

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種 SOST 抗體醫藥組成物及其用途

SOST ANTIBODY PHARMACEUTICAL
COMPOSITION AND USE THEREOF

【技術領域】

本發明屬於藥物製劑領域，具體涉及一種包含 SOST 抗體及其抗原結合片段的醫藥組成物，以及其作為藥物的用途。

【先前技術】

骨質疏鬆症(Osteoporosis, OP)包括絕經後婦女骨質疏鬆症(Postmenopausal Osteoporosis, PMO)和老年性骨質疏鬆症，是一種以低骨量和骨微結構退化為特徵，造成骨強度下降、骨脆性增加、易於發生骨折的全身性骨代謝障礙性疾病。據統計，全球約有 2 億人骨質疏鬆，其發病率已躍居常見病、多發病的第七位。我國 60 歲以上老年女性骨質疏鬆症的患病率高達 60%，男性患病率也在 40-50%。

除了加強運動、服食鈣片和維生素 D、普及骨折預防知識等傳統措施之外，現行的藥物治療主要侷限於減少骨吸收以防止骨折。抗骨吸收類藥物包括有降鈣素、雙磷酸鹽、雌激素替代劑和選擇性雌激素受體調節劑(SERMs)等。這些以雙磷酸鹽為代表的骨吸收抑制劑儘管能夠阻止進一步的骨質流失，卻無法重建已經流失的骨質，並且在抑制

骨吸收的同時，同樣抑制骨生成。激素類藥物更加有著引起靜脈血栓和誘發心血管疾病的風險。更重要的是，真正意義上的骨合成代謝藥不但可以提高骨量，還應該能夠有效改善骨微結構並促進骨生成，而這一點恰恰是目前抗骨吸收類藥物所不具備的。在過去的 15 年時間裡，各種旨在降低骨折風險的醫療措施經系統化研究進入臨床試驗階段，而實際可選用藥依然十分匱乏。迄今為止，只有甲狀旁腺激素(PTH)類藥物被證明可以刺激骨生成，但是，其諸多缺點也是有目共睹的。譬如，它對於骨再造的作用並不持久、對於骨折修復作用不大、需要每天皮注給藥一年以上，而且只能低劑量給藥、價格昂貴、使用期不得超過兩年以及其暴露的安全性問題遭到美國 FDA 的黑框警告等等。

硬骨素(Sclerostin)作為新的生物靶點用於藥物開發，其原理是可以藉由調節成骨細胞合成代謝治療骨質疏鬆，該靶點填補藉由調控骨代謝方式治療骨質疏鬆領域空白。

硬骨素是 SOST 基因表達分泌的糖蛋白，其胺基酸序列的結構特徵在於 190 個殘基以及帶有半胱胺酸的環狀結構域。已證實其表達主要在骨細胞中進行，而在成骨細胞、軟骨、肝、腎、骨髓、心臟、胰臟等位置只有很低程度的表達。

研究表明，硬骨素藉由結合低密度脂蛋白受體 LRP5/6 抑制 Wnt 信號傳導調控骨生成。目前有幾家公司針對該靶點開發的單株抗體藥物分別已經進入臨床 III，II 期。三個公司的臨床資料均證明該靶點藉由調控骨代謝治療骨質疏

鬆的作用機理以及其安全性和顯著藥效。其中，Amgen 和 UCB 公司聯合推出的抗硬骨素抗體 Romosozumab 的臨床報告顯示其安全性和耐受性良好，受試體骨密度較空白組顯著提高。該藥已經推進到臨床三期階段。Lilly 和 Novartis 公司分別推出的兩個單抗藥已處於臨床二期階段。這些抗體的適用症均為骨質疏鬆/骨質疏鬆症以及骨損傷/相關骨病治療等。值得一提的是，有研究表明，抗硬骨素抗體與傳統的雙磷酸鹽類藥物治療並不衝突，有聯用的可能。

但是，抗體藥物其分子量大，結構複雜，容易降解、聚合或發生不希望發生的化學修飾等而變得不穩定。為了使抗體適合於給藥，並且在儲存及隨後使用過程中能保持穩定性，發揮更好的效果，抗體藥物的穩定製劑研究顯得尤為重要。

儘管，目前有多家公司在研發包含 SOST 抗體及藥物製劑，如：WO2016145961、WO2012028683、WO2012135035 等。但對於新的 SOST 抗體，仍需要研製更適於給藥的包含 SOST 的藥物(製劑)組合物。

【發明內容】

本發明提供一種醫藥組成物，其包含 SOST 抗體或其抗原結合片段，以及緩衝液，該緩衝液選自醋酸鹽緩衝液、組胺酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液或琥珀酸鹽緩衝液，較佳為醋酸鹽緩衝液，更佳為醋酸-醋酸鈉緩衝液。

在可選的實施方案中，在醫藥組成物中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度(即，配製於緩衝液中 SOST 抗體

或其抗原結合片段的濃度)為約 1mg/ml 至 120mg/ml，較佳約為 60mg/ml 至 120mg/ml，還較佳約為 80 至 120mg/ml，更佳約為 90 至 110mg/ml，進一步較佳為 80-100mg/ml。非限制性實施例包括 90mg/ml、91mg/ml、92mg/ml、93mg/ml、94mg/ml、95mg/ml、96mg/ml、97mg/ml、98mg/ml、99mg/ml、100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、105mg/ml、106mg/ml、107mg/ml、108mg/ml、109mg/ml、110mg/ml，最佳約為 100mg/ml。

