疾病和/或自體免疫疾病選自特發性皮炎、自體免疫葡萄膜炎、硬皮病、多發性硬化、狼瘡（例如，全身性紅斑狼瘡）、類風濕性關節炎、哮喘（例如，變應性哮喘）、慢性阻塞性肺病（COPD）、潰瘍性結腸炎和移植物抗宿主病（GVHD）。

【0172】 可以使用本領域中已知的多種方法中的一種或多種透過一種或多種施用途徑施用本發明揭露內容所述的藥物製劑。如所屬技術領域中具有通常知識者所理解的，施用途徑和/或形式不同基於所期望的結果而改變。優選的施用途徑包括靜脈內、肌內、皮內、腹膜內、皮下、脊柱或其它腸胃外施用途徑，例如透過注射或輸注。更優選的施用途徑為靜脈內或皮下。如本文所使用的短語「腸胃外施用」表示腸內和局部施用以外的施用形式，其通常透過注射並且無限制地包括靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、被膜下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外和胸骨內注射和輸注。作為另外一種選擇，可以透過非腸胃外途徑，如局部、表皮或黏膜施用途徑，例如，鼻內、口服、陰道、直腸、舌下或局部施用本發明揭露內容所述的藥物製劑。

【0173】 在一些實施方式中，本發明揭露內容所述的藥物製劑適合於皮下施用，或者透過靜脈內輸注。在一些實施方式中，適合於皮下施用的本發明揭露內容所述的藥物製劑包含約50 mg/ml的濃度的單株抗-OX40抗體或其片段。

【0174】 可以以單一或多個劑量施用本發明揭露內容所述的藥物製劑。如本文所使用的，術語「劑量 (dose)」或「劑量 (dosage)」是可互換的並且表示單位受試者體重所施用的藥物物質的量或者不考慮他們的體重向受試者施用的總劑量。

【0175】 在一些實施方式中，將治療有效量的本發明揭露內容所述的藥物製劑施用於對其有需要的患者。如本文所使用的，術語「治療有效量」是指實現特定疾病或病況的可檢測的改善或預防所需的最小濃度。可以(例如)在指示在人中對靶向疾病或病況的效力的動物模型系統或體外系統中評價藥物製劑改善或預防特定疾病或病況的能力。可以基於多種因素確定本發明揭露內容所述的藥物製劑中API的真實劑量，如要治療的區域的尺寸和位置、受試者的體重、受試者症狀的嚴重程度、所選API(例如，完整抗體或片段)的性質、施用形式以及在本發明揭露內容所述的藥物製劑中的API施用之前、施用時或施用之後所施用的任何其它試劑。

【0176】 在另一個方面，本發明揭露提供了所述藥物製劑在用於OX40-相關疾病治療的藥劑生產中的用途。

【0177】 製劑的其它實施方式

【0178】 實施方式1. 藥物製劑，其包括：

抗體或抗原-結合片段，

緩衝液，其選自麩胺酸&組胺酸緩衝液或者天冬胺酸&組胺酸緩衝液，

濃度約0.5%至約50% (w/v) 的穩定劑，其選自蔗糖、山梨糖醇或海藻糖，

濃度約0.001%至約0.1% (w/v) 的介面活性劑，所述介面活性劑是聚山梨酯

80，

其中所述藥物製劑具有約5.0至約8.0的pH。

【0179】 實施方式2. 根據實施方式1所述的藥物製劑，其中所述緩衝液以下列濃度存在：約1-100 mmol/L、約10-90 mmol/L、約10-80 mmol/L、約10-70 mmol/L、約10-60 mmol/L、約10-50 mmol/L、約10-40 mmol/L、約10-30 mmol/L或約20 mmol/L。

【0180】 實施方式3. 根據實施方式1或2所述的藥物製劑，其中所述緩衝液以約10-30 mmol/L的濃度存在。

【0181】 實施方式4. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述緩衝液以約20 mmol/L的濃度存在。

【0182】 實施方式4. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑具有約5.0至約6.0的pH。

【0183】 實施方式5. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑具有約5.0至約5.5的pH。

【0184】 實施方式6. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑具有約5.0的pH。

【0185】 實施方式7. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑以下列濃度存在：約0.5%至約50% (w/v)、約1%至約40% (w/v)、約2%至約30% (w/v)、約3%至約20% (w/v)、約3.2%至約18% (w/v)、約3.4%至約16% (w/v)、約3.6%至約14% (w/v)、約4%至約12% (w/v)、約6%至約10% (w/v) 或約8% (w/v)。

【0186】 實施方式8. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約4%至約12% (w/v) 的蔗糖。

【0187】 實施方式9. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約8% (w/v) 的蔗糖。

【0188】 實施方式10. 根據實施方式1-7中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約0.5%-10% (w/v) 的山梨糖醇。

【0189】 實施方式11. 根據實施方式1-7中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約4.5% (w/v) 的山梨糖醇。

【0190】 實施方式12. 根據實施方式1-7中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約4%-14% (w/v) 的海藻糖。

【0191】 實施方式13. 根據實施方式1-7中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑是濃度約8.8% (w/v) 的海藻糖。

【0192】 實施方式14. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述聚山梨酯80以下列濃度存在：約0.002%至約0.08% (w/v)、約0.004%至約0.06% (w/v)、約0.006%至約0.05% (w/v)、約0.008%至約0.05% (w/v)、約0.01%至約0.05% (w/v) 或約0.02% (w/v)。

【0193】 實施方式15. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述聚山梨酯80以下列濃度存在：約0.01%至約0.04% (w/v)、約0.01%至約0.03% (w/v) 或約0.02% (w/v)。

【0194】 實施方式16. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述聚山梨酯80處於約0.02% (w/v) 的濃度。

【0195】 實施方式17. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述抗體或抗原-結合片段以下列濃度存在：約0.5-200 mg/ml、約1-180 mg/ml、約10-160 mg/ml、約15-140 mg/ml、約20-120 mg/ml、約25-100 mg/ml、約30-80 mg/ml、約40-60 mg/ml或約50 mg/ml。

【0196】 實施方式18. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述抗體或抗原-結合片段以約45-55 mg/ml或者約50 mg/ml的濃度存在。

【0197】 實施方式19. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述抗體或抗原-結合片段以約50 mg/ml的濃度存在。

【0198】 實施方式20. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述抗體或抗原-結合片段是單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段。

【0199】 實施方式21. 根據實施方式20所述的藥物製劑，其中所述單株抗-OX40抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈包含重鏈可變區V_H，其包括：

HCDR1，其包含SEQ ID NO：1中所示的胺基酸序列；

HCDR2，其包含SEQ ID NO：2中所示的胺基酸序列，

HCDR3，其包含SEQ ID NO：3中所示的胺基酸序列；

其中所述輕鏈包含輕鏈可變區V_L，其包括：

LCDR1，其包含SEQ ID NO：4中所示的胺基酸序列，

LCDR2，其包含SEQ ID NO：5中所示的胺基酸序列，

LCDR3，其包含SEQ ID NO：6中所示的胺基酸序列。

【0200】 實施方式22. 根據實施方式21所述的藥物製劑，其中所述單株抗-OX40抗體還包含Fc區變體。

【0201】 實施方式23. 根據實施方式22所述的藥物製劑，其中所述Fc區變體是人IgG1 N297A。

【0202】 實施方式24. 根據以上實施方式中任一項所述的藥物製劑，其中所述重鏈可變區V_H包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：9和SEQ ID NO：10。

【0203】 實施方式25. 根據實施方式20-24中任一項所述的藥物製劑，其中所述輕鏈可變區V_L包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：11和SEQ ID NO：12。

【0204】 實施方式26. 根據實施方式20-25中任一項所述的藥物製劑，其中所述重鏈可變區V_H和輕鏈可變區V_L對選自：SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9和SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：10和SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：11和SEQ ID NO：10和SEQ ID NO：12。

【0205】 實施方式27. 根據實施方式1至26中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑適合於皮下施用或者靜脈內施用。

【0206】 實施方式28. 根據實施方式1至27中任一項所述的藥物製劑，在用於治療或預防OX40-相關疾病的藥劑的生產中的用途。

【0207】 實施方式29. 根據實施方式28所述的用途，其中所述OX40-相關疾病是炎症和/或自體免疫疾病（如移植物抗宿主病）。

【0208】 實施方式30. 治療對其有需要的受試者中OX40-相關疾病的方法，其包括向所述受試者施用治療有效量的根據實施方式1至27中任一項所述的藥物製劑。

【0209】 實施方式31. 根據實施方式30所述的方法，其中所述施用透過皮下注射或靜脈內注射進行。

【0210】 實施例

【0211】 參考以下實施例可以更好地理解本發明揭露內容。然而，以下實施例旨在說明本發明揭露內容並且不應被理解為限制本發明揭露的範圍。根據本文的教導內容，可以做出多種改變和修改，並因此這些改變和修改在本發明揭露的範圍內。

【0212】 本研究報導了對於本發明揭露內容所述的藥物製劑的溶解度譜研究、pH/緩衝液篩選和賦形劑篩選以及介面活性劑強度篩選。

【0213】 溶解度譜研究透過PEG濃度研究和Tagg研究了乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽/精胺酸緩衝液和精胺酸緩衝液。在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的溫度和 $75\pm 5\%$ 的相對濕度下，在9種不同的pH/緩衝液條件下研究了長達4週培育的製劑的穩定性。

【0214】 在賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選中，在幾種條件下，即在 40°C 培育2或4週，從 -70°C 至室溫凍融3或5次循環以及以300rpm攪拌1或3天，研究了7種不同製劑。

【0215】 實施例1：分析方法

【0216】 外觀

【0217】 清潔玻璃小瓶外壁，然後將玻璃小瓶的頸部以25cm遠離的距離與YB-2燈箱的遮光黑布邊緣保持接近。以2000-3750Lux的光照水平，對黑白背景檢查樣品外觀，包括顏色、透明度和明顯的顆粒。

【0218】 PEG濃度研究

【0219】 將最終的PEG濃度設置為2.5%至15%。將50 μL PEG儲液加入至50 μL 含有蛋白的樣品溶液並良好混合。然後，透過Nanodrop檢測蛋白濃度。然後獲得PEG濃度相對於蛋白濃度的曲線。

【0220】 蛋白濃度

【0221】 在將樣品均勻混合後，使用NanoDrop 2000分光光度計透過UV280讀數確定蛋白濃度。消光係數為 $1.62\text{AU}\cdot\text{mL}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。將所有測量在每次2.5 μL 的加載體積下重複兩次並取平均值。

【0222】 pH

【0223】 使用前，用3種不同的標準緩衝液（pH 4.01、7.00和9.21）校準pH計。校準斜率在95.0%-105.0%之間，並且零點位移在-60.0mv-+60.0mv之間。然後，對每個樣品在50 μL 的加載體積下測量pH。

【0224】 滲透壓

【0225】 透過Advanced 2020滲透計對20 μ L未稀釋的樣品的滲透壓測量兩次，並取平均值。在測量前後，透過290mOsm參比溶液校準滲透計。

【0226】 DSC

【0227】 DSC是熱分析技術，其中將樣品和參比的溫度升高所需的熱量的差異測量為溫度的函數。用其參考緩衝液將樣品稀釋至1 mg/ml。將400 μ L各自參考緩衝液加入至96-孔板的奇數孔中，並且將400 μ L樣品加入至相同板的偶數孔中。設置實驗參數，從而以90 $^{\circ}$ C/h的速率，從10-95 $^{\circ}$ C升高掃描溫度。在MicroCal PEAQ DSC自動數據分析軟體中進行溫譜圖分析。

【0228】 Caliper-SDS

【0229】 Caliper-SDS是用於確定產生和儲存過程期間生物分子的截短或碎片化水平的純度方法。Caliper-SDS使用微晶片基於它們的電泳遷移率來分離蛋白，其中在毛細管中尺寸較小的蛋白移動更快，並且尺寸較大的移動更慢。

【0230】 在本研究中，首先用超純水將樣品稀釋至1.0 mg/ml，然後與由樣品緩衝液、SDS和N-乙基馬來醯亞胺（對於非還原方法）或者二硫蘇糖醇（對於還原方法）組成的變性溶液混合。將混合物在70 $^{\circ}$ C培育10min，然後轉移至96-孔板。在將板加載到儀器的板支架上後，將樣品吸取、染色、分離並在微晶片中檢測。用LabChip GX Reviewer採集數據。

【0231】 在非還原性Caliper-SDS（Caliper-SDS-NR）中將主峰百分比報告為樣品純度。然而對於還原方法（Caliper-SDS-R），報告了LC+HC（純度）之和的百分比。

【0232】 SEC-HPLC

【0233】 將SEC-HPLC用於提供與蛋白穩定性有關的資訊，如透過在一定條件下，例如，在儲存期間蛋白的聚集所測量的。數據可以作為主峰（單體）的

百分比提供，並且主峰百分比越大，則表示蛋白聚集越小（例如，二聚體及其它高分子量聚集）。

【0234】 在具有SEC柱（300×7.8mm，5 μ m）的Agilent HPLC系統上進行SEC。將進樣器溫度設置為5±3°C並且將柱溫箱溫度設置為25±3°C。流動相為50mM PB，300mM NaCl，pH 6.8±0.1並且流速設置為1.0mL/min。每個樣品進樣100 μ g。檢測波長設置為280nm並且運行時間為20分鐘。

【0235】 iCIEF

【0236】 成像毛細管等電點聚焦（iCIEF）是透過確定每個變體的等電點（pI）和分佈來監測電荷變體物質的純度方法。

【0237】 基於它們獨特的pI分離蛋白的電荷變體，pI是特定蛋白的固有性質並且是蛋白質分子不具有任何淨電荷時的pH。在外部電場下，電荷變體沿透過兩性電解質所形成的連續pH梯度移動並且在pH等於其pI的位置停止。

【0238】 在本研究中，首先用超純水將蛋白樣品稀釋至1.0 mg/ml。然後，將20 μ L稀釋樣品與80 μ L由pI標誌物4.65/9.22、載體兩性電解質（3-10）、甲基纖維素和脲所組成的master mix混合，然後加載到毛細管中用於透過毛細管等電點聚焦系統進行電聚焦。

【0239】 在最終結果中與主峰pI一起報告主峰、酸性峰和鹼性峰百分比。酸性峰表示酸性物質，其定義為在陽離子交換色層分析（CEX）期間比主峰更早洗脫或者在陰離子交換色層分析法（AEX）分析期間比主峰更晚洗脫的抗體變體。可以透過修飾，包括唾液酸、脫醯胺、非經典二硫鍵、三硫鍵、高甘露糖、糖化、透過毒尿酸修飾、半胱胺醯化、還原性二硫鍵、非還原性物質和/或片段來形成酸性物質。鹼性峰表示鹼性物質，其定義為在CEX期間比主峰更晚洗脫或者在AEX分析期間比主峰更早洗脫的材料。可以透過修飾，包括C末端Lys、N末端Glu、Asp異構化、琥珀醯亞胺、Met氧化、醯胺化、不完全二硫鍵、前導序列

的不完全去除、從Ser向Arg的突變、糖基化、片段和/或聚集體來形成鹼性物質。主峰是指主要物質，其代表在色層分析上作為主峰洗脫的標靶抗體分子。主要物質不必需對應於未修飾的或未降解的抗體。事實上，主峰通常由具有三種類型的典型翻譯後修飾的抗體物質組成：（1）N末端麩醯胺酸（Gln）向焦Glu的環化；（2）重鏈C末端離胺酸（Lys）的去除；和（3）具有中性寡糖的CH2域中保守天冬醯胺酸（Asn）殘基的糖基化。

【0240】 MFI

【0241】 透過MFI系統5200監測顯微可見的顆粒。將1.5mL體積的每種樣品轉移至生物安全罩中的MFI 96-孔板中進行分析。透過供應商的軟體分析結果。以 $\geq 2\mu\text{m}$ 、 $\geq 5\mu\text{m}$ 、 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 的當量圓直徑報告顯微可見的顆粒的量。