在可選的實施方案中，緩衝液的濃度約為 5mM 至 30mM，較佳約為 10mM 至 20mM，非限制性實施例包括 10mM、12mM、14mM、16mM、18mM、20mM，最佳約為 10mM。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中所述緩衝液的 pH 值約為 4.8 到 5.5，較佳約為 5.0 至 5.5，在非限制性實施例中還可以是約為 5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5，最佳約為 5.0。本發明的緩衝液配製醫藥組成物後，所得的醫藥組成物的最終 PH 值大約比緩衝液 PH 值高 0.2-0.3。因此，在可選的實施方案中，本發明醫藥組成物的 pH 值約為 4.8 到 5.5，較佳約為 5.0 至 5.5，在非限制性實施例中還可選約為 5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5，最佳約為 5.2，5.3。

進一步地，在可選的實施方案中，醫藥組成物還包含糖。本發明的「糖」包含一般組合物 $(CH_2O)_n$ 及其衍生物，包括單糖，二糖，三糖，多糖，糖醇，還原性糖，非還原性糖等。可選自葡萄糖，蔗糖，海藻糖，乳糖，果糖，麥

芽糖，右旋糖苷，甘油，赤藻糖醇，丙三醇，阿拉伯糖醇，sylitol，山梨糖醇，甘露醇，密裡二糖，松三糖，蜜三糖，甘露三糖，水蘇糖，麥芽糖，乳果糖，麥芽酮糖，山梨醇，麥芽糖醇，乳糖醇，異-麥芽酮糖等。較佳的糖為非還原性二糖，更佳為海藻糖或蔗糖。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中糖的濃度約為 40mg/ml 至 95mg/ml，較佳約為 60mg/ml 至 90mg/ml，非限制性實施例包括 60mg/ml、65mg/ml、70mg/ml、75mg/ml、80mg/ml、85mg/ml、90mg/ml，更佳約為 80mg/ml。

在可選的實施方案中，醫藥組成物還包含表面活性劑。可選自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、聚羥亞烴、Triton、十二烷基磺酸鈉、月桂基磺酸鈉、辛基糖甙鈉、月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-、硬脂基-磺基甜菜鹼、月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-、硬脂基-肌胺酸、亞油基-、肉豆蔻基-、鯨蠟基-甜菜鹼、月桂醯胺基丙基-、柯卡醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-、異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-、異硬脂醯胺基丙基-二甲基胺、甲基可哥醯基鈉、甲基油基牛磺酸鈉、聚乙二醇、聚丙二醇、乙烯與丙烯二醇的共聚物等等。較佳的表面活性劑為聚山梨醇酯 80 或聚山梨醇酯 20，更佳為聚山梨醇酯 80。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中表面活性劑的濃度約為 0.02mg/ml 至 0.8mg/ml，較佳約為 0.3mg/ml 至 0.6mg/ml，非限制性實施例包括 0.3mg/ml、0.35mg/ml、

0.4mg/ml、0.45mg/ml、0.5mg/ml、0.55mg/ml、0.6mg/ml，更佳約為 0.4mg/ml。

在可選的實施方案中，醫藥組成物還包含黏度調節劑，該黏度調節劑可選自鈣鹽、氯化鈉、氯化鎂、精胺酸鹽酸，較佳為氯化鈣、醋酸鈣。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中鈣鹽的濃度較佳約為 4.5mM 至 20mM，較佳約為 4.5mM 至 10mM，非限制性實施例包括 4.5mM、5mM、5.5mM、6.0mM、6.5mM、7.0mM、7.5mM、8.0mM、8.5mM、9.0mM、9.5mM、10mM，更佳約為 4.5mM。

在可選的實施方案中，所述醫藥組成物包含：

- (a) 1 至 120mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
- (b) 5 至 30mM 的醋酸鹽緩衝液，
- (c) 40 至 95mg/ml 的海藻糖，
- (d) 0.02 至 0.8mg/ml 的聚山梨醇酯 80，
- (e) 4.5 至 20mM 的鈣鹽，較佳所述醫藥組成物的 pH 約為 4.8 至 5.5，更佳約為 5.0 至 5.2。

在可選的實施方案中，該醫藥組成物包含：

- (a) 90 至 110mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
- (b) 10 至 20mM 的醋酸鹽緩衝液，
- (c) 60 至 90mg/ml 的海藻糖，
- (d) 0.3 至 0.6mg/ml 的聚山梨醇酯 80，
- (e) 4.5 至 10mM 的鈣鹽，較佳該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 5.2。

在可選的實施方案中，該醫藥組成物包含：

- (a) 100mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
- (b) 10mM 的醋酸鈉緩衝液，
- (c) 80mg/ml 的海藻糖，
- (d) 0.4mg/ml 的聚山梨醇酯 80，
- (e) 4.5mM 的鈣鹽，較佳該醫藥組成物的 pH 為 5.0，該醋酸鹽緩衝液為醋酸-醋酸鈉緩衝液。

在可選的實施方案中，該醫藥組成物包含：

- (a) 80 至 100mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
- 和
- (b) 10 至 20mM 的醋酸鹽緩衝液，且該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 5.2。

在可選的實施方案中，該醫藥組成物包含：

- (a) 100mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
- (b) 10mM 的醋酸-醋酸鈉緩衝液，pH 為 5.0
- (c) 80mg/ml 的海藻糖，
- (d) 0.4mg/ml 的聚山梨醇酯 80，
- (e) 4.5mM 的氯化鈣。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中所述 SOST 抗體或抗原結合片段具有分別如 SEQIDNO:3、SEQIDNO:9 和 SEQIDNO:5 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和