【0242】 Tagg（聚集溫度）

【0243】 Tagg是用於預測蛋白熱力學穩定性的熱分析參數，其可以透過動態光散射（DLS）方法鑒定。

【0244】 在Wyatt DynaPro酶標儀II上進行測量。在實驗前，用純淨的氮氣吹掃384孔板兩側以使其保持清潔，然後將20 μL 樣品添加至相應位置，以4000rpm的速度離心5min，並最後將15 μL 石蠟油滴在樣品上用於液體密封。在檢測期間，將樣品從25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至75 $^{\circ}\text{C}$ ，並透過設備廠商提供的軟體完成數據分析。

【0245】 kD

【0246】 kD是用於預測蛋白熱力學穩定性的熱分析參數，其可以透過DLS方法鑒定。在Wyatt DynaPro酶標儀II上進行測量。在實驗前，用純淨的氮氣吹掃384孔板兩側以使其保持清潔，然後將20 μL 樣品添加至相應位置，以4000rpm的速度離心5min，並最後將15 μL 石臘油滴在樣品上用於液體密封。在檢測期間，將樣品在20 $^{\circ}\text{C}$ 、25 $^{\circ}\text{C}$ 、30 $^{\circ}\text{C}$ 、35 $^{\circ}\text{C}$ 和40 $^{\circ}\text{C}$ 培育，並透過設備廠商提供的軟體完成數據分析。

【0247】 實施例2：溶解度譜**【0248】 目的**

【0249】 本研究旨在理解對於pH/緩衝液篩選，溶解度、pH和離子強度之間的關係。

【0250】 材料

【0251】 抗-OX40抗體藥物物質（DS）具有SEQ ID NO：13所示的重鏈和SEQ ID NO：14所示的輕鏈。

【0252】 實驗方法

【0253】 透過超速離心過濾器，將抗-OX40抗體藥物物質（DS）交換為乙酸鹽緩衝液（緩衝體系基本由乙酸鹽和乙酸鈉組成）、檸檬酸鹽/精胺酸緩衝液（緩衝體系基本由檸檬酸和精胺酸組成）和精胺酸緩衝液（緩衝體系基本由精胺酸和精胺酸-HCl組成）。透過0.22 μ m PVDF注射過濾器過濾2 mg/ml的蛋白濃度。將PEG濃度設置為2.5%至15%，然後將50 μ L樣品與50 μ L PEG良好混合。然後，透過UV280確定蛋白濃度。將8%的蔗糖加入至每種樣品用於Tagg測試。研究計劃如表2所示。

【0254】 表2 溶解度譜的研究計劃

| 緩衝液 | | 測試 |
|----------------|-------|------------|
| 20mM 乙酸酯 | pH4.5 | Tagg , PEG |
| | pH5.5 | |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 | pH5.5 | |
| | pH6.5 | |
| | pH7.5 | |
| 20mM 精胺酸 | pH7.5 | |
| | pH8.5 | |

【0255】 結果

【0256】 PEG

【0257】 如表3和圖1所示，在pH 4.5的乙酸鹽緩衝液中未觀察到蛋白濃度的明顯變化。當PEG濃度為10%時，精胺酸緩衝液中的蛋白濃度降低。

【0258】 表3 溶解度譜研究中的蛋白濃度結果

| 製劑資訊 | PEG 濃度% | | | | | |
|-----------------------|---------|------|------|------|------|------|
| | 2.5 | 5 | 7.5 | 10 | 12.5 | 15 |
| | 蛋白濃度% | | | | | |
| 20mM 乙酸鹽 pH 4.5 | 0.80 | 0.90 | 0.94 | 0.95 | 0.94 | 0.86 |
| 20mM 乙酸鹽 pH 5.0 | 0.91 | 0.94 | 1.01 | 0.92 | 0.37 | 0.05 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 5.5 | 1.03 | 1.02 | 1.06 | 1.04 | 0.26 | 0.05 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 6.5 | 0.90 | 0.91 | 0.98 | 0.93 | 0.48 | 0.08 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 7.5 | 1.04 | 1.07 | 1.11 | 1.07 | 0.66 | 0.12 |
| 20mM 精胺酸 pH 7.5 | 1.03 | 1.01 | 0.87 | 0.16 | 0.07 | 0.03 |
| 20mM 精胺酸 pH 8.5 | 1.01 | 1.07 | 0.97 | 0.71 | 0.11 | 0.03 |

【0259】 Tagg

【0260】 如表4所示，抗-OX40抗體在pH 4.5、5.0、8.0和8.5的Tagg溫度分別為59.1°C、60.3°C、58.7°C和59.0°C。

【0261】 表4 溶解度譜研究中的Tagg結果

| 製劑資訊 | Tagg, °C |
|-----------------------|----------|
| 20mM 乙酸鹽 pH 4.5, 8%蔗糖 | 59.1 |
| 20mM 乙酸鹽 pH 5.0, 8%蔗糖 | 60.3 |
| 20mM 乙酸鹽 pH 5.5, 8%蔗糖 | 50.7 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 5.5 | 46.9 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 6.5 | 45.2 |
| 200mM 檸檬酸鹽/精胺酸 pH 7.5 | 45.4 |
| 20mM 精胺酸 pH 7.5, 8%蔗糖 | 48.9 |
| 20mM 精胺酸 pH 8.0, 8%蔗糖 | 58.7 |
| 20mM 精胺酸 pH 8.5, 8%蔗糖 | 59.0 |

【0262】 總結

【0263】 基於溶解度譜研究結果，抗-OX40抗體的溶解度在pH 4.5的乙酸鹽緩衝液中最好，優於在其它緩衝液中，並且抗-OX40抗體在低離子強度下具有高聚集溫度。

【0264】 實施例3：pH/緩衝液篩選研究**【0265】 目的**

【0266】 本研究旨在對最優蛋白儲存進行pH/緩衝液篩選。

【0267】 材料

【0268】 抗-OX40抗體藥物物質（DS）具有SEQ ID NO：13所示的重鏈和SEQ ID NO：14所示的輕鏈。乙酸鹽緩衝液是基本由乙酸鹽和乙酸鈉組成的緩衝體系、麩胺酸/組胺酸緩衝液是基本由麩胺酸和組胺酸組成的緩衝體系並且精胺酸緩衝液是基本由精胺酸和精胺酸-HCl組成的緩衝體系，任選地用酸（例如，HCl）或鹼（例如，NaOH）調整最終pH。

【0269】 實驗方法

【0270】 透過超濾和透析（UF/DF）將抗-OX40抗體DS交換為乙酸鹽、麩胺酸/組胺酸和精胺酸緩衝液。透過0.22 μ m PVDF注射過濾器過濾50 mg/ml的蛋白，然後等分至2R小瓶（50mg/小瓶）。將小瓶塞緊並加蓋並如表5所示，在40°C下進行穩定性研究。

【0271】 表5. pH/緩衝液篩選的研究計劃

| 緩衝液 | | | T0 | 40°C | | |
|-----|-------------|--------|-----|--------|--------|--------|
| | | | | 1週（1w） | 2週（2w） | 4週（4w） |
| F1 | 20mM 乙酸鹽 | pH 4.5 | X.Y | X | X | X，Z |
| F2 | | pH 5.0 | | | | |
| F3 | | pH 5.5 | | | | |
| F4 | | pH 4.5 | | | | |

第 58 頁，共 81 頁(發明說明書)

| 緩衝液 | | | T0 | 40°C | | |
|-----|--------------|--------|----|----------|----------|----------|
| | | | | 1 週 (1w) | 2 週 (2w) | 4 週 (4w) |
| F5 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 | pH 5.0 | | | | |
| F6 | | pH 5.5 | | | | |
| F7 | 20mM 精胺酸 | pH 8.0 | | | | |
| F8 | | pH 8.5 | | | | |

X=外表、pH、蛋白濃度、SEC-HPLC、iCIEF、Caliper-SDS (R & NR)

Y=DSC

Z=效力 (僅對於所選製劑)

【0272】 結果

【0273】 DSC

【0274】 DSC結果如表6和圖2所示。抗-OX40抗體DS在精胺酸緩衝液pH 8.0中的Tmonset (57.0°C) 高於在其它緩衝液中。抗-OX40抗體DS在乙酸鹽緩衝液中的Tmonset接近於在麩胺酸/組胺酸緩衝液中。這些結果表示抗-OX40抗體DS的熱穩定性在低pH下較差。Tmonset代表蛋白開始打開的溫度並且表示蛋白第一域開始打開的溫度。Tm1代表熱轉變中點並且表示第一蛋白結構域打開一半的溫度。

【0275】 表6 pH/緩衝液篩選中的DSC結果

| 製劑資訊 | | | Tm Onset, °C | Tm1 °C |
|------|--------------|--------|--------------|--------|
| F1 | 20mM 乙酸鹽 | pH 4.5 | 45.3 | 54.2 |
| F2 | | pH 5.0 | 49.1 | 58.6 |
| F3 | | pH 5.5 | 53.7 | 75.0 |
| F4 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 | pH 4.5 | 44.5 | 54.4 |
| F5 | | pH 5.0 | 48.1 | 57.2 |
| F6 | | pH 5.5 | 50.9 | 60.1 |
| F7 | 20mM 精胺酸 | pH 8.0 | 57.0 | 73.7 |
| F8 | | pH 8.5 | 55.5 | 72.0 |

【0276】 外表、pH和蛋白濃度

【0277】 外表、pH和蛋白濃度如表7所示。在4週後，在所有緩衝液中觀察到明顯的顆粒。在1週後，僅在精胺酸緩衝液中觀察到顆粒。未觀察到顏色、pH或蛋白濃度的明顯變化。

【0278】 表7 pH/緩衝液篩選中外表、pH和蛋白濃度結果

| 樣品名稱 | 時間點 | 外觀 | pH | UV280 (mg/mL) |
|------------------------|---------|---------------|-----|------------------|
| 20mM 乙酸酯 pH 4.5 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 48.9 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 48.6 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 48.5 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 4.6 | 48.5 |
| 20mM 乙酸鹽 pH 5.0 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.1 | 47.8 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.1 | 47.5 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.1 | 47.5 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.1 | 47.6 |
| 20mM 乙酸鹽 pH 5.5 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.5 | 50.2 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.4 | 50.8 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.5 | 49.5 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.5 | 49.7 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 4.5 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 50.6 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 50.8 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.6 | 50.2 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 4.6 | 50.3 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.2 | 49.0 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.1 | 48.7 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.1 | 48.7 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.2 | 48.8 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.6 | 49.5 |
| | 40°C 1W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.5 | 49.4 |
| | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.5 | 49.4 |
| | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.5 | 49.6 |

| 樣品名稱 | 時間點 | 外觀 | pH | UV280 (mg/mL) |
|-----------------|---------|-------------|-----|------------------|
| 20mM 精胺酸 pH 8.0 | T0 | 淺黃，乳光，無顆粒 | 8.0 | 50.1 |
| | 40°C1W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 7.9 | 50.3 |
| | 40°C2W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 7.9 | 51.0 |
| | 40°C4W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 7.8 | 50.7 |
| 20mM 精胺酸 pH 8.5 | T0 | 淺黃，乳光，無顆粒 | 8.4 | 49.2 |
| | 40°C 1W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 8.4 | 49.0 |
| | 40°C 2W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 8.3 | 48.7 |
| | 40°C 4W | 淺黃，乳光，基本無顆粒 | 8.3 | 49.0 |

【0279】 SEC-HPLC

【0280】 表8總結了SEC-HPLC結果，同時在圖3、圖4和圖5中提供了主峰、聚集和片段的組成。pH 4.5時的主峰分別在乙酸鹽緩衝液和麩胺酸/組胺酸緩衝液中顯示出11.4%和11.1%的最大降低。然而，HMW峰升高7.0%和6.1%，LMW峰升高4.3%和5.0%。麩胺酸/組胺酸緩衝液中的主峰在pH 5.5顯示出4.7%的最輕微降低。

【0281】 iCIEF

【0282】 表8總結了iCIEF結果並且在圖6、圖7和圖8中顯示了主峰、酸性峰和鹼性峰的組成。精胺酸緩衝液中的主峰在pH 8.5顯示出56.4%的最大降低。pH 4.5時，乙酸鹽和麩胺酸/組胺酸緩衝液中的主峰分別降低了29.4%和29.2%。

【0283】 Caliper-SDS (還原&非還原) (Caliper-SDS-R & Caliper-SDS-NR)

【0284】 表8中總結了Caliper-SDS (還原&非還原) 結果，並且圖9和圖10中提供了抗-OX40抗體DS的純度變化。在pH 8.5，精胺酸緩衝液中的非還原蛋白的純度降低了12.8%。在pH 5.0和5.5，乙酸鹽和麩胺酸/組胺酸緩衝液中的非還原蛋白的純度降低約3%，而在其它pH條件下，降低約7%。

【0285】 在pH 5.0和5.5，在乙酸鹽緩衝液中還原蛋白的純度降低2.5%和1.4%，這接近於麩胺酸/組胺酸緩衝液。在pH 4.5的乙酸鹽緩衝液和pH 8.5的精胺酸緩衝液中，還原蛋白的結果分別顯示出10.9%和10.3%的最大降低。

【0286】 表8 pH/緩衝液篩選研究中SEC-HPLC、iCIEF和Caliper-SDS (R & NR) 的結果

| No | 樣品名稱 | 時間點 | SEC-HPLC | | | iCIEF | | | Caliper-SDS-NR | Caliper-SDS-R |
|----|---------------------|---------|----------|------|-------|-------|------|-------|----------------|---------------|
| | | | HMW % | 主峰 % | LMW % | 酸性峰 % | 主峰 % | 鹼性峰 % | 純度 % | LC % + HC % |
| F1 | 20mM 乙酸鹽 pH 4.5 | T0 | 1.2 | 98.8 | ND | 22.0 | 66.8 | 11.2 | 97.4 | 99.6 |
| | | 40°C 1w | 3.5 | 96.0 | 0.5 | 31.1 | 52.3 | 16.5 | 95.8 | 95.9 |
| | | 40°C 2w | 5.6 | 91.5 | 3.0 | 37.2 | 44.0 | 18.8 | 94.2 | 93.9 |
| | | 40°C 4w | 8.2 | 87.4 | 4.3 | 47.4 | 37.4 | 15.2 | 91.0 | 88.7 |
| F2 | 20mM 乙酸鹽 pH 5.0 | T0 | 1.1 | 98.9 | ND | 22.7 | 66.8 | 10.5 | 97.9 | 99.8 |
| | | 40°C 1w | 2.0 | 97.8 | 0.2 | 29.4 | 57.3 | 13.3 | 97.0 | 98.9 |
| | | 40°C 2w | 2.6 | 95.1 | 2.3 | 34.2 | 52.9 | 12.9 | 96.1 | 98.4 |
| | | 40°C 4w | 4.1 | 93.1 | 2.9 | 43.9 | 45.0 | 11.1 | 94.7 | 97.3 |
| F3 | 20mM 乙酸鹽 pH 5.5 | T0 | 1.2 | 98.8 | ND | 22.2 | 67.1 | 10.7 | 98.2 | 99.7 |
| | | 40°C 1w | 2.2 | 97.6 | 0.2 | 29.5 | 58.1 | 12.4 | 97.5 | 99.2 |
| | | 40°C 2w | 2.7 | 95.2 | 2.1 | 30.9 | 58.1 | 11.0 | 96.6 | 98.9 |
| | | 40°C 4w | 4.0 | 93.3 | 2.7 | 42.8 | 47.4 | 9.9 | 95.2 | 98.3 |
| F4 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 4.5 | T0 | 1.0 | 99.0 | ND | 22.0 | 68.1 | 10.0 | 97.8 | 99.6 |
| | | 40°C 1w | 3.1 | 96.4 | 0.5 | 30.4 | 52.9 | 16.7 | 95.5 | 96.5 |
| | | 40°C 2w | 4.8 | 92.0 | 3.2 | 35.5 | 45.8 | 18.7 | 93.1 | 95.0 |
| | | 40°C 4w | 7.1 | 87.9 | 5.0 | 44.7 | 38.9 | 16.5 | 90.6 | 90.1 |
| F5 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0 | T0 | 1.0 | 99.0 | ND | 22.7 | 67.2 | 10.1 | 97.9 | 99.8 |
| | | 40°C 1w | 1.6 | 98.2 | 0.2 | 25.2 | 62.4 | 12.4 | 97.2 | 98.9 |
| | | 40°C 2w | 2.1 | 95.8 | 2.2 | 33.6 | 53.7 | 12.8 | 96.3 | 98.5 |