分別如 SEQIDNO:6、SEQIDNO:7 和 SEQIDNO:8 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在可選的實施方案中，該 SOST 抗體或其抗原結合片

段具有如 SEQIDNO:10 所示的重鏈可變區，和如 SEQIDNO:13 所示的輕鏈可變區。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中所述抗體或抗原結合片段可選自鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體，較佳為人源化抗體。

在可選的實施方案中，醫藥組成物中所述 SOST 抗體的輕鏈與 Ab-5 的抗體輕鏈胺基酸序列具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99% 或 100% 的序列同一性，所述 SOST 抗體的重鏈胺基酸序列與 Ab-5 的抗體重鏈具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99% 或 100% 的序列同一性，所述 Ab-5 抗體輕鏈序列如 SEQIDNO:25 所示，Ab-5 抗體重鏈序列如 SEQIDNO:22 所示。

本發明還提供一種製備含 SOST 抗體的凍乾製劑的方法，其中包括將前述醫藥組成物經冷凍乾燥的步驟。

在可選的實施方案中，製備含 SOST 抗體的凍乾製劑的方法中所述冷凍乾燥包括依次的預凍、一次乾燥和二次乾燥的步驟。該預凍為從 5°C 凍至 -40°C 至 -50°C，最佳為 -45°C，對真空度不作要求。該一次乾燥溫度為 -30°C 至 0°C，最佳為 -27°C；真空度 0.05mBar-0.2mBar，最佳為 0.1mBar。二次乾燥溫度 20°C -30°C，最佳為 25°C，真空度從 0.05mBar-0.2mBar，最佳為 0.1mBar，降至真空度 0.005mBar-0.02mBar，最佳為 0.01mBar。

本發明還提供一種經前述製備含 SOST 抗體的凍乾製劑的方法製備所得的含 SOST 抗體的凍乾製劑。

在一些實施方案中，該凍乾製劑於 2-8°C 穩定至少 3 個月，至少 6 個月，至少 12 個月，至少 18 個月或至少 24 個月。在一些實施方案中，該凍乾製劑於 40°C 穩定至少 7 天，至少 14 天或至少 28 天。

本發明還提供製備含有 SOST 抗體的凍乾製劑的複溶溶液的方法，其中包括將前述凍乾製劑經複溶的步驟，其複溶所用溶液選自但不限於注射用水、生理鹽水或葡萄糖溶液。本發明所述的複溶是指將低壓凍乾的蛋白製劑溶解在稀釋劑(選自但不限於注射用水、生理鹽水或葡萄糖溶液)中，使得該蛋白分散在重構的製劑中，即可得到相應的複溶溶液。

本發明還提供一種經前述含有 SOST 抗體的凍乾製劑的複溶溶液的方法製備所得含有 SOST 抗體的凍乾製劑的複溶溶液。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 80mg/ml 至 100mg/ml；最佳為 100mg/ml。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中該複溶溶液的 pH 為 4.8 至 5.5，較佳為 5.3。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中還包括醋酸-醋酸鈉緩衝液，該醋酸-醋酸鈉緩衝液濃度為 10mM 至 30mM，較佳為 10mM。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中還包括二糖，該二糖選自海藻糖或蔗糖。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中該二糖濃度為 45mg/ml 至 90mg/ml，較佳為 75mg/ml 至 80mg/ml，最佳為 80mg/ml。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中還包括表面活性劑，該表面活性劑為聚山梨醇酯，較佳為聚山梨醇酯 80。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中表面活性劑的濃度為 0.3mg/ml 至 0.6mg/ml，較佳為 0.4mg/ml。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中還包括黏度調節劑，其中該黏度調節劑選自鈣鹽、氯化鈉、氯化鎂或精胺酸鹽酸鹽，較佳地，該鈣鹽選自氯化鈣或醋酸鈣。

在可選的實施方案中，該含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中該鈣鹽的濃度為 4.5mM 至 20mM，較佳 4.5mM 至 10mM，最佳為 4.5mM。

本發明還涉及一種含 SOST 抗體的凍乾製劑，該凍乾製劑複溶後可形成前述的醫藥組成物。

本發明進一步提供一種製品或試劑盒，其包含裝有本文所述任何穩定的醫藥組成物的容器。在一些實施方案中，該玻璃瓶為中性硼矽玻璃管制注射劑瓶。

本發明還提供前述的醫藥組成物或凍該製劑或凍乾

製劑的複溶溶液在製備用於治療治療 SOST 相關的疾病或病症的藥物中的用途。

本發明還提供前述的醫藥組成物或凍乾製劑或凍乾製劑的複溶溶液在製備用於治療治療選自骨質疏鬆症、骨質減少或骨關節炎、類風濕性關節炎、牙周病或多發性骨髓瘤的疾病、障礙或病症的藥物中的用途，較佳為骨質疏鬆症。

本發明還提供一種治療和預防 SOST 相關的疾病或病症的方法，包括給予所需患者治療有效量的前述的醫藥組成物或凍乾製劑或凍乾製劑的複溶溶液，其中該疾病或病症選自骨質疏鬆症、骨質減少或骨關節炎、類風濕性關節炎、牙周病或多發性骨髓瘤的疾病或障礙，較佳為骨質疏鬆症。