| No | 樣品名稱 | 時間點 | SEC-HPLC | | | iCIEF | | | Caliper-SDS-NR | Caliper-SDS-R |
|----|---------------------|------------|----------|------|-------|-------|------|-------|----------------|---------------|
| | | | HMW % | 主峰 % | LMW % | 酸性峰 % | 主峰 % | 鹼性峰 % | 純度 % | LC % + HC % |
| | | 40°C 4w | 3.1 | 94.0 | 2.9 | 41.7 | 47.3 | 11.1 | 94.6 | 97.3 |
| F6 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5 | T0 | 1.0 | 99.0 | ND | 22.4 | 67.9 | 9.7 | 97.5 | 99.7 |
| | | 40°C 1w | 1.6 | 98.2 | 0.2 | 25.4 | 62.4 | 12.3 | 97.5 | 99.1 |
| | | 40°C 2w | 2.0 | 96.0 | 2.0 | 33.0 | 55.2 | 11.8 | 96.6 | 99.0 |
| | | 40°C 4w | 2.8 | 94.3 | 2.9 | 42.8 | 47.0 | 10.2 | 95.2 | 98.4 |
| F7 | 20mM 精胺酸 pH 8.0 | T0 | 1.6 | 98.4 | ND | 21.7 | 68.0 | 10.3 | 97.9 | 99.7 |
| | | 40°C 1w | 3.2 | 95.0 | 1.8 | 39.5 | 52.4 | 8.1 | 96.4 | 98.9 |
| | | 40°C 2w | 4.1 | 93.3 | 2.6 | 54.0 | 41.4 | 4.6 | 95.1 | 97.7 |
| | | 40°C 4w | 5.2 | 91.1 | 3.6 | 71.1 | 25.8 | 3.1 | 90.3 | 95.7 |
| F8 | 20mM 精胺酸 pH 8.5 | T0 | 1.5 | 98.5 | 0.1 | 25.3 | 66.0 | 8.8 | 97.9 | 99.6 |
| | | 40°C 1w | 3.5 | 94.2 | 2.2 | 51.4 | 41.4 | 7.2 | 95.7 | 97.3 |
| | | 40°C 2w | 4.4 | 92.1 | 3.4 | 69.6 | 25.5 | 4.9 | 91.0 | 94.8 |
| | | 40°C 4w | 6.4 | 87.7 | 5.9 | 88.7 | 9.6 | 1.7 | 85.1 | 89.3 |

【0287】 效力

【0288】 透過根據以下步驟所實施的結合測定方法測量效力：塗板、塗抗原（OX40-Fc）、板封閉、培育、終止和讀取。以%表示的結合效力是指在儲存後，與抗-OX40抗體DS在初始時間點與抗原的結合水平相比，抗-OX40抗體DS與抗原（OX40-Fc）的結合水平的百分比。表9顯示了效力結果。未觀察到效力明顯變化。

【0289】 表9 pH/緩衝液篩選研究中的效力結果

| 樣品名稱 | 時間點 | 結合效力 |
|---------------------|---------|------|
| 20mM 乙酸鹽 pH 4.5 | 40°C 4w | 92% |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 4.5 | 40°C 4w | 96% |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0 | 40°C 4w | 86% |

| | | |
|-----------------|---------|-----|
| 20mM 精胺酸 pH 8.5 | 40°C 4w | 91% |
|-----------------|---------|-----|

【0290】 結論

【0291】 基於pH/緩衝液篩選研究結果，抗-OX40抗體DS的穩定性在乙酸鹽緩衝液和麩胺酸/組胺酸緩衝液中，在pH 5.0和5.5時優於在其它緩衝液中。SEC-HPLC和Caliper-SDS結果顯示在pH 4.5和8.5觀察到了聚集和片段。麩胺酸/組胺酸緩衝液中的HMW結果優於乙酸鹽緩衝液。

【0292】 iCIEF結果顯示抗-OX40抗體DS在pH 5.0和5.5時的化學變化比在其它pH條件下更緩慢。

【0293】 整體上，對於抗-OX40抗體DS建議20mM pH 5.0的麩胺酸/組胺酸緩衝液，並且將pH 5.5添加為備用。

【0294】 實施例4：賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選

【0295】 目的

【0296】 本研究旨在對最優蛋白儲存進行賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選。

【0297】 材料

【0298】 抗-OX40抗體藥物物質（DS）具有SEQ ID NO：13所示的重鏈和SEQ ID NO：14所示的輕鏈。

【0299】 實驗方法

【0300】 將抗-OX40抗體DS對20mM麩胺酸/組胺酸緩衝液透析。分別將40%蔗糖、44%海藻糖·2H₂O、22.5%山梨糖醇、10% PS80和10% PS20儲液混合成製劑（參見表10）。透過0.22µm PVDF膜式過濾器過濾每種製劑，然後無菌填充至2R小瓶（2ml/小瓶）。在填充後立即將所有小瓶塞緊並加蓋。將填充每種製

劑的小瓶置於脅迫條件下，即40°C培育箱，凍融（-70°C至RT）和攪拌（300rpm，25°C）。如表11所述，在每個採樣點測試樣品。

【0301】 表10 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究中的製劑資訊

| 製劑資訊 (w/v) | | |
|------------|------------------------|--------------------------------------|
| F1 | 20mM 麩胺酸/組胺酸緩衝液 pH 5.0 | 8%蔗糖，0.04% PS80 |
| F2 | | 8.8%海藻糖·2H ₂ O，0.04% PS80 |
| F3 | | 4.5%山梨糖醇，0.04% PS80 |
| F4 | | 8%蔗糖 |
| F5 | | 8%蔗糖，0.08% PS80 |
| F6 | | 8%蔗糖，0.06% PS20 |
| F7 | 20mM 麩胺酸/組胺酸緩衝液 pH 5.0 | 8%蔗糖，0.04% PS80 |

【0302】 表11 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究計劃

| 屬性 | 條件 | T0 | 採樣點和測定 | |
|-----|--------------|---------|----------|----------|
| 熱 | 40°C | X, Y, Z | 2 週 (2w) | 4 週 (4w) |
| | | | X | X, Z, W |
| 凍/融 | -70°C至 RT | | 3 次循環 | 5 次循環 |
| | | | X | X, Z |
| 攪拌 | 300rpm, 25°C | | 1D | 3D |
| | | | X | X, Z |
| 對照 | 2-8°C | 備用樣品 | | |

X=外表、pH、蛋白濃度、SEC-HPLC、Caliper-SDS (R & NR)、iCIEF

Y=DSC、滲透壓

Z=顯微可見的顆粒

W=效力（僅對於所選製劑）

【0303】 結果

【0304】 DSC

【0305】 表12和圖11顯示了DSC結果。製劑F7中的抗-OX40抗體DS的Tmonset (53.0°C) 高於其它製劑的約51°C。

【0306】 表12 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究中的DSC結果

| No | 緩衝液 | 賦形劑 (w/v) | TmOnset °C | Tm1 °C | Tm2 °C |
|----|------------------------|---|---------------|-----------|-----------|
| F1 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0 | 8%蔗糖，0.04% PS80 | 51.4 | 61.1 | 77.0 |
| F2 | | 8.8%海藻糖·2H ₂ O，0.04% PS80 | 51.8 | 61.1 | 77.5 |
| F3 | | 4.5%山梨糖醇，0.04% PS80 | 50.9 | 60.2 | 77.0 |
| F4 | | 8%蔗糖 | 51.6 | 60.9 | 76.8 |
| F5 | | 8%蔗糖，0.08% PS80 | 50.0 | 60.7 | 77.0 |
| F6 | | 8%蔗糖，0.06% PS20 | 50.4 | 60.6 | 77.0 |
| F7 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5 | 8%蔗糖，0.04% PS80 | 53.0 | 63.2 | 78.3 |

【0307】 外表、pH、蛋白濃度和滲透壓

【0308】 表13顯示了外表、pH和蛋白濃度結果。在40°C培育4w、凍融和攪拌後，在無PS80的製劑F4中以及在40°C培育4w後的製劑F6中觀察到少量明顯的顆粒。所有研究的製劑的pH和蛋白濃度無顯著變化。這些數據表明在（例如）凍融、40°C儲存4週（其中PS80相對於PS20是優選的）和/或攪拌3天期間，介面活性劑對本發明揭露內容所述的藥物組合物的穩定性是不可或缺的。

【0309】 表13 外觀、pH、蛋白濃度的結果

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | 外觀 | pH | UV280 (mg/mL) |
|----|---|---------|-------------|-----|------------------|
| F1 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，8%蔗糖， 0.04%PS80 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.1 |
| | | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.4 |
| | | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.2 |
| | | FT-3C* | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.5 |
| | | FT-5C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.1 |
| | | A-1D** | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 53.0 |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | 外觀 | pH | UV280 (mg/mL) |
|----|---|---------|-----------------|-----|---------------|
| | | A-3D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.2 |
| F2 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，8.8%海藻糖·2H ₂ O，0.04% PS80 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.0 |
| | | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.2 |
| | | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.1 |
| | | FT-3C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.1 |
| | | FT-5C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.7 |
| | | A-1D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.4 |
| | | A-3D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.8 |
| F3 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，4.5%山梨糖醇，0.04% PS80 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.5 |
| | | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.1 |
| | | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.2 |
| | | FT-3C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.3 |
| | | FT-5C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.2 |
| | | A-1D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.5 |
| | | A-3D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.7 |
| F4 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，8%蔗糖 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.4 |
| | | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.8 |
| | | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，並非基本無顆粒 | 5.0 | 52.4 |
| | | FT-3C | 淺黃，輕微乳光，並非基本無顆粒 | 4.9 | 53.2 |
| | | FT-5C | 淺黃，輕微乳光，並非基本無顆粒 | 5.0 | 52.5 |
| | | A-1D | 淺黃，輕微乳光，基本無顆粒 | 5.0 | 53.1 |
| | | A-3D | 淺黃，輕微乳光，並非基本無顆粒 | 4.9 | 53.2 |
| F5 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，8%蔗糖，0.08% PS80 | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 51.9 |
| | | 40°C 2W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.6 |
| | | 40°C 4W | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.0 |
| | | FT-3C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.3 |
| | | FT-5C | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 51.7 |
| | | A-1D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 52.7 |
| | | A-3D | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 4.9 | 52.2 |
| F6 | | T0 | 淺黃，輕微乳光，無顆粒 | 5.0 | 51.8 |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | 外觀 | pH | UV280 (mg/mL) |
|----|---|---------|-------------------|-----|---------------|
| | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.06% PS20 | 40°C 2W | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 4.9 | 52.5 |
| | | 40°C 4W | 淺黃, 輕微乳光, 並非基本無顆粒 | 4.9 | 51.9 |
| | | FT-3C | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 4.9 | 52.0 |
| | | FT-5C | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 4.9 | 52.1 |
| | | A-1D | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.0 | 52.1 |
| | | A-3D | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 4.9 | 52.2 |
| F7 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | T0 | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.5 | 50.6 |
| | | 40°C 2W | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.4 | 51.2 |
| | | 40°C 4W | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.4 | 50.7 |
| | | FT-3C | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.4 | 51.1 |
| | | FT-5C | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.4 | 50.8 |
| | | A-1D | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.5 | 51.2 |
| | | A-3D | 淺黃, 輕微乳光, 無顆粒 | 5.4 | 51.0 |

*FT-3C表示凍融（在-70°C冷凍並在室溫下融化）3次循環；

**A-1D表示攪拌（以300rpm，25°C）1天。

【0310】表14 滲透壓結果

| 製劑資訊 (w/v) | 滲透壓 |
|--|-----|
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | 290 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8.8%海藻糖·2H ₂ O, 0.04% PS80 | 301 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 4.5%山梨糖醇, 0.04% PS80 | 295 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖 | 289 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.08% PS80 | 290 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.06% PS20 | 291 |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | 293 |

【0311】SEC-HPLC

【0312】如表15所示，圖12、圖13和圖14提供了主峰、聚集和片段的組成，在凍融5次循環和在25°C攪拌3天後，未觀察到SEC-HPLC的顯著變化。在40°C儲

存4週後，在製劑F5中主峰顯示出14.0%的最大降低，並且在製劑F4中顯示出5.1%的最輕微降低。

【0313】 iCIEF

【0314】 表15、圖15、圖16和圖17顯示了主峰、酸性峰和鹼性峰的組成結果。在凍融5次循環和在25°C攪拌3天後，未觀察到iCIEF的顯著變化。在40°C儲存4週後，在製劑F5中主峰結果顯示出29.5%的最大降低，並且在製劑F4中顯示出23.7%的最輕微降低。

【0315】 Caliper-SDS (N & NR)

【0316】 表15、圖18和圖19提供了抗-OX40抗體DS的純度變化。在凍融5次循環和在25°C攪拌3天後，未觀察到Caliper-SDS (R & NR) 的顯著變化。在40°C儲存4週後，製劑F3和F7的非還原結果分別顯示出5.5%和5.3%的更大的降低。製劑F7的還原結果顯示出1.3%的最輕微降低，並且在其它製劑中未觀察到顯著性差異。

【0317】 表15 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究中SEC-HPLC、iCIEF和Caliper-SDS結果