本發明還提供一種製品，其包括容器，該容器中裝有前述的醫藥組成物或凍乾製劑或凍乾製劑的複溶溶液。

要理解，可以組合本文所述各個實施方案的一項、一些或所有特性以形成本發明的其它實施方案。本發明的這些和其它方面對於本領域技術人員是顯而易見的。本發明的這些和其它實施方案藉由下面的詳述進一步描述。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

一、術語

為了更容易理解本發明，以下具體定義了某些技術和

科學術語。除非在本文中另有明確定義，本文使用的所有其它技術和科學術語都具有本發明所屬領域的一般技術人員通常理解的含義。

“緩衝液”指藉由其酸-鹼共軛組分的作用而耐受 pH 變化的緩衝液。將 pH 控制在適當範圍中的緩衝液的例子包括醋酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、組胺酸、草酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、延胡索酸鹽、甘胺醯甘胺酸和其它有機酸緩衝液。

“組胺酸緩衝液”是包含組胺酸離子的緩衝液。組胺酸緩衝液的實例包括組胺酸-鹽酸鹽，組胺酸-醋酸鹽，組胺酸-磷酸鹽，組胺酸-硫酸鹽等緩衝液，較佳組胺酸-鹽酸鹽緩衝液。組胺酸-鹽酸鹽緩衝液是組胺酸與鹽酸或組胺酸與組胺酸鹽酸鹽配製而成。

“檸檬酸鹽緩衝液”是包括檸檬酸根離子的緩衝液。檸檬酸鹽緩衝液的實例包括檸檬酸-檸檬酸鈉、檸檬酸-檸檬酸鉀、檸檬酸-檸檬酸鈣、檸檬酸-檸檬酸鎂等。較佳的檸檬酸鹽緩衝液為檸檬酸-檸檬酸鈉緩衝液。

“琥珀酸鹽緩衝液”是包括琥珀酸離子的緩衝液。琥珀酸鹽緩衝液的實例包括琥珀酸-琥珀酸鈉、琥珀酸-琥珀酸鉀、琥珀酸-琥珀酸鈣鹽等。較佳的琥珀酸鹽緩衝液為琥珀酸-琥珀酸鈉緩衝液。

“磷酸鹽緩衝液”是包括磷酸離子的緩衝液。磷酸鹽緩衝液的實例包括磷酸氫二鈉酸-磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉酸-磷酸二氫鉀等。較佳的磷酸鹽緩衝液為磷酸氫二鈉酸-磷

酸二氫鈉緩衝液。

“醋酸鹽緩衝液”是包括醋酸根離子的緩衝液。醋酸鹽緩衝液的實例包括醋酸-醋酸鈉、醋酸-組胺酸鹽、醋酸-醋酸鉀、醋酸-醋酸鈣、醋酸-醋酸鎂等。較佳的醋酸鹽緩衝液為醋酸-醋酸鈉緩衝液。

“黏度調節劑”是為調節製劑的黏度而加入的一般藥用物料，此處所指的黏度調節劑主要是指無機鹽和胺基酸鹽，較佳地，無機鹽選自氯化鈉、氯化鈣、氯化鎂或醋酸鈣，較佳地，該胺基酸鹽選自精胺酸鹽、組胺酸鹽、甘胺酸鹽、組胺酸醋酸鹽等。

“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，該其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。本文中，“醫藥組成物”和“製劑”並不互相排斥。

本發明中所述醫藥組成物的溶液形式，若無特殊說明，其中的溶劑均為水。

“凍乾製劑”表示液體或溶液形式的醫藥組成物或溶液製劑經過真空冷凍乾燥步驟之後獲得的製劑或醫藥組成物。

本發明的冷凍乾燥包括預凍，一次乾燥，二次乾燥。預凍目的是冷凍產品，獲得結晶固體。預凍溫度和預凍速度是兩個重要工藝參數，本發明中將預凍溫度設定為-45

°C，預凍速度設定為 1°C/min。一次乾燥也稱為主乾燥，是樣品冷凍乾燥的主要階段。目的是移除產品裡冰的同時，保持產品形狀，最小程度的減少對產品的破壞。若一次乾燥的溫度和真空度選擇不當，會導致製品的塌陷。較高的溫度和真空度均會加快凍乾效率，但同時也會增加製品塌陷的風險。本發明所述一次乾燥的溫度可為本領域一般的溫度，例如 -30°C -0°C。二次乾燥也稱為解析乾燥，是藉由抽極限真空(0.01mbar)和升高溫度(20-40°C)除去製品中結合水的主要步驟。由於大多數生物製品對溫度比較敏感，所以二次乾燥溫度選擇在溫度範圍的低點，即 25°C。冷凍乾燥的時間與冷凍機，凍乾製劑劑量，凍乾藥劑的容器有關。這種時間的調整是在本領域技術人員所熟知的。

本文所用術語“約”是指數值在由本領域一般技術人員所測定的具體值的可接受誤差範圍內，所述數值部分取決於怎樣測量或測定(即測量體系的限度)。例如，在本領域每一次實行中“約”可意味著在 1 內或超過 1 的標準差。或者，“約”或“基本上包含”可意味著至多 20%的範圍。此外，特別對於生物學系統或過程而言，該術語可意味著至多一個數量級或數值的至多 5 倍。除非另外說明，否則當具體值在本申請和申請專利範圍第中出現時，“約”或“基本上包含”的含義應該假定為在該具體值的可接受誤差範圍內。

本發明所述的醫藥組成物能夠達到一種穩定的效果：其中的抗體在貯藏後基本上保留其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物學活性，較佳地，醫藥組成物在貯藏後基