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | SEC-HPLC | | | cIEF | | | NR-Caliper-SDS | R-Caliper-SDS |
|----|--|---------|----------|------|------|------|------|------|----------------|---------------|
| | | | %HMW | %主峰 | %LMW | %酸性峰 | %主峰 | %鹼性峰 | %IgG | %LC+%HC |
| F1 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8% 蔗糖, 0.04% PS80 | T0 | 1.1 | 98.9 | ND | 19.5 | 72.4 | 8.0 | 97.8 | 99.7 |
| | | 40°C 2W | 1.0 | 95.8 | 3.2 | 33.2 | 55.1 | 11.7 | 97.4 | 98.2 |
| | | 40°C 4W | 6.5 | 90.3 | 3.2 | 43.7 | 44.0 | 12.3 | 96.3 | 96.7 |
| | | FT-3C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.1 | 72.7 | 8.2 | 98.5 | 99.5 |
| | | FT-5C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.2 | 72.4 | 8.4 | 97.4 | 99.7 |
| | | A-1D | 1.0 | 98.9 | ND | 19.5 | 71.7 | 8.8 | 98.6 | 99.7 |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | SEC-HPLC | | | cIEF | | | NR-Caliper-SDS | R-Caliper-SDS |
|----|--|----------|----------|------|------|------|------|------|----------------|---------------|
| | | | %HMW | %主峰 | %LMW | %酸性峰 | %主峰 | %鹼性峰 | %IgG | %LC+%HC |
| | | A-3D | 1.1 | 98.9 | ND | 19.5 | 71.5 | 9.0 | 98.5 | 99.7 |
| F2 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8.8%海藻糖·2H ₂ O, 0.04% PS80 | T0 | 1.0 | 98.9 | ND | 19.8 | 71.8 | 8.4 | 98.6 | 99.7 |
| | | 40 °C 2W | 1.2 | 95.8 | 3.0 | 32.8 | 55.6 | 11.5 | 95.2 | 98.4 |
| | | 40 °C 4W | 6.4 | 90.7 | 2.9 | 42.6 | 45.4 | 12.0 | 96.2 | 97.4 |
| | | FT-3C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.4 | 72.2 | 8.3 | 98.5 | 99.6 |
| | | FT-5C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.6 | 72.2 | 8.2 | 98.6 | 99.6 |
| | | A-1D | 1.0 | 98.9 | ND | 20.5 | 70.7 | 8.8 | 97.8 | 99.7 |
| | | A-3D | 1.1 | 98.9 | 0.1 | 19.8 | 71.3 | 8.9 | 98.5 | 99.6 |
| F3 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 4.5%山梨糖醇, 0.04% PS80 | T0 | 1.0 | 98.9 | ND | 20.5 | 71.4 | 8.1 | 98.6 | 99.7 |
| | | 40 °C 2W | 1.3 | 95.8 | 2.9 | 32.8 | 55.7 | 11.5 | 97.5 | 98.2 |
| | | 40 °C 4W | 6.5 | 90.4 | 3.1 | 42.3 | 45.9 | 11.8 | 93.1 | 96.9 |
| | | FT-3C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.1 | 72.8 | 8.1 | 98.4 | 99.7 |
| | | FT-5C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.2 | 72.0 | 8.8 | 98.4 | 99.7 |
| | | A-1D | 1.0 | 99.0 | ND | 20.5 | 71.0 | 8.6 | 98.6 | 99.7 |
| | | A-3D | 1.1 | 98.9 | ND | 19.0 | 72.0 | 9.0 | 98.5 | 99.6 |
| F4 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8% 蔗糖 | T0 | 1.0 | 99.0 | ND | 19.7 | 71.9 | 8.4 | 98.5 | 99.7 |
| | | 40 °C 2W | 1.0 | 96.4 | 2.7 | 28.9 | 59.2 | 11.9 | 97.7 | 98.5 |
| | | 40 °C 4W | 2.7 | 93.9 | 3.4 | 39.3 | 48.2 | 12.5 | 96.7 | 96.7 |
| | | FT-3C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.1 | 72.4 | 8.6 | 97.5 | 99.7 |
| | | FT-5C | 1.0 | 99.0 | ND | 19.5 | 72.0 | 8.6 | 98.6 | 99.7 |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | SEC-HPLC | | | cIEF | | | NR-Caliper-SDS | R-Caliper-SDS | | |
|----------|--|----------|--|----------|------|------|------|------|----------------|---------------|------|------|
| | | | %HMW | %主峰 | %LMW | %酸性峰 | %主峰 | %鹼性峰 | %IgG | %LC+%HC | | |
| | | A-1D | 1.0 | 99.0 | ND | 19.6 | 72.2 | 8.2 | 98.6 | 99.7 | | |
| | | A-3D | 1.0 | 98.9 | ND | 19.1 | 71.9 | 9.0 | 98.6 | 99.6 | | |
| | | T0 | 1.0 | 98.9 | ND | 20.2 | 71.4 | 8.5 | 97.7 | 99.7 | | |
| F5 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8% 蔗糖, 0.08% PS80 | 40 °C 2W | 2.1 | 94.6 | 3.3 | 33.9 | 54.6 | 11.5 | 97.2 | 98.2 | | |
| | | 40 °C 4W | 12.0 | 84.9 | 3.0 | 46.3 | 41.9 | 11.8 | 96.0 | 96.9 | | |
| | | FT-3C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.5 | 71.6 | 8.9 | 98.7 | 99.6 | | |
| | | FT-5C | 1.0 | 98.9 | ND | 19.6 | 72.1 | 8.3 | 97.5 | 99.6 | | |
| | | A-1D | 1.0 | 98.9 | ND | 20.4 | 70.4 | 9.2 | 98.4 | 99.7 | | |
| | | A-3D | 1.1 | 98.9 | ND | 19.4 | 72.2 | 8.4 | 98.5 | 99.6 | | |
| | | F6 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8% 蔗糖, 0.06% PS20 | T0 | 1.1 | 98.9 | ND | 19.8 | 71.6 | 8.6 | 98.5 | 99.6 |
| | | | | 40 °C 2W | 1.6 | 95.5 | 2.9 | 31.8 | 55.9 | 12.3 | 97.6 | 98.2 |
| 40 °C 4W | 8.6 | | | 88.4 | 3.0 | 42.6 | 45.6 | 11.8 | 96.4 | 96.8 | | |
| FT-3C | 1.0 | | | 98.9 | ND | 19.2 | 72.0 | 8.7 | 98.6 | 99.7 | | |
| FT-5C | 1.1 | | | 98.9 | ND | 19.3 | 72.3 | 8.4 | 98.6 | 99.6 | | |
| A-1D | 1.1 | | | 98.8 | ND | 19.5 | 71.8 | 8.6 | 97.0 | 99.7 | | |
| A-3D | 1.2 | | | 98.8 | 0.1 | 19.3 | 71.6 | 9.1 | 98.5 | 99.7 | | |
| F7 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5, 8% 蔗糖, 0.04% PS80 | | | T0 | 1.3 | 98.6 | ND | 20.1 | 71.2 | 8.7 | 98.6 | 99.7 |
| | | 40 °C 2W | 2.8 | 94.6 | 2.6 | 36.2 | 54.0 | 9.8 | 97.3 | 98.4 | | |
| | | 40 °C 4W | 7.0 | 90.1 | 2.9 | 45.9 | 44.4 | 9.7 | 93.3 | 98.4 | | |
| | | FT-3C | 1.3 | 98.6 | 0.1 | 19.5 | 72.1 | 8.4 | 98.8 | 99.7 | | |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | SEC-HPLC | | | cIEF | | | NR-Caliper-SDS | R-Caliper-SDS |
|----|------------|-------|----------|------|------|------|------|------|----------------|---------------|
| | | | %HMW | %主峰 | %LMW | %酸性峰 | %主峰 | %鹼性峰 | %IgG | %LC+%HC |
| | | FT-5C | 1.3 | 98.7 | ND | 19.5 | 71.9 | 8.6 | 98.8 | 99.8 |
| | | A-1D | 1.3 | 98.6 | ND | 21.5 | 69.7 | 8.8 | 98.6 | 99.5 |
| | | A-3D | 1.4 | 98.5 | ND | 20.0 | 71.6 | 8.4 | 97.6 | 99.7 |

【0318】 顯微可見的顆粒

【0319】 如表16所示，在40°C培育4週後，製劑F6中顯微可見的顆粒增加。在無PS80的製劑F4中，在凍融5次循環和在25°C攪拌3天後，顯微可見的顆粒增加。

【0320】 表16 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究中顯微可見的顆粒結果

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | MFI 個數/mL | | | |
|----|--|---------|-----------|------|-------|-------|
| | | | ≥2μm | ≥5μm | ≥10μm | ≥25μm |
| F1 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | T0 | 63 | 20 | 5 | 0 |
| | | 40°C 4W | 1488 | 451 | 48 | 4 |
| | | FT-5C | 436 | 40 | 10 | 0 |
| | | A-3D | 37 | 7 | 0 | 0 |
| F2 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8.8%海藻糖·2H ₂ O, 0.04% PS80 | T0 | 169 | 19 | 5 | 0 |
| | | 40°C 4W | 875 | 210 | 69 | 0 |
| | | FT-5C | 300 | 37 | 7 | 0 |
| | | A-3D | 35 | 10 | 5 | 0 |
| F3 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 4.5%山梨糖醇, 0.04% PS80 | T0 | 45 | 5 | 0 | 0 |
| | | 40°C 4W | 783 | 112 | 20 | 0 |
| | | FT-5C | 475 | 33 | 9 | 0 |
| | | A-3D | 112 | 10 | 4 | 0 |
| F4 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖 | T0 | 10520 | 6960 | 3748 | 110 |
| | | 40°C 4W | 1188 | 472 | 168 | 9 |

| No | 製劑資訊 (w/v) | 時間點 | MFI 個數/mL | | | |
|----|---------------------------------------|---------|-----------|-------|-------|-------|
| | | | ≥2μm | ≥5μm | ≥10μm | ≥25μm |
| | | FT-5C | 11907 | 7109 | 3653 | 166 |
| | | A-3D | 8940 | 4966 | 2203 | 143 |
| F5 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.08% PS80 | T0 | 73 | 15 | 5 | 0 |
| | | 40°C 4W | 629 | 164 | 48 | 9 |
| | | FT-5C | 590 | 45 | 9 | 0 |
| | | A-3D | 69 | 15 | 10 | 5 |
| F6 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.06% PS20 | T0 | 86 | 9 | 4 | 2 |
| | | 40°C 4W | 161368 | 41425 | 9624 | 204 |
| | | FT-5C | 340 | 43 | 9 | 0 |
| | | A-3D | 133 | 35 | 9 | 2 |
| F7 | 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.5, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | T0 | 153 | 19 | 4 | 0 |
| | | 40°C 4W | 731 | 84 | 5 | 0 |
| | | FT-5C | 421 | 43 | 9 | 2 |
| | | A-3D | 68 | 17 | 0 | 0 |

【0321】 效力

【0322】 如表17所示，在40°C培育4週後，未觀察到效力的顯著變化。

【0323】 表17 賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究中的效力結果

| 樣品名稱 | 時間點 | 結合效力 |
|---------------------------------------|---------|------|
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.04% PS80 | 40°C 4W | 96% |
| 20mM 麩胺酸/組胺酸 pH 5.0, 8%蔗糖, 0.08% PS80 | 40°C 4W | 90% |

【0324】 kD和Tagg

【0325】 目的

【0326】 基於賦形劑篩選和介面活性劑強度篩選研究結果，kD和Tagg研究了具有不同介面活性劑強度的蛋白的擴散和聚集。

【0327】 實驗方法

【0328】 透過0.22 μ m PVDF膜式過濾器過濾製劑F4（20mM麩胺酸/組胺酸 pH 5.0，8%（w/v）蔗糖）的備用樣品並透過製劑緩衝液稀釋至不同蛋白濃度。將10% PS80儲液混合到製劑中。表18顯示了蛋白濃度和介面活性劑強度。透過 Tagg，僅研究了2 mg/ml、6 mg/ml、10 mg/ml。kD溫度為20°C、25°C、30°C、35°C 和40°C。

【0329】 表18 在kD和Tagg研究中的蛋白濃度和介面活性劑強度

| 蛋白濃度 mg/mL /PS80 濃度% | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|-------------------------|---------|---|---|---|---|----|
| 0 | kD/Tagg | | | | | |
| 0.01 | | | | | | |
| 0.02 | | | | | | |
| 0.04 | | | | | | |

【0330】 kD結果

【0331】 如表19所示，具有0.04% PS80的製劑中的kD結果比其它製劑要差。

【0332】 表19 kD結果

| 溫度°C/介面活性劑強度 | kD | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|
| | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 |
| 0.01%PS80 | 10.7 | 13.1 | 12.2 | 17.4 | 16.8 |
| 0.02%PS80 | 14.1 | 18.7 | 12.5 | 19.2 | 19.0 |
| 0.04%PS80 | 9.1 | 10.4 | 13.3 | 11.8 | 15.4 |
| 無 PS80 | 13.3 | 15.5 | 14.0 | 21.8 | 25.1 |

【0333】 Tagg 結果

【0334】 如表20所示，在所有製劑中未觀察到顯著性差異。

【0335】 表20 Tagg結果

| 樣品資訊 | DLS 溫度°C |
|------|----------|
|------|----------|

| | |
|---------------------|-------|
| 無 PS80 2 mg/ml | 61.49 |
| 無 PS80 6 mg/ml | 60.24 |
| 無 PS80 10 mg/ml | 59.23 |
| 0.01% PS80 2 mg/ml | 59.38 |
| 0.01% PS80 6 mg/ml | 60.27 |
| 0.01% PS80 10 mg/ml | 59.42 |
| 0.01% PS80 2 mg/ml | 61.70 |
| 0.01% PS80 6 mg/ml | 60.61 |
| 0.01% PS80 10 mg/ml | 59.87 |
| 0.01% PS80 2 mg/ml | 61.59 |
| 0.01% PS80 6 mg/ml | 60.65 |
| 0.01% PS80 10 mg/ml | 60.14 |

【0336】 結論

【0337】 分別在含有蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、PS80、PS20和不同介面活性劑強度的不同製劑條件下，在40°C培育4週、凍融5次循環以及以300rpm攪拌後研究了抗-OX40抗體DS的穩定性。

【0338】 結果顯示蔗糖、海藻糖和山梨糖醇在穩定蛋白中無顯著差異。在40°C培育4週後，在具有PS20的製劑中觀察到明顯的顆粒。在具有0.08% PS80的製劑中，SEC-HPLC的主峰顯示出14.0%的最大降低，它表示更高的介面活性劑強度不利於蛋白構象。

【0339】 kD結果顯示抗-OX40抗體DS在具有0.04% PS80的製劑中的擴散比具有0.01% PS80和0.02% PS80或者無PS80的製劑要差，但是仍可接受。

【0340】 因此，建議將兩種製劑，即20mM麩胺酸/組胺酸緩衝液pH 5.0，8% (w/v) 蔗糖，0.02% (w/v) PS80和20mM麩胺酸/組胺酸緩衝液pH 5.0，8% (w/v) 蔗糖，0.04% (w/v) PS80作為製劑確認研究中抗-OX40抗體DS的製劑。

【0341】 下表21中總結了優化的藥物製劑。

【0342】表21：優化的藥物製劑

| 成分 | 濃度範圍 | 優選濃度 | 功能 |
|----------------------|------------------|-------------|-------|
| 抗-OX40 抗體 DS | 40-60 mg/ml | 50 mg/ml | API |
| 麩胺酸/組胺酸緩衝液 pH 5.0*** | 10-30 mmol/L | 20 mmol/L | 緩衝液 |
| 蔗糖 | 4-12% (w/v) | 8% (w/v) | 穩定劑 |
| 聚山梨酯 80 | 0.01-0.05% (w/v) | 0.02% (w/v) | 介面活性劑 |
| 注射用水 | | | 稀釋劑 |

【0343】注意：***pH 5.0的20 mmol/L的麩胺酸/組胺酸緩衝液包含9.39 mmol/L麩胺酸和10.61 mmol/L組胺酸。

【0344】實施例5：藥物製劑的長期穩定性研究

【0345】使用抗-OX40抗體DS、麩胺酸/組胺酸緩衝液（從9.39 mmol/L麩胺酸和10.61 mmol/L組胺酸製備）、蔗糖和聚山梨酯80製備了兩批本發明揭露內容所述的藥物製劑（非GMP批次No. 1和GMP批次No. 2，參見表22），其中抗-OX40抗體DS的濃度為50 mg/ml，麩胺酸/組胺酸緩衝液的濃度為20 mmol/L，蔗糖的濃度為8% (w/v)，聚山梨酯80的濃度為0.02% (w/v) 並且所述製劑的pH為約5.0。透過將兩批藥物製劑在如表23所示的儲存條件下儲存對所述兩批進行長期穩定性測試，並且定期採樣以測量藥物製劑的穩定性。所監測的質量屬性包括顏色、澄清度、pH、聚山梨酯80含量、明顯的顆粒、顯微可見的顆粒物質、CEX-HPLC、SEC-UPLC、CE-SDS（還原和非還原）、蛋白濃度、結合效力、無菌性以及容器封閉完整性測試（CCIT）。在年度時間點和在長期儲存條件結束時進行CCIT。

【0346】表22：藥物製劑批次資訊

| 批號 No. | 藥物製劑 | 容器封閉系統 |
|--------|--|---------------------------------|
| 1 | 50 mg/ml 抗-OX40 抗體 DS，20mML-麩胺酸/L-組胺酸緩衝液，8% (w/v) 蔗糖和0.02% (w/v) 聚山梨酯 80，pH 5.0。 | 具有整合到塑膠蓋中的 13mm 橡皮塞的 2R I 型玻璃小瓶 |
| 2 | | |

【0347】表23：儲存條件和測試時間點

| 批號 No. | 儲存條件 | 時間點 ¹ |
|--------|-------|-----------------------------------|
| 1 | 5±3°C | T0, 1M, 3M, 6M, 9M, 12M, 18M, 24M |
| 2 | | |

注意：¹M=月

【0348】表24和表25顯示了非-GMP批次No. 1和GMP批次No. 2的3-個月穩定性數據。在長期儲存條件下，對於兩個批次未觀察到趨勢或顯著變化。

【0349】表24：在5±3°C，對於非-GMP批次No. 1的長期穩定性數據

| 屬性 | 測試 (單位) | T0 | 1 個月 | 3 個月 | |
|------------------|----------------------|------------------|----------|----------|----------|
| 常規 | 顏色 | <Y2 ³ | <Y2 | <Y2 | |
| | 澄清度 (NTU) | 7.2 | 7.7 | 7.7 | |
| | pH | 5.1 | 5.1 | 5.1 | |
| | 聚山梨酯 80 含量 (% , w/v) | 0.019 | NT | NT | |
| | 明顯的顆粒 | | 不存在明顯的顆粒 | 不存在明顯的顆粒 | 不存在明顯的顆粒 |
| | 顯微可見的顆粒物質 | ≥2µm (顆粒/容器) | 819 | 1159 | 766 |
| | | ≥5µm (顆粒/容器) | 153 | 220 | 101 |
| | | ≥10µm (顆粒/容器) | 18 | 21 | 12 |
| ≥25µm (顆粒/容器) | | 0 | 0 | 0 | |
| 純度 | CEX-HPLC | 主峰 (%) | 76.3 | 76.2 | 76.5 |
| | | 酸性峰 (%) | 14.2 | 14.7 | 14.5 |
| | | 鹼性峰 (%) | 9.5 | 9.2 | 9.0 |
| | SEC-UPLC | 主峰 (%) | 99.3 | 99.3 | 98.6 |
| | | HMWS (%) | 0.6 | 0.6 | 0.8 |
| | | LMWS (%) | 0.1 | 0.1 | 0.6 |
| | CE-SDS (還原) | (LC+HC) (%) | 97.8 | 97.5 | 97.2 |
| | | 總 LMWS (%) | 1.1 | 1.7 | 2.0 |
| CE-SDS (非還原) | 主峰 (%) | 97.7 | 97.7 | 97.9 | |
| | 總 LMWS (%) | 2.1 | 2.2 | 2.1 | |
| 量 | 蛋白濃度 (mg/mL) | 50.0 | 50.7 | 50.6 | |
| 效力 | 結合效力 (相對效力%) | 94 | 93 | 91 | |
| 安全性 ¹ | 無菌 | 不生長 | NT | NT | |
| | CCIT | NT ² | NT | NT | |

注意：

¹在分發和在結束時進行滅菌，並且在年度時間點和在結束時進行CCIT。

²「NT」表示對於指定時間點未進行測定。

³「Y2」表示顏色測試的黃色溶液標準，如中國藥典（2020版）中所定義的。黃色溶液的標準為Y1至Y10。數字越小，則顏色越淺。「<Y2」表示顏色變化小於配製的抗-OX40單株抗體藥物產品的Y2標準溶液。

【0350】表25：在5±3°C，對於GMP批次No. 2的長期穩定性數據

| 屬性 | 測試（單位） | | 接受標準 | T0 | 1個月 | 3個月 |
|--------------|-------------------|--------------|-------------------|------------------|--------------|--------------|
| 常規 | 顏色 | | 不比 No. 3 標準溶液顏色更深 | <Y2 ³ | <Y2 | <Y2 |
| | 澄清度（NTU） | | ≤30.0 | 7.2 | 6.5 | 6.7 |
| | pH | | 4.7-5.3 | 5.1 | 5.1 | 5.1 |
| | 聚山梨酯 80 含量（%，w/v） | | 報告結果 | 0.021 | NT | NT |
| | 明顯的顆粒 | | 液體，基本不含明顯的顆粒 | 液體，基本不含明顯的顆粒 | 液體，基本不含明顯的顆粒 | 液體，基本不含明顯的顆粒 |
| | 顯微可見的顆粒物質 | ≥2µm（顆粒/容器） | 報告結果 | 558 | 945 | 1120 |
| | | ≥5µm（顆粒/容器） | 報告結果 | 76 | 158 | 156 |
| | | ≥10µm（顆粒/容器） | ≤6000 | 7 | 12 | 5 |
| ≥25µm（顆粒/容器） | | ≤600 | 0 | 0 | 0 | |
| 純度 | CEX-HPLC | 主峰（%） | ≥40.0 | 78.8 | 76.3 | 78.9 |
| | | 酸性峰（%） | ≤40.0 | 12.6 | 13.7 | 12.3 |
| | | 鹼性峰（%） | ≤30.0 | 8.5 | 10.0 | 8.7 |
| | SEC-UPLC | 主峰（%） | ≥95.0 | 99.4 | 99.0 | 99.1 |
| | | HMWS（%） | ≤5.0 | 0.6 | 0.6 | 0.7 |
| | | LMWS（%） | 報告結果 | 0.1 | 0.4 | 0.2 |
| | CE-SDS（還原） | （LC+HC）（%） | ≥90.0 | 97.9 | 98.0 | 98.5 |
| | | 總 LMWS（%） | 報告結果 | 1.3 | 1.2 | 0.9 |
| | 主峰（%） | ≥90.0 | 97.7 | 97.8 | 97.7 | |

| 屬性 | 測試 (單位) | | 接受標準 | T0 | 1 個月 | 3 個月 |
|------------------|--------------|------------|-----------|-----------------|------|------|
| | CE-SDS (非還原) | 總 LMWS (%) | | | | |
| | | | 報告結果 | 2.1 | 2.0 | 2.0 |
| 量 | 蛋白濃度 (mg/mL) | | 45.0-55.0 | 50.2 | 50.0 | 49.8 |
| 效力 | 結合效力 (相對效力%) | | 60-140 | 103 | 97 | 105 |
| 安全性 ¹ | 無菌 | | 不生長 | 不生長 | NT | NT |
| | CCIT | | 通過 | NT ² | NT | NT |

注意：

¹在分發和在結束時進行滅菌，並且在年度時間點和在結束時進行CCIT。

²「NT」表示對於指定時間點未進行測定。

³「Y2」表示顏色測試的黃色溶液標準，如中國藥典（2020版）中所定義的。黃色溶液的標準為Y1至Y10。數字越小，則顏色越淺。「<Y2」表示顏色變化小於配製的抗-OX40單株抗體藥物產品的Y2標準溶液。

【0351】 實施例6：用於毒性和毒物動力學的動物研究

【0352】 目的

【0353】 本研究的目的是確定當在29天內，在第1、8、15、22和29天，透過靜脈內（IV）輸注向食蟹猴施用時，本文所提供的藥物製劑的潛在毒性。還評價了28-天恢復期後毒性作用的可逆性、持久性或延遲發生。另外，確定了本文所提供的藥物製劑的毒物動力學（TK）、免疫原性和安全性藥學評價。

【0354】 實驗設計

【0355】 在第1、8、15、22和29天，在每週一次靜脈內（IV）輸注後，將40只（20/性別）食蟹猴隨機分配至4組，5只/性別/組，以確定如表26所示的藥物製劑的毒性。對照組施用媒介物。基於體重，透過Provantis將動物隨機分配至組。研究設計如表27所示。

【0356】 表26：所測試的藥物製劑

| 成分 | 濃度 | 功能 |
|--------------|----------|-----|
| 抗-OX40 抗體 DS | 50 mg/ml | API |

第 79 頁，共 81 頁(發明說明書)

| | | |
|----------------------|-------------|-------|
| 麩胺酸/組胺酸緩衝液 pH 5.0*** | 20 mmol/L | 緩衝液 |
| 蔗糖 | 8% (w/v) | 穩定劑 |
| 聚山梨酯 80 | 0.02% (w/v) | 介面活性劑 |
| 注射用水 | | 稀釋劑 |

注意：***pH 5.0的20 mmol/L的麩胺酸/組胺酸緩衝液包含9.39 mmol/L麩胺酸和10.61 mmol/L組胺酸。

【0357】 最後2只猴/性別/組分配用於恢復。

【0358】 在第30天，對組1至4中所有可用的劑量施用期動物屍檢。在第58天，將組1至4中所有可用的恢復動物屍檢。

表 27：研究設計

| 組號 | 組名 | 抗-OX40 抗體 DS 劑量 ^a | | | 動物編號 ^b | | | |
|----|-----|------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | 劑量施用期 | | 恢復 | |
| | | 劑量 (mg/kg/天) | 體積 (mL/kg) | 濃度 (mg/mL) | M | F | M | F |
| 1 | 對照 | 0 | 5 | 0 | 1001-1003 | 1501-1503 | 1004-1005 | 1504-1505 |
| 2 | 低劑量 | 30 | 5 | 6 | 2001-2003 | 2501-2503 | 2004-2005 | 2504-2505 |
| 3 | 中劑量 | 100 | 5 | 20 | 3001-3003 | 3501-3503 | 3004-3005 | 3504-3505 |
| 4 | 高劑量 | 200 | 5 | 40 | 4001-4003 | 4501-4503 | 4004-4005 | 4504-4505 |

注意：在該規程中，「劑量水平」和「劑量」是可互換使用的。Conc.=濃度；M=雄性；F=雌性。

^a除非另外具體說明，否則表示活性藥物成分的劑量。

^b表示如果有，根據測試機構 SOP 對更換動物編號並且包括在研究報告中。

【0359】 評價標準

【0360】 評價標準包括存活力（發病率/死亡率）、臨床觀察、體重、食物消耗、臨床病理學（血液學、血清化學、凝血、尿分析）、體溫、器官重量、大體（屍檢）評價、組織病理學評價、免疫原性/免疫毒理學評價和毒物動力學。

【符號說明】

【0361】 無

【生物材料寄存】

【0362】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="22P0520_繁中
SEQ_LIST.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-02-06">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111138442</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-10-11</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>22P0520LA</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>PCT/CN2021/124200</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-15</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">新加坡商創響私人有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Inmagene PTE. LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">包括抗OX40單株抗體之醫藥配方</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>16</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYWVD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NIYPSDSETHYNQKFKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYGYYGTWFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVDSSGNSFMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id=" q5" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASNLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQSNEDPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQAPGGLEWMGNIYPSDSETHYNQ
  KFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGYGTWTFAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q8">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCREASESVDSGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQSNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q9">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQAPGQGLEWIGNIYPSDSETHYNQ
KFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGYGTWFAFWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQAPGQGLEWIGNIYPSDSETHYNQ
KFKDRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARSYGYGTWFAFWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q11">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCREASESVDSGNSFMHWYQKPGQPPKLLIYRASNLESGI
PDRFSGSGSGTDFLTLSVQAEDVAVYYCQSNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q12">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLSEGI
PDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWVDWVRQAPGQGLEWMGNIYPSDSETHYVQ
KFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSYGYGTWFAFWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS

```

```

CDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSNEDPWFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1413</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1413</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDSeq_sequence>atgggatggatcatgtatcatcctttttctggtagcaactgcaactggagtacatagccaggt
gcagttggtacaatcgggcgccgaagtgaagaaaccaggcgccagcgtcaaggtctcttgtaaagcatctggatatacct
tcacctctattgggtcgattgggtccgccaagccccgggacagggcctggagtggatggggaacatattatccaagtac
tctgaaactcactacaatcagaagttcaaggacagagtcacatgacccgagatacaagtacaagcacagtttatatgga
gctgagtagcctgcgatcagaggacacagcagtccttactgctgctcgagctacggatactacggtactttggtttgctt
actggggccagggcaccttgggtgacagtgctctctgctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctcc
aagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgacctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaa
ctcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggcctcttacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgg
tgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac
aagcgggttgagccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtc
agtcttctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtccatgcgtggtggtggacg
tgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg
gaggagcagtagccagcagctaccgtgtgggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta
caagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaac
cacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcttgggtcaaaggcttc
tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgga
ctccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct
ccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggcaataatag</INSDSeq
_sequence>

```

```

</INSDSeq>

```

```

</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="16">

```



```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>720</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..720</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql6">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggctccaccggcga
  tatcgtgatgacacaatctcctgactccctggccgtcagcctgggagaacgggccacaattaattgtcgtgcctctgaga
  gctggactctagcggcaactctttcatgcactgggtatcagcaaaaaccaggacagccacctaagttgctgatctaccgg
  gctagcaacctcgaatccggagtgcccgatcggttagtggcagtggcagtggcactgactttactctgaccatctctc
  gttcaagccgaggatgtggctgtgtattattgtcaacaatccaatgaggatccttggaccttggcggtggcaccgaagc
  tggagatcaagcgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
  tctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcggg
  taactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaag
  cagactacgagaacacaaagtctacgcctgcaagtcacccatcagggcctgagctcgcctgcacaaagagcttcaac
  aggggagagtgttaatag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物製劑，其包含單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段、緩衝液、穩定劑和介面活性劑。

【請求項2】 根據請求項1所述的藥物製劑，其中所述單株抗-OX40抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈包含重鏈可變區V_H，其包括：

HCDR1，其包含SEQ ID NO：1中所示的胺基酸序列；

HCDR2，其包含SEQ ID NO：2中所示的胺基酸序列，

HCDR3，其包含SEQ ID NO：3中所示的胺基酸序列；

其中所述輕鏈包含輕鏈可變區V_L，其包括：

LCDR1，其包含SEQ ID NO：4中所示的胺基酸序列，

LCDR2，其包含SEQ ID NO：5中所示的胺基酸序列，

LCDR3，其包含SEQ ID NO：6中所示的胺基酸序列；和

其中所述重鏈還包含Fc區變體，並且所述Fc區變體是人IgG1 N297A。

【請求項3】 根據請求項1至2中任一項所述的藥物製劑，其中所述重鏈可變區V_H包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：9和SEQ ID NO：10。

【請求項4】 根據請求項1至3中任一項所述的藥物製劑，其中所述輕鏈可變區V_L包含選自下列的胺基酸序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：11和SEQ ID NO：12。

【請求項5】 根據請求項1至4中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑中的單株抗-OX40抗體的濃度為約0.5-200 mg/ml，優選地約40-60 mg/ml。

【請求項6】 根據請求項1至5中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑具有約5.0-8.0的pH。

【請求項7】 根據請求項1至6中任一項所述的藥物製劑，其中所述緩衝液選自乙酸鹽緩衝液、組胺酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、麩胺酸緩衝液、精胺酸緩衝液、檸檬酸鹽&精胺酸緩衝液和麩胺酸&組胺酸緩衝液、天冬胺酸&組胺酸緩衝液，其中所述藥物製劑中的緩衝液的濃度為約1-100 mmol/L。

【請求項8】 根據請求項1至7中任一項所述的藥物製劑，其中所述穩定劑選自蔗糖、山梨糖醇、海藻糖、木糖醇和甘露糖，其中所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約0.5%-50% w/v。

【請求項9】 根據請求項1至8中任一項所述的藥物製劑，其中所述介面活性劑選自聚山梨酯80和聚山梨酯20，其中所述藥物製劑中的介面活性劑的濃度為約0.001-0.1% w/v。

【請求項10】 根據請求項1至9中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑中單株抗-OX40抗體的濃度為約40-60 mg/ml，所述藥物製劑中緩衝液的濃度為約10-30 mmol/L、所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約4-12% w/v、所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.01-0.05% w/v和/或所述藥物製劑具有約5.0-6.0的pH。

【請求項11】 根據請求項1至10中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑中單株抗-OX40抗體的濃度為約50 mg/ml，所述藥物製劑中緩衝液的濃度為約20 mmol/L、所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約4.5-8.8% w/v、所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.02-0.04% w/v和/或其中所述藥物製劑具有約5.0-5.5的pH。