基本上保留其物理和化學穩定性以及其生物學活性。貯藏期一般基於醫藥組成物的預定保存期來選擇。目前有多種測量蛋白質穩定性的分析技術，可測量在選定溫度貯藏選定時間段後的穩定性。

穩定的藥物抗體製劑是在下述情況下沒有觀察到顯著變化的製劑：在冷藏溫度(2-8°C)保存至少 3 個月、較佳 6 個月、更佳 1 年，且甚至更佳地最多達 2 年。另外，穩定的液體製劑包括這樣的液體製劑：其在包括 25°C 保存包括 1 個月、3 個月、6 個月或在 40°C 保存 1 個月在內的時段後表現出期望的特徵。穩定性的典型的可接受的標準如下：藉由 SEC-HPLC 測得，通常不超過約 10%、較佳不超過約 5%的抗體單體發生降解。藉由視覺分析，藥物抗體製劑是無色的，或澄清至稍微乳白色。所述製劑的濃度、pH 和重量克分子滲透壓濃度具有不超過±10%變化。通常觀察到不超過約 10%、較佳不超過約 5%的截短，通常形成不超過約 10%、較佳不超過約 5%的聚集。

如果在目檢顏色和/或澄清度後，或者藉由 UV 光散射、尺寸排阻色譜法(SEC)和動態光散射(DLS)測得，抗體沒有顯示出顯著的聚集增加、沉澱和/或變性，那麼所述抗體在藥物製劑中“保留它的物理穩定性”。蛋白構象的變化可以藉由螢光光譜法(其確定蛋白三級結構)和藉由 FTIR 光譜法(其確定蛋白二級結構)來評價。

如果抗體沒有顯示出顯著的化學改變，那麼所述抗體在藥物製劑中“保留它的化學穩定性”。藉由檢測和定量化

學上改變的形式的蛋白，可以評估化學穩定性。經常改變蛋白化學結構的降解過程包括水解或截短(藉由諸如尺寸排阻色譜法和 SDS-PAGE 等方法來評價)、氧化(藉由諸如與質譜法或 MALDI/TOF/MS 結合的肽譜法等方法來評價)、脫醯胺作用(藉由諸如離子交換色譜法、毛細管等電聚焦、肽譜法、異天冬胺酸測量等方法來評價)和異構化(藉由測量異天冬胺酸含量、肽譜法等來評價)。

如果抗體在給定時間的生物活性是在製備藥物製劑時表現出的生物活性的預定範圍內，那麼所述抗體在藥物製劑中“保留它的生物活性”。抗體的生物活性可以例如藉由抗原結合測定來確定。

在本發明中，術語“硬骨素”或“SOST”或“SOST 蛋白”或“Sclerostin”指硬骨素(sclerostin or SOST)基因表達產物(蛋白質)，本發明中如非特指，比如鼠 SOST(m-SOST)或食蟹獼猴 SOST(cyno-SOST)，均指人的 SOST(h-SOST)。本發明中所用的人、鼠、食蟹獼猴 SOST 均藉由 GenBank 得到核苷酸序列，例如 NP_079513.1 提供人 SOST 蛋白質序列。

本發明所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 J.biol.chem,243,p3558(1968)中所述。

本發明所述的“抗體”指免疫球蛋白，是由兩條相同的重鏈和兩條相同的輕鏈藉由鏈間二硫鍵連接而成的四肽鏈結構。

在本發明中，本發明所述的抗體輕鏈可進一步包含輕

鏈恒定區，該輕鏈恒定區包含人源或鼠源的 κ 、 λ 鏈或其變體。

在本發明中，本發明所述的抗體重鏈可進一步包含重鏈恒定區，該重鏈恒定區包含人源或鼠源的 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變體。

抗體重鏈和輕鏈靠近 N 端的約 110 個胺基酸的序列變化很大，為可變區(Fv 區)；靠近 C 端的其餘胺基酸序列相對穩定，為恒定區。可變區包括 3 個高變區(HVR)和 4 個序列相對保守的骨架區(FR)。3 個高變區決定抗體的特異性，又稱為互補性決定區(CDR)。每條輕鏈可變區(LCVR)和重鏈可變區(HCVR)由 3 個 CDR 區 4 個 FR 區組成，從胺基端到羧基端依次排列的順序為：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。輕鏈的 3 個 CDR 區指 LCDR1、LCDR2、和 LCDR3；重鏈的 3 個 CDR 區指 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。本發明所述的抗體或抗原結合片段的 LCVR 區和 HCVR 區的 CDR 胺基酸殘基在數量和位置符合已知的 Kabat 編號規則(LCDR1-3，HCDR2-3)，或者符合 kabat 和 chothia 的編號規則(HCDR1)。

本發明的抗體包括鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體，較佳為人源化抗體。

術語「鼠源抗體」在本發明中為根據本領域知識和技能製備的對人 SOST 的單株抗體。製備時用 SOST 抗原注射試驗物件，然後分離表達具有所需序列或功能特性的抗體的雜交瘤。

術語「嵌合抗體(chimeric antibody)」，是將鼠源性抗體的可變區與人抗體的恒定區融合而成的抗體，可以減輕鼠源性抗體誘發的免疫應答反應。建立嵌合抗體，要先建立分泌鼠源性特異性單抗的雜交瘤，然後從小鼠雜交瘤細胞中選殖可變區基因，再根據需要選殖人抗體的恒定區基因，將小鼠可變區基因與人恒定區基因連接成嵌合基因後插入人載體中，最後在真核工業系統或原核工業系統中表達嵌合抗體分子。在本發明一個較佳的實施方案中，該 SOST 嵌合抗體的抗體輕鏈進一步包含人源 κ 、 λ 鏈或其變體的輕鏈恒定區。該 SOST 嵌合抗體的抗體重鏈進一步包含人源 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變體的重鏈恒定區。