【請求項12】 根據請求項11所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑中穩定劑的濃度為約8% w/v，所述藥物製劑中介面活性劑的濃度為約0.02% w/v和/或所述藥物製劑具有約5.0的pH。

【請求項13】 根據請求項1至12中任一項所述的藥物製劑，其中所述緩衝液為麩胺酸&組胺酸緩衝液、天冬胺酸&組胺酸緩衝液或其組合；和/或

其中所述穩定劑為蔗糖、山梨糖醇、海藻糖或其組合；和/或

其中所述介面活性劑為聚山梨醇酯80。

【請求項14】 根據請求項1至12中任一項所述的藥物製劑，其包含：

約40-60 mg/ml的濃度的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段，

約10-30 mmol/L的濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液或天冬胺酸&組胺酸緩衝液，

約4-12% w/v的濃度的蔗糖，和

約0.01-0.05% w/v的濃度的聚山梨酯80，

並且所述藥物製劑具有約5.0-5.5的pH。

【請求項15】 根據請求項1至12中任一項所述的藥物製劑，其包含：

濃度約50 mg/ml的單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段，

約20 mmol/L的濃度的麩胺酸&組胺酸緩衝液或天冬胺酸&組胺酸緩衝液，

約8% w/v的濃度的蔗糖，和

約0.02% w/v的濃度的聚山梨酯80，

並且其中所述藥物製劑具有約5.0的pH。

【請求項16】 根據請求項1至15中任一項所述的藥物製劑，其中所述藥物製劑適合於皮下施用或者靜脈內施用。

【請求項17】 根據請求項1至16中任一項所述的藥物製劑在用於治療或預防 OX40-相關疾病的藥劑的生產中的用途。

【請求項18】 根據請求項17所述的用途，其中所述OX40-相關疾病是炎症和/或自體免疫疾病，如移植物抗宿主病。

【請求項19】 一種治療對其有需要的受試者中OX40-相關疾病的方法，其包括向所述受試者施用治療有效量的根據請求項1至16中任一項所述的藥物製劑。

【請求項20】 根據請求項19所述的方法，其中所述施用透過皮下注射或靜脈內注射進行。

【請求項21】 製備根據請求項1至16中任一項所述的藥物製劑的方法，其包括將所述緩衝液、所述穩定劑、所述介面活性劑和藥物有效量的所述單株抗-OX40抗體或其抗原結合片段組合。

【請求項22】 一種試劑盒，其包含處於一個或多個容器中的根據請求項1至16中任一項所述的藥物製劑。

【請求項23】 根據請求項22所述的試劑盒，還包括所述試劑盒的使用說明書。

(發明圖式)

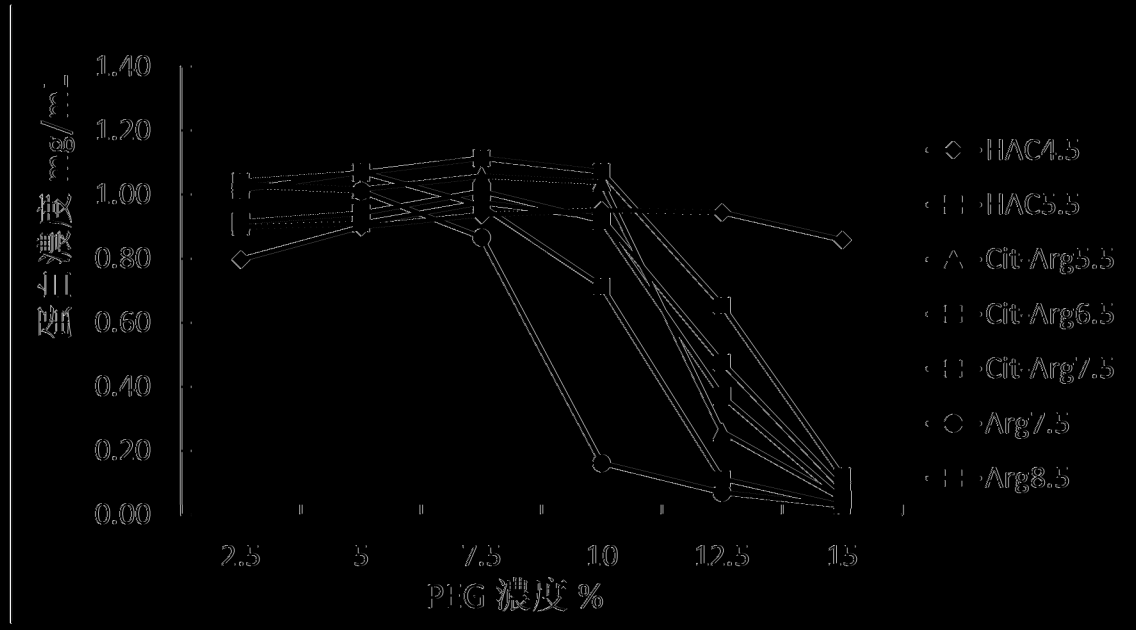


圖 1

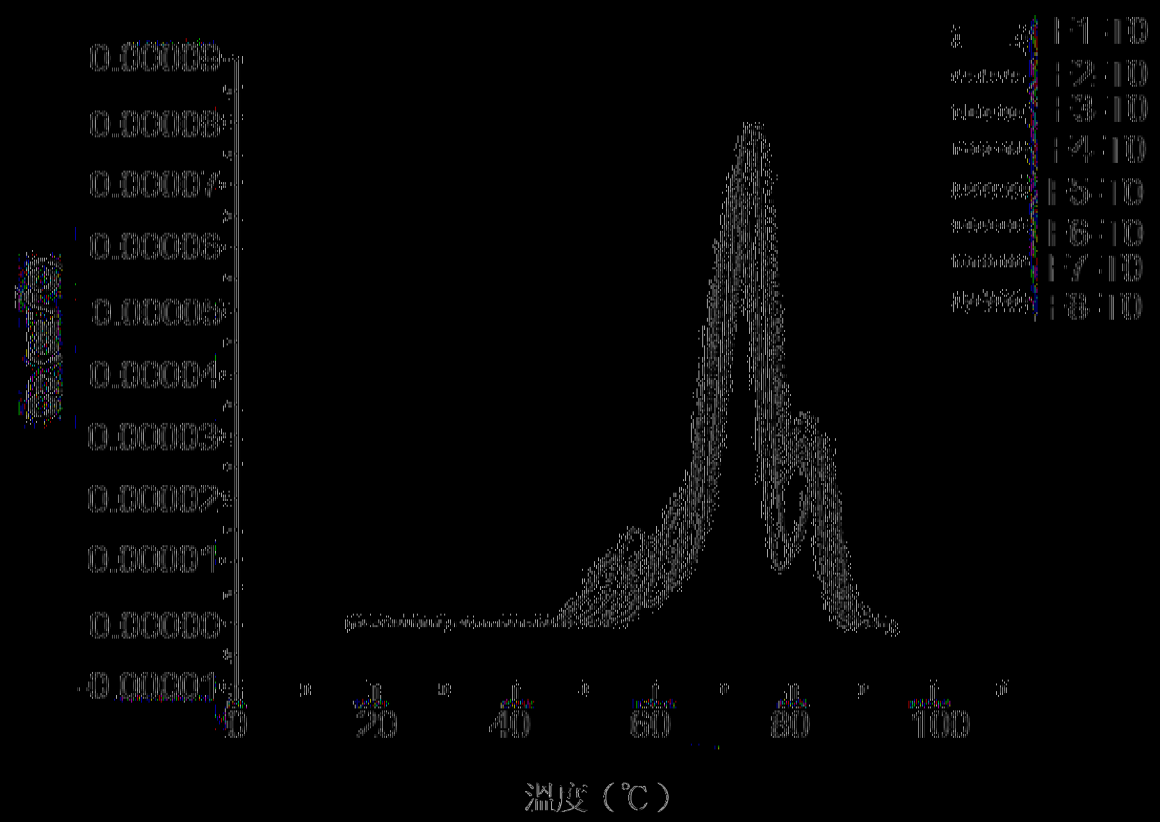


圖 2

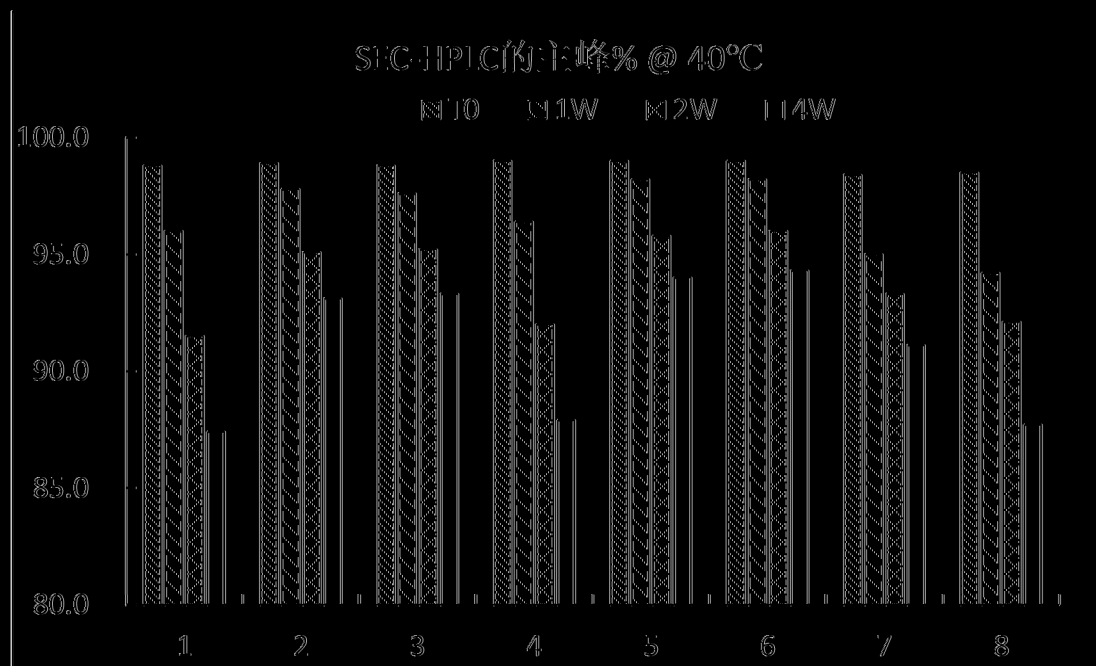


圖 3

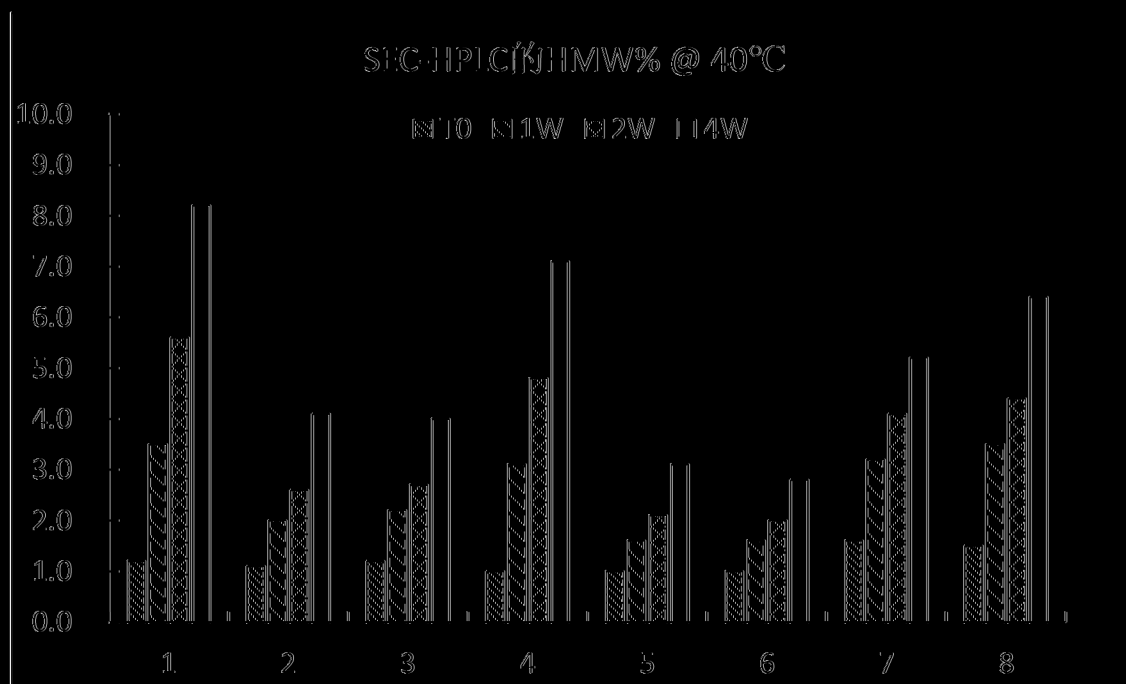


圖 4

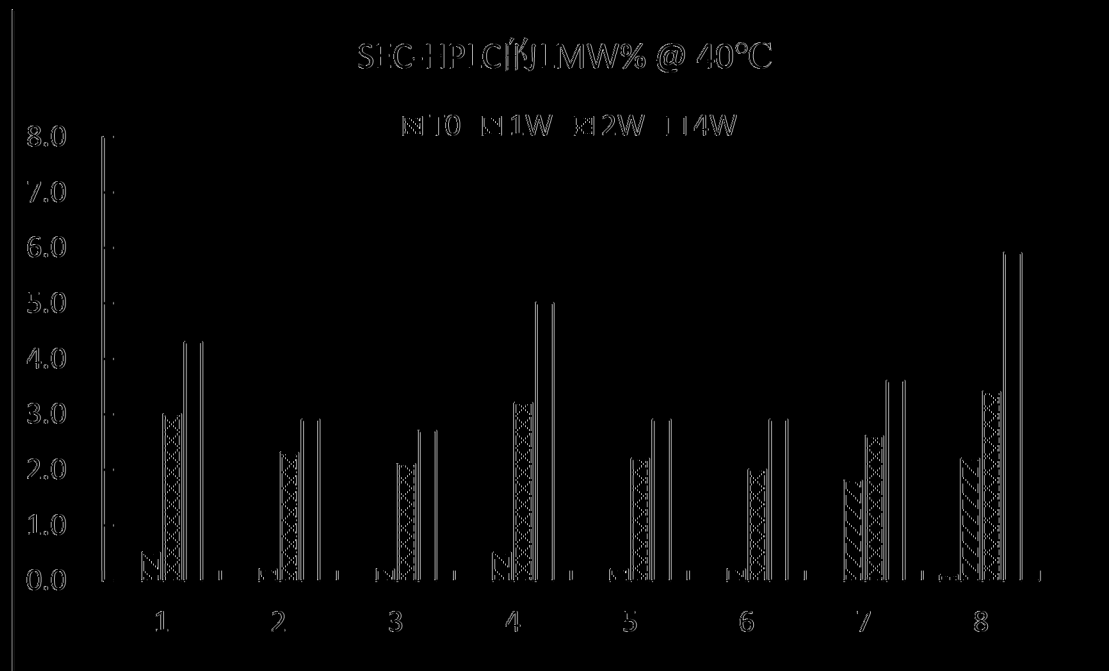


圖 5

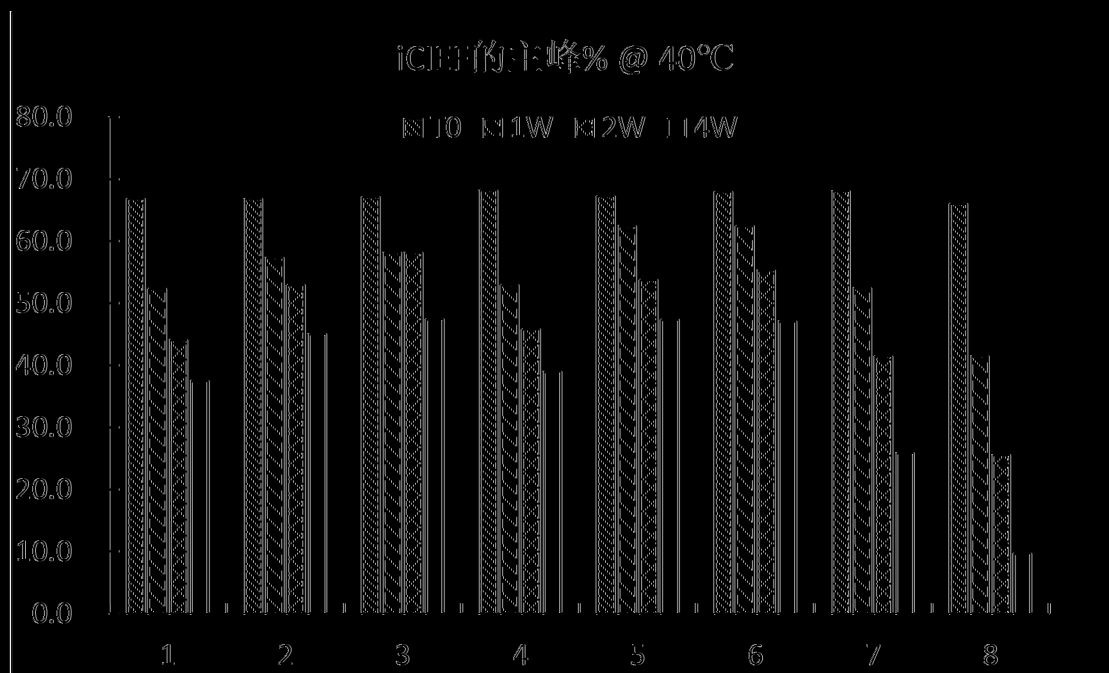
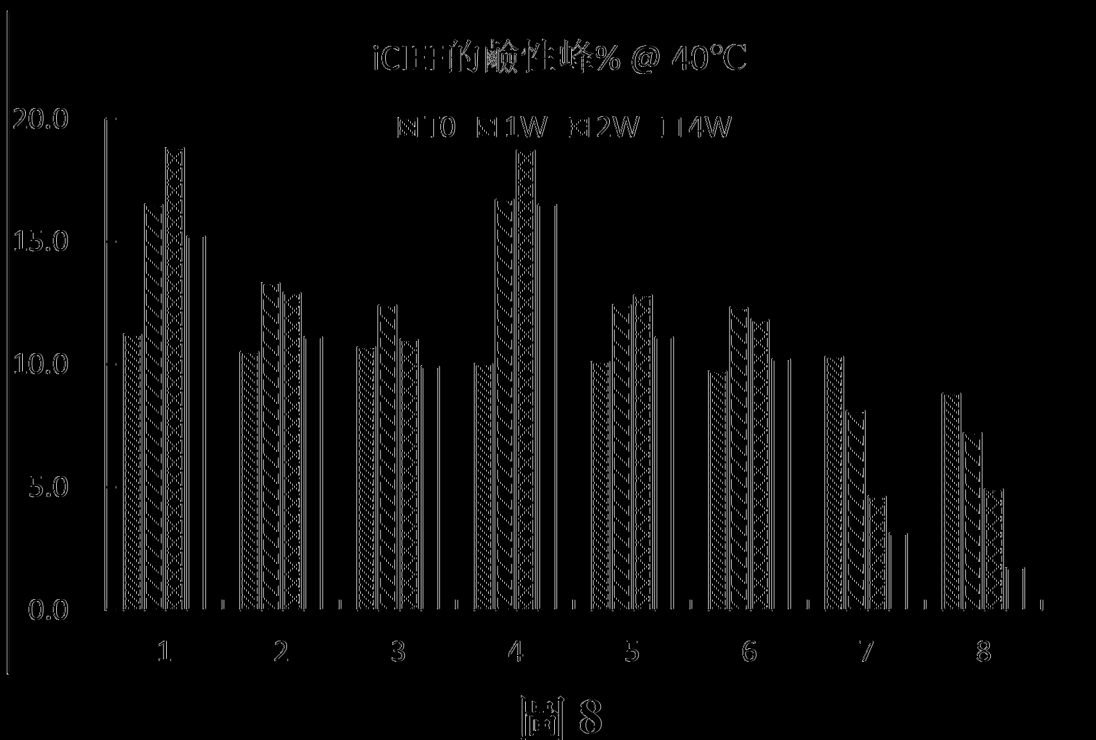
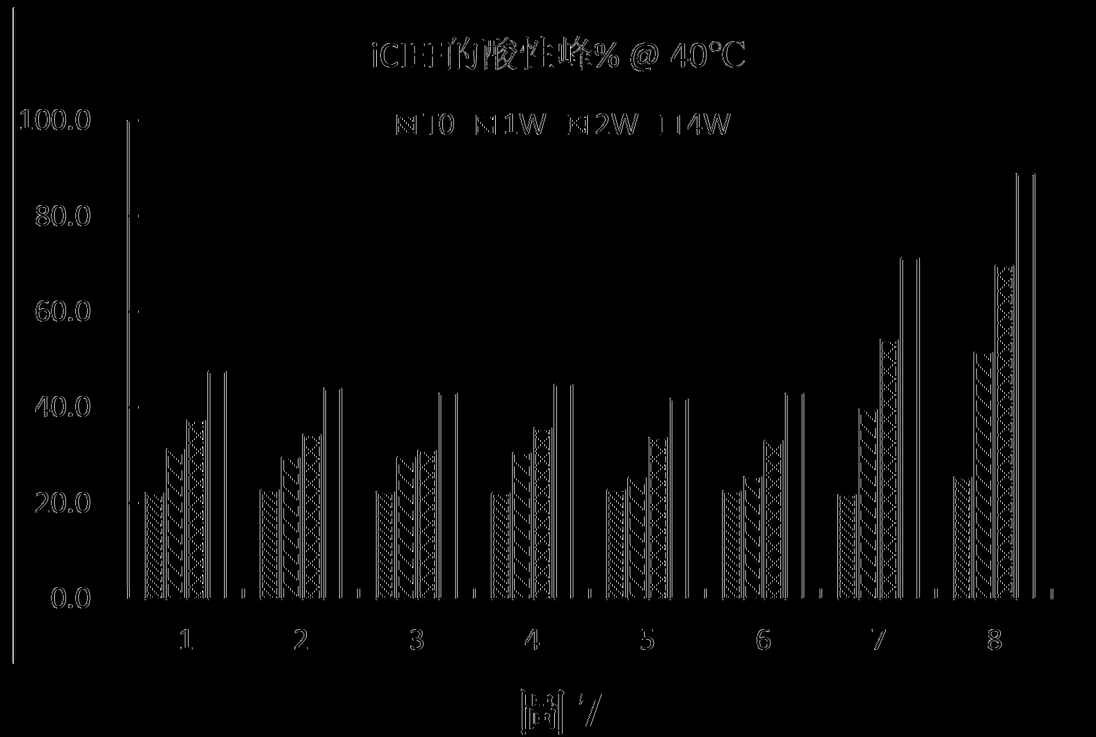