術語「人源化抗體(humanized antibody)」，也稱為 CDR 移植抗體(CDR-grafted antibody)，是指將小鼠的 CDR 序列移植到人的抗體可變區框架，即不同類型的人種系抗體構架序列中產生的抗體。可以克服嵌合抗體由於攜帶大量小鼠蛋白成分，從而誘導的強烈的抗體可變抗體反應。此類構架序列可以從包括種系抗體基因序列的公共 DNA 資料庫或公開的參考文獻獲得。如人重鏈和輕鏈可變區基因的種系 DNA 序列可以在「VBase」人種系序列資料庫(在國際網路 www.mrcpe.com.ac.uk/vbase 可獲得)，以及在 Kabat, E.A. 等人，1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版中找到。為避免免疫原性下降的同時，引起的活性下降，可對所述的人抗體可變區框架序列進行最少反向突變或回復突變，以保持活性。本

發明的人源化抗體也包括進一步由噬菌體展示對 CDR 進行親和力成熟後的人源化抗體。

本發明中術語「抗硬骨素抗體」、「特異性結合人硬骨素的抗體」、「抗 SOST 抗體」、「抗 SOST」、「SOST 抗體」或「結合 SOST 的抗體」是指這樣的抗體，所述抗體能夠以足夠的親合力結合 SOST 抗體以致所述抗體可以用作靶向 SOST 中的診斷劑和/或治療劑。

本發明中術語「與 SOST 結合」，指能與人 SOST 相互作用。

術語「特異性結合」指如藉由本領域可用的技術，例如競爭 ELISA、BIACORE[®]測定或 KINEXA[®]測定所測定的。該術語還適用於當例如本發明抗體的抗原結合結構域對許多抗原攜帶的特定表位特異的情況，在該情況下攜帶抗原結合結構域的抗體能夠特異性結合攜帶該表位的多種抗原。

本發明中所述的「抗原結合片段」，指具有抗原結合活性的 Fab 片段，Fab' 片段，F(ab')₂ 片段，以及與人 SOST 結合的 scFv 片段及其他利用了能與人 SOST 結合的抗體的 VH 和 VL 區形成的可結合人 SOST 的片段；其包含本發明所述抗體的選自 SEQIDNO:3-9 中的一個或多個 CDR 區。Fv 片段含有抗體重鏈可變區和輕鏈可變區，但沒有恆定區，並具有全部抗原結合位點的最小抗體片段。一般地，Fv 抗體還包含在 VH 和 VL 結構域之間的多肽接頭，且能夠形成抗原結合所需的結構。也可以用不同的連接物將兩個抗體

可變區連接成一條多肽鏈，稱為單鏈抗體(single chain antibody)或單鏈 Fv(sFv)。

術語「表位」指在一個或更多個抗體的抗原結合區中能夠被抗體識別並結合的分子部分。

「保守修飾」或「保守置換或取代」是指具有類似特徵(例如電荷、側鏈大小、疏水性/親水性、主鏈構象和剛性等)的其它胺基酸置換蛋白中的胺基酸，使得可頻繁進行改變而不改變蛋白的生物學活性。本領域技術人員知曉，一般而言，多肽的非必需區域中的單個胺基酸置換基本上不改變生物學活性(參見例如 Watson 等(1987)Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub.Co., 第 224 頁，(第 4 版))。另外，結構或功能類似的胺基酸的置換不大可能破壞生物學活性。

胺基酸序列“同一性”是指兩個蛋白或多肽之間的序列相似性。當兩個比較序列中的位置均被相同胺基酸殘基佔據時，例如如果兩個多肽的一個位置都被同一個胺基酸殘基佔據時，那麼所述分子在該位置是一致的。適於確定序列同一性百分比和序列相似性百分比的演算法的實例是 BLAST 和 BLAST2.0 演算法，它們分別描述於 Altschuletal.(1990)J.Mol.Biol.215:403-410 和 Altschuletal.(1977)NucleicAcidsRes.25:3389-3402。用於執行 BLAST 分析的軟體可在美國國家生物技術資訊中心公開獲取(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。

現有技術中熟知生產和純化抗體和抗原結合片段的

方法，如冷泉港的抗體實驗技術指南，5-8章和15章。發明所述的抗體或抗原結合片段用基因工程方法在非人源的CDR區加上一個或多個人源FR區。人FR種系序列可以藉由比對IMGT人類抗體可變區種系基因資料庫和MOE軟體，從ImMunoGeneTics(IMGT)的網站<http://imgt.cines.fr>得到，或者從免疫球蛋白雜誌，2001ISBN012441351上獲得。

本發明工程化的抗體或抗原結合片段可用一般方法製備和純化。比如，編碼重鏈和輕鏈的cDNA序列，可以選殖並重組至GS表達載體。重組的免疫球蛋白表達載體可以穩定地轉染CHO細胞。作為一種更推薦的現有技術，哺乳動物類表達系統會導致抗體的糖基化，特別是在Fc區的高度保守N端位點。藉由表達與人SOST特異性結合的抗體得到穩定的純株。陽性的純株在生物反應器的無血清培養基中擴大培養以生產抗體。分泌了抗體的培養液可以用一般技術純化。比如，用含調整過的緩衝液的A或G Sepharose FF管柱進行純化。洗去非特異性結合的組分。再用pH梯度法沖提結合的抗體，用SDS-PAGE檢測抗體片段，收集。抗體可用一般方法進行過濾濃縮。可溶的混合物和多聚體，也可以用一般方法去除，比如分子篩、離子交換。得到的產物需立即冷凍，如-70°C，或者凍乾。

“給予”和“處理”當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組合物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官

或生物流體的接觸。“給予”和“處理”可以指例如治療、藥物代謝動力學、診斷、研究和實驗方法。細胞的處理包括試劑與細胞的接觸，以及試劑與流體的接觸，其中所述流體與細胞接觸。“給予”和“處理”還意指藉由試劑、診斷、結合組合物或藉由另一種細胞體外和離體處理例如細胞。“處理”當應用於人、獸醫學或研究受試者時，是指治療處理、預防或預防性措施，研究和診斷應用。

“治療”意指給予患者內用或外用治療劑，例如包含本發明的任一種結合化合物的組合物，該患者具有一種或多種疾病症狀，而巳知該治療劑對這些症狀具有治療作用。通常，在受治療患者或群體中以有效緩解一種或多種疾病症狀的量給予治療劑，以誘導這類症狀退化或抑制這類症狀發展到任何臨床可測量的程度。有效緩解任何具體疾病症狀的治療劑的量(也稱作“治療有效量”)可根據多種因素變化，例如患者的疾病狀態、年齡和體重，以及藥物在患者產生需要療效的能力。藉由醫生或其它專業衛生保健人士通常用於評價該症狀的嚴重性或進展狀況的任何臨床檢測方法，可評價疾病症狀是否巳被減輕。儘管本發明的實施方案(例如治療方法或製品)在緩解每個目標疾病症狀方面可能無效，但是根據本領域巳知的任何統計學檢驗方法如 Studentt 檢驗、卡方檢驗、依據 Mann 和 Whitney 的 U 檢驗、Kruskal-Wallis 檢驗(H 檢驗)、Jonckheere-Terpstra 核對總和 Wilcoxon 檢驗確定，其在統計學顯著數目的患者中應當減輕目標疾病症狀。

“有效量”包含足以改善或預防醫學疾病的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於特定患者或獸醫學受試者的有效量可依據以下因素而變化：例如，待治療的病症、患者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。

“T_m 值”是指蛋白質熱變性溫度，即一半蛋白去折疊時的溫度，此時蛋白的空間結構被破壞，所以 T_m 值越高，蛋白熱穩定性越高。

二、實施例與測試例

藉由以下實施例進一步詳細說明本發明。這些實施例僅用於說明性目的，而並不用於限制本發明的範圍。

本發明實施例中未注明具體條件的實驗方法，通常按照一般條件；或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未注明具體來源的試劑，為市場購買的一般試劑。

[實施例]

本申請中 SOST 抗原及抗體的製備、純化方法已在申請日為 2016 年 2 月 16 日，申請號為 PCT/CN2016/073857，公開號為 WO2016145961 專利檔中記載，前述申請檔的全部內容均可引入本發明。

實施例 1：抗人 SOST 單株抗體產生

抗人 SOST 單株抗體藉由免疫小鼠產生。實驗用 SJL 白小鼠，雌性，6 週齡(北京維通利華實驗動物技術有限公司，動物生產許可證號：SCXK(京)2012-0001)。飼養環境：

SPF 級。小鼠購進後，實驗室環境飼養 1 週，12/12 小時光/暗週期調節，溫度 20-25℃；濕度 40-60%。將已適應環境的小鼠分成 2 組(A/B)，每組 10 隻。

免疫抗原為帶 His 標籤的 SOST 重組蛋白 (His-h-SOST)。A 組用組用弗氏佐劑 (sigma Lot Num : F5881/F5506) 乳化：首次免疫用弗氏完全佐劑 (CFA)，其餘加強免疫用弗氏不完全佐劑 (IFA)。抗原與佐劑比例為 1:1，200 μ l/200 μ g/隻 (首次免疫)，200 μ l/100 μ g/隻 (加強免疫)。B 組用 Titermax (sigma Lot Num : T2684) 與 Alum (Thremo Lot Num : 77161) 交叉免疫。抗原與佐劑 (titermax) 比例為 1:1，抗原與佐劑 (Alum) 比例為 3:1，200 μ l/200 μ g/隻 (首次免疫)，200 μ l/100 μ g/隻 (加強免疫)。抗原乳化後進行接種，時間為第 0、14、28、42、56 天。

第 0 天 A/B 組腹膜內 (IP) 注射 50 μ g/隻的乳化後抗原。第 14 天皮下 (sc) 多點 (一般背部 6-8 點) 注射 25 μ g/隻。第 28、42 天根據背部結塊和腹部腫脹情況，選擇背部或腹膜內注射抗原。在進行脾細胞融合前 3 天加強免疫，腹膜內 (IP) 注射 200 μ g/隻的生理鹽水配製的抗原溶液。

於第 22、36、50、64 天進行血檢，用測試例 1 的 ELISA 方法檢測小鼠血清和人硬骨素的結合活性，結果見表 1。在第 4 次免疫以後，選擇血清中抗體滴度高並且滴度趨於平臺的小鼠進行脾細胞融合，採用優化的 PEG 介導的融合步驟將脾淋巴細胞與骨髓瘤細胞 Sp2/0 細胞 (ATCC®CRL-8287™) 進行融合得到融合瘤細胞。並藉由測

試例 2 檢測小鼠血清中抗 SOST 抗體阻斷人 SOST 和人 LRP-6 結合的活性，選出體外活性好的單株融合瘤細胞株 b-1，其活性檢測結果見表 1：

表 1.鼠源抗體的體外活性

候選抗體	測試例 1-EC50(nM)	測試例 2-IC50(nM)
Ab-1	0.701	9.91

實施例 2：鼠源抗人硬骨素抗體的人源化

挑選出體外活性好的單株融合瘤細胞株 Ab-1，選殖其中的單株抗體序列，再進行人源化，重組表達和活性評價。

從融合瘤中選殖序列過程如下。收集對數生長期融合瘤細胞，用 Trizol(Invitrogen,15596-018)提取 RNA(按照試劑盒說明書步驟)，反轉錄 (PrimeScript™ Reverse Transcriptase, Takara,cat#2680A)。將反轉錄得到的 cDNA 採用 mouseIg-PrimerSet(Novagen,TB326Rev.B0503)進行 PCR 擴增後送測序公司測序。得到的 DNA 序列對應的胺基酸序列 SEQIDNO:1 和 SEQIDNO:2 所示：

融合瘤細胞獲得重鏈可變區：

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCQTSGYTFTDYNLDWL
KQRPGESLEWIGDIDPNNGDILYNQKFRDKATLTVDTSSNT
AYLELRSLTSEDVAVYYCARRWAYYYFDYWGQGTTLTSS

(SEQIDNO:1)

融合瘤細胞獲得輕鏈可變區：

NIVMTQTPKLLFVSAGDRITITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGQSPKLLIYYTSNRFTGVPDRFTGSGYGTDFTLTINTV
 QAEDLAVYFCQQDYSSPVTFGAGTKLELK

(SEQIDNO:2)

鼠源抗人硬骨素單株抗體人源化如本領域許多文獻公示的方法進行。簡言之，使用人恒定結構域替代親本(鼠源抗體)恒定結構域，根據鼠源抗體和人抗體的同源性選擇人種抗體序列，進行人源化。本發明選擇活性好的候選分子進行人源化，結果如下。

1、鼠源抗硬骨素抗體的 CDR 區

VH/VLCDR 的胺基酸殘基由 Kabat 編號系統確定並注釋。

本發明中鼠源 Ab-1 的 CDR 序列如表 2 所述：

表 2.鼠源抗硬骨素抗體的 CDR 序列

抗體	Ab-1
重鏈 CDR1	DYNLD(SEQIDNO:3)
重鏈 CDR2	DIDPNNGDILYNQKFRD(SEQIDNO:4)
重鏈 CDR3	RWAYYFDY(SEQIDNO:5)
輕鏈 CDR1	KASQSVSNDVA(SEQIDNO:6)
輕鏈 CDR2	YTSNRFT(SEQIDNO:7)
輕鏈 CDR3	QQDYSSPVT(SEQIDNO:8)

2、選擇人種系 FR 區序列

在所獲得的鼠源抗體 VH/VL CDR 典型結構的基礎上，將重、輕鏈可變區序列與抗體 Germline 資料庫比較，獲得源性高的人種系範本。其中人類種系輕鏈框架區來自人 κ 輕鏈基因，本發明抗體較佳為人類種系輕鏈模版 IGKV1-39*01 或 IGKV4-1*01。人類種系重鏈框架區來自人重鏈，本發明抗體較佳為人類種系重鏈模版 IGHV1-18*01。將鼠源抗體 Ab-1 的 CDR 區移植到選擇的人源化範本上，替換人源化可變區，再與 IgG 恒定區重組。然後，以鼠源抗體的三維結構為基礎，對包埋殘基、與 CDR 區有直接相互作用的殘基，以及對 VL 和 VH 的構象有重要影響的殘基進行回復突變，並對 CDR 區化學不穩定胺基酸殘基優化（對重鏈 CDR2 進行優化，得到新的重鏈 CDR2 序列：DIDPNDGDILYNQKFRD，SEQIDNO:9），得到最終的人源化分子。其重鏈可變區序列如 SEQIDNO:10-12 所示，可與任選自 SEQIDNO:16-18 所示的重鏈恒定區序列組合；輕鏈可變區序列如 SEQIDNO:13-15 所示，分別與如 SEQIDNO:19 所示的輕鏈恒定區序列組合。

1)重鏈可變區：

Ab-5 的重鏈可變區：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNLDW
LRQAPGEGLEWIGDIDPNDGDILYNQKFRDRVTMTTDTST
STAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYYFDYWGQGTTVTV
SS

(SEQIDNO:10)

Ab-9 的重鏈可變區：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNLDW
LRQAPGEGLEWIGDIDPNNGDILYNQKFRDRVMTTDTST
STAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYFDYWGQGTTVTV
SS

(SEQIDNO:11)

Ab-10 的重鏈可變區：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNLDW
VRQAPGQGLEWMGDIDPNNGDILYNQKFRDRVMTTDTST
TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYFDYWGQGTTVT
VSS

(SEQIDNO:12)

2)各抗體的重鏈恒定區任選自以下序列：

人 IgG4 的重鏈恒定區(缺 K)：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK
TYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSLG

(SEQIDNO:16)

人 IgG4 的重鏈恒定區：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK
 TYTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD
 SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSLGK (SEQIDNO:17)

人 IgG2 的重鏈恒定區：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
 DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
 HYTQKSLSLSPGK (SEQIDNO:18)

3) 輕鏈可變區：

Ab-5 的輕鏈