圖 6



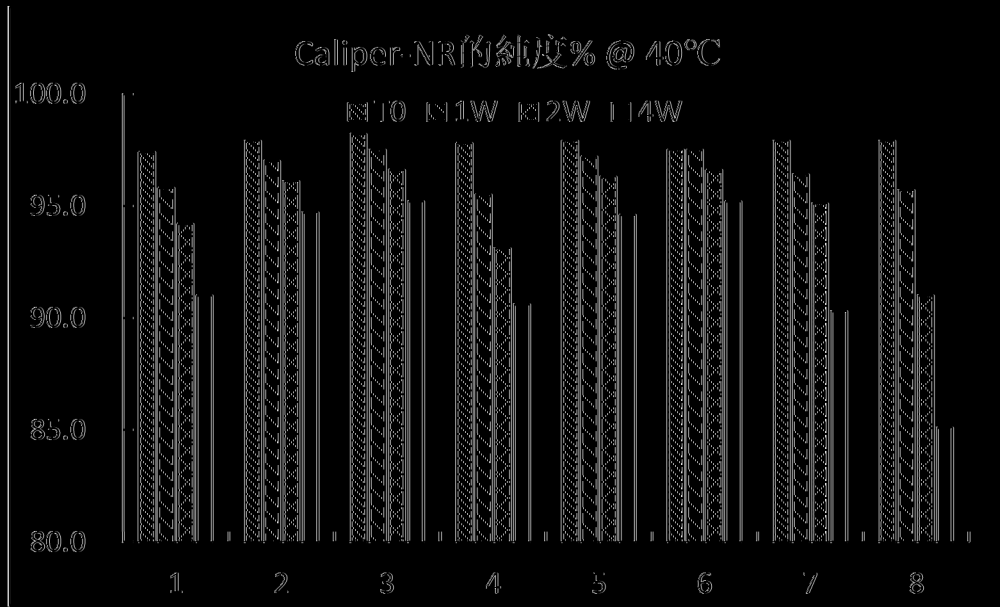


圖 9

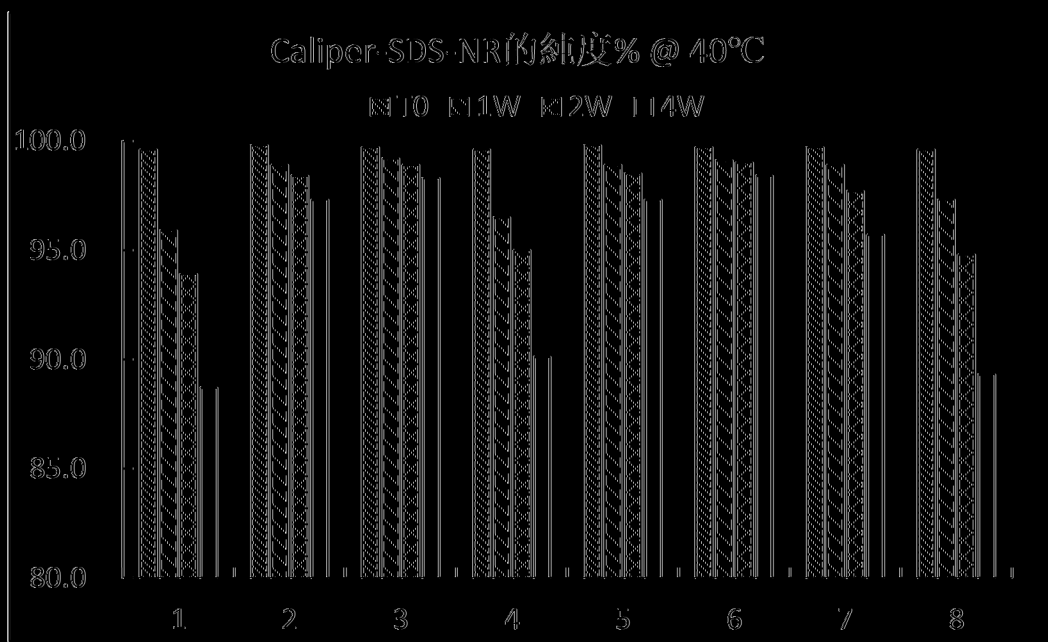


圖 10

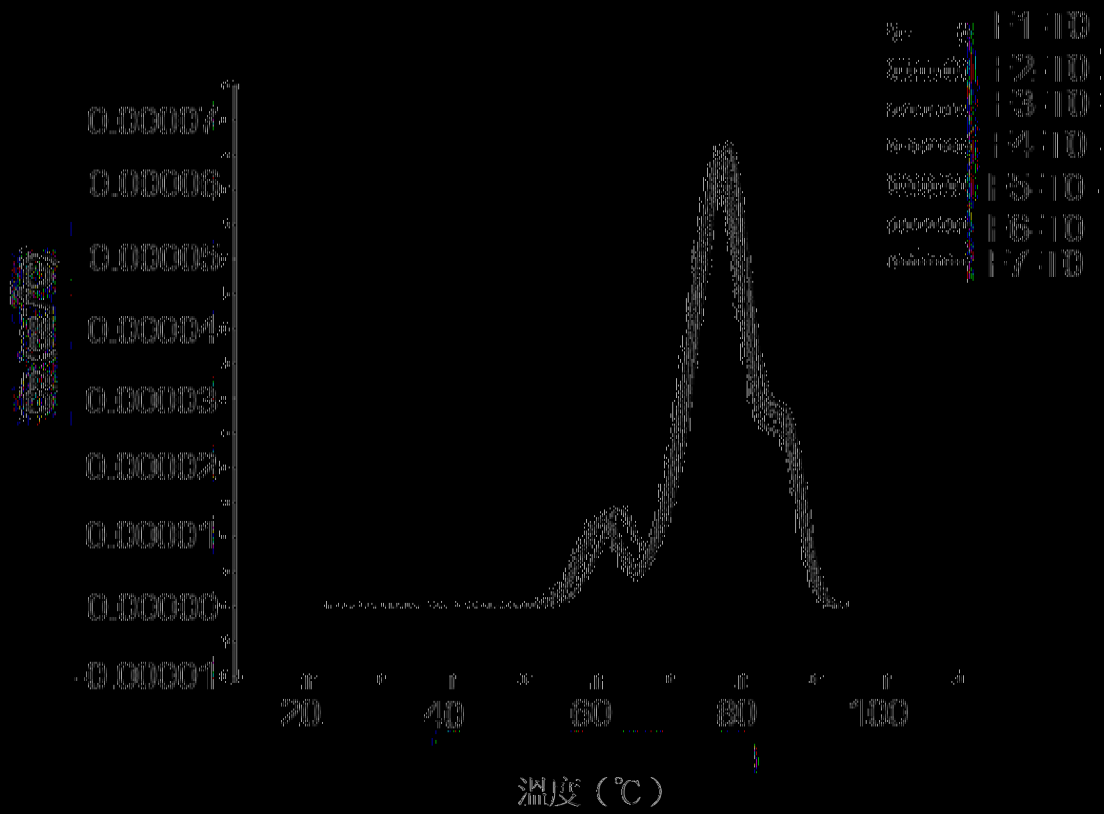


圖 11

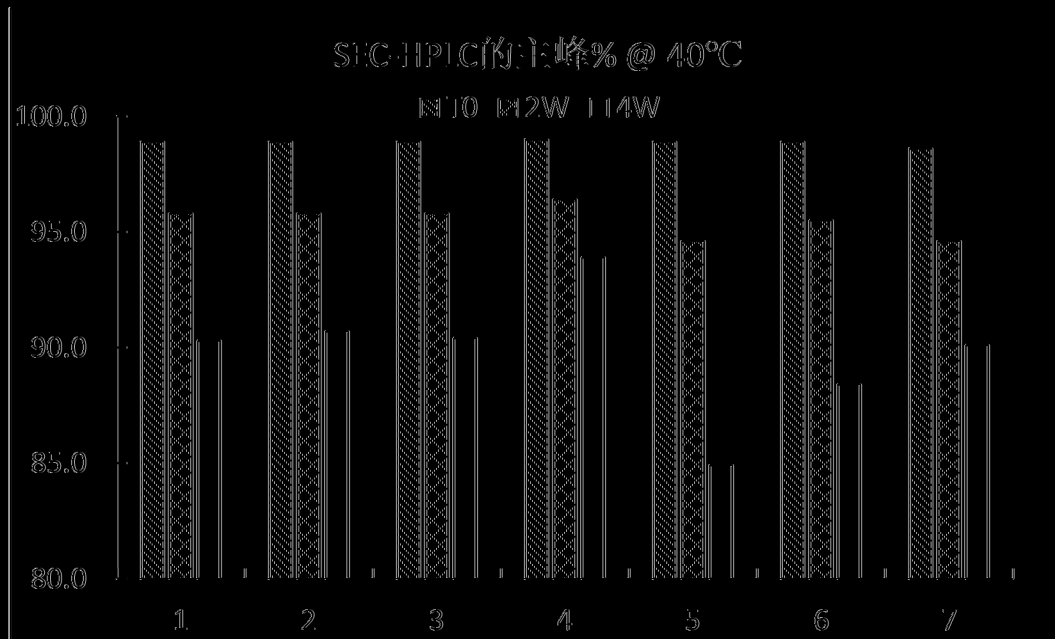


圖 12

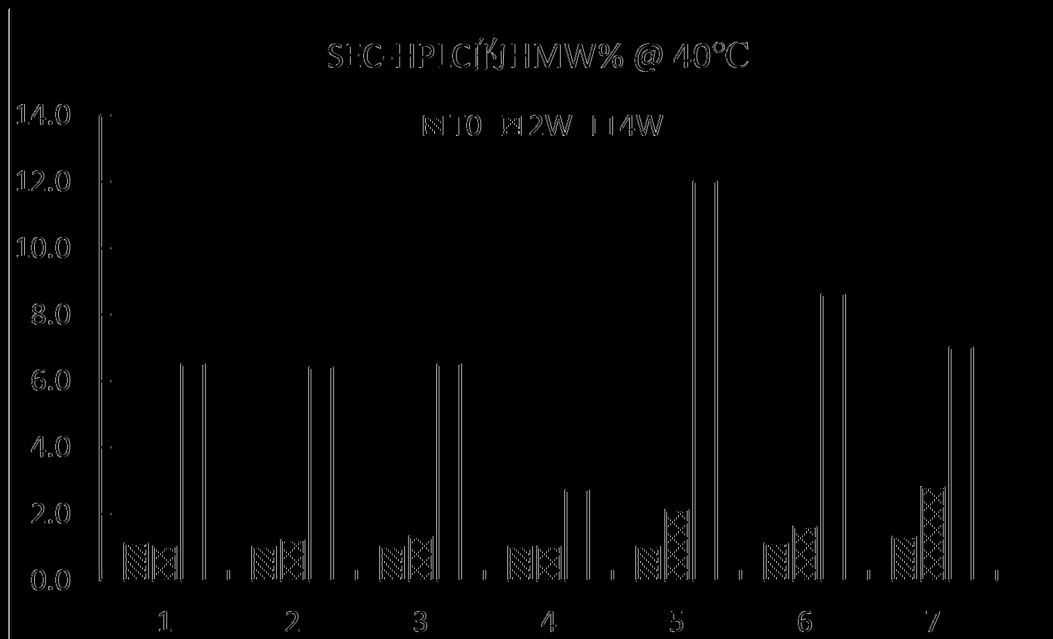


圖 13

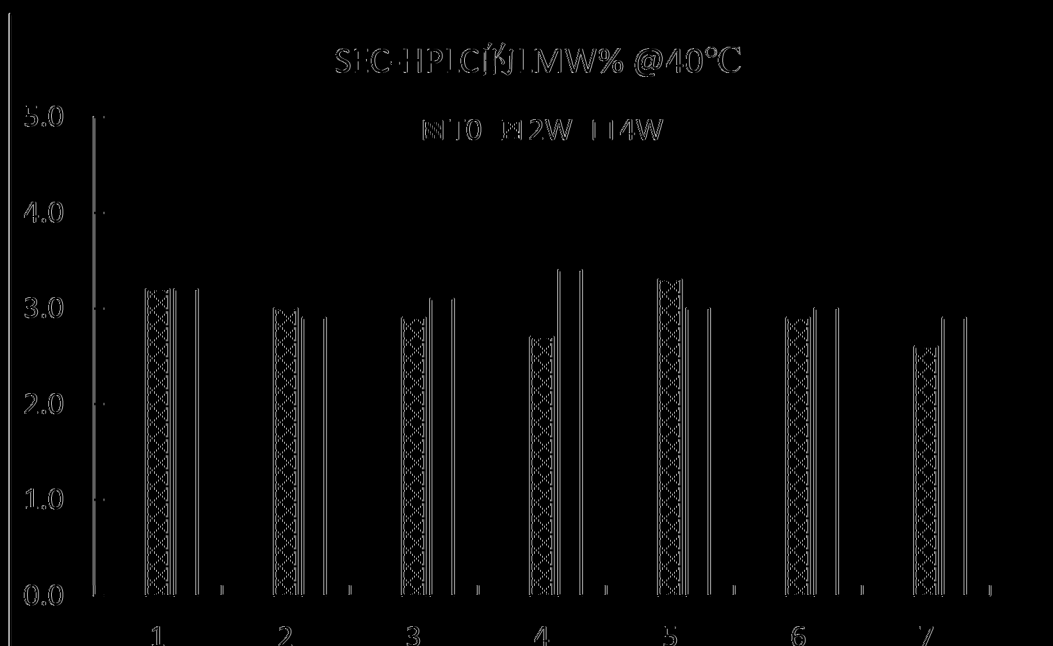


圖 14

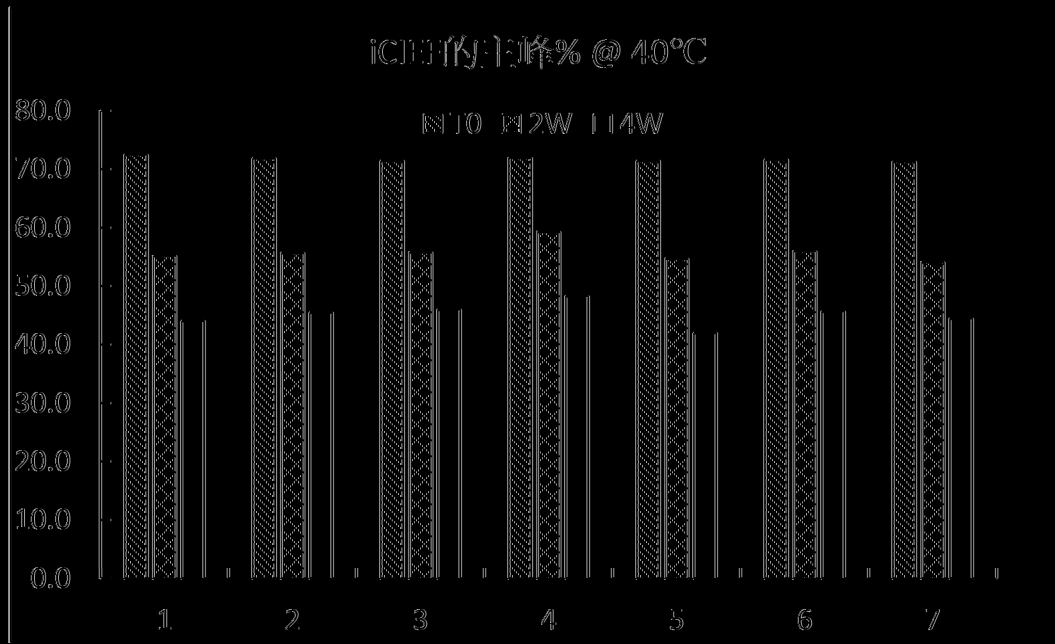


圖 15

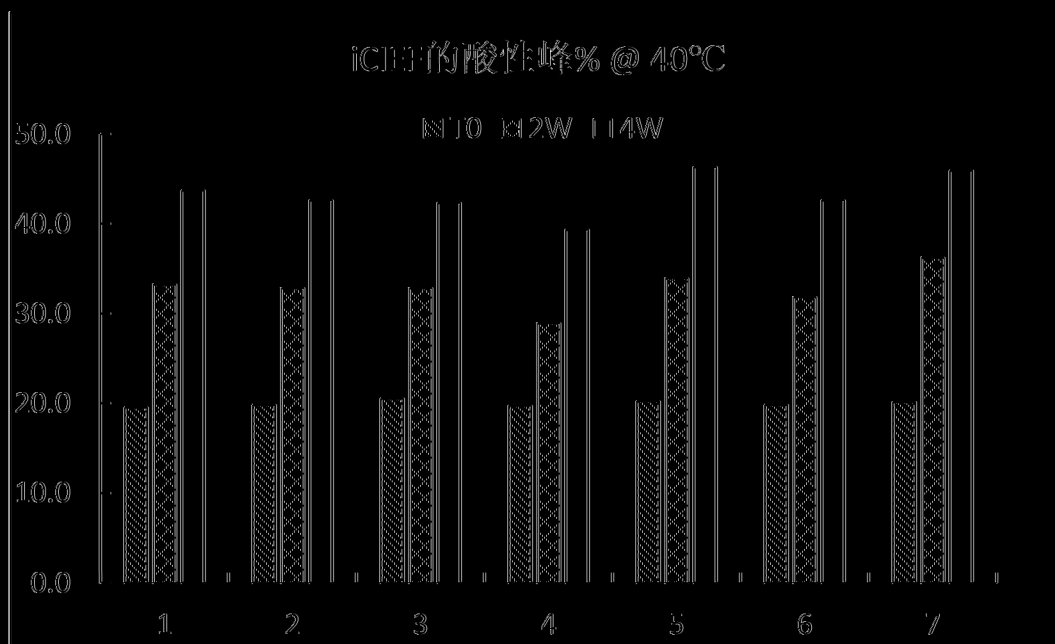


圖 16

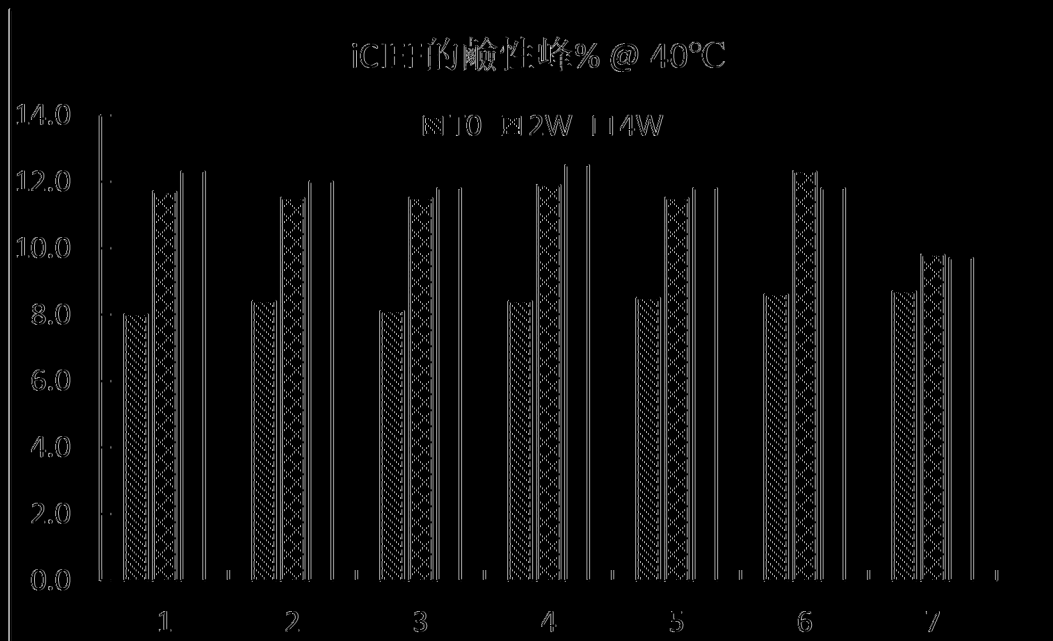


圖 17

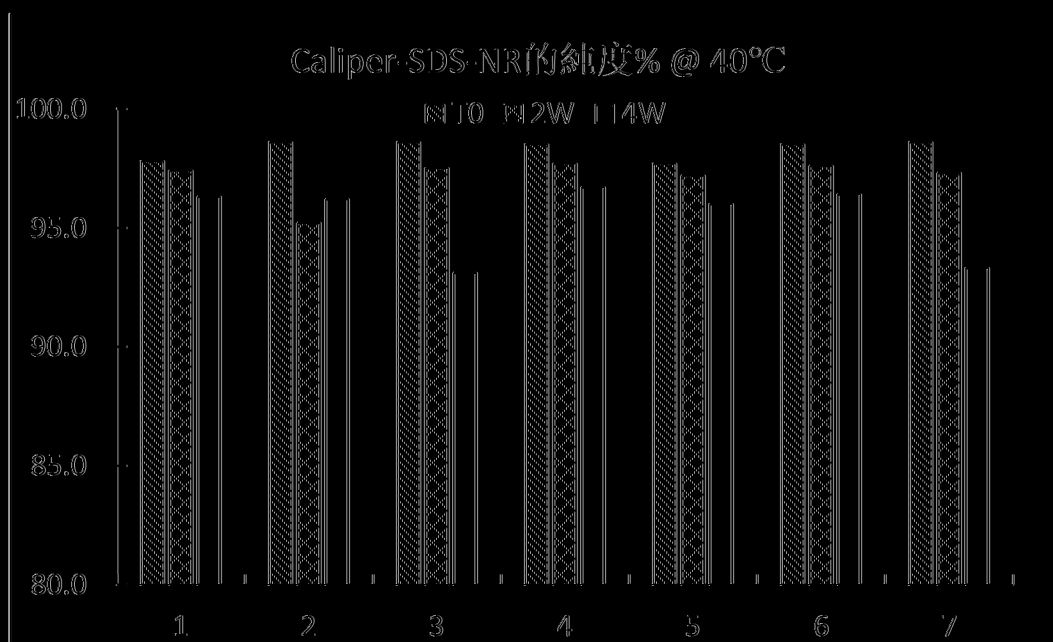


圖 18

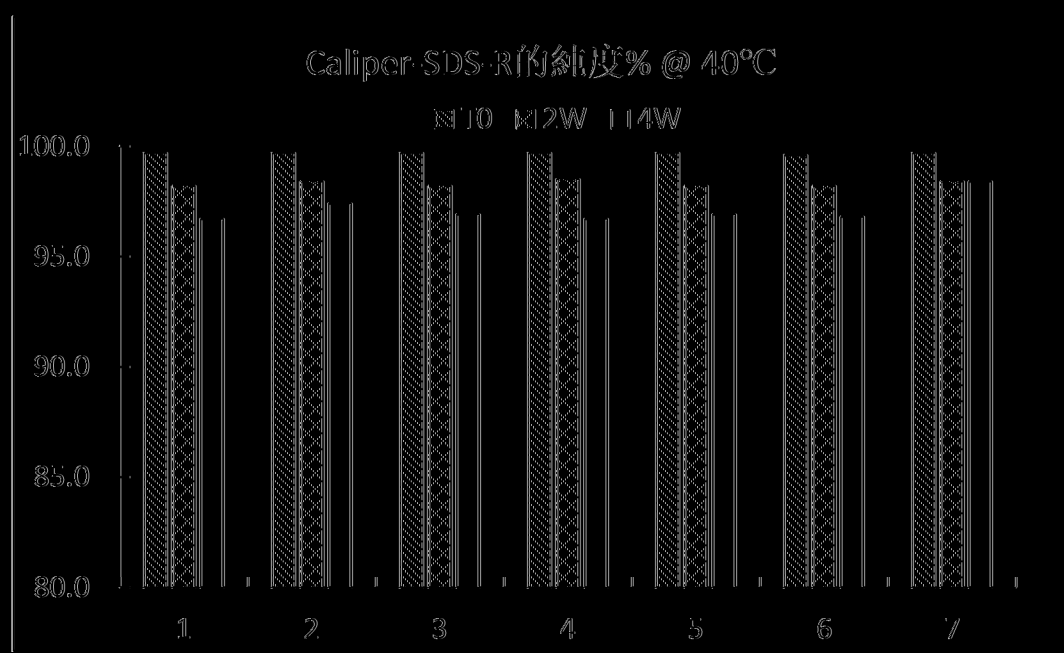


圖 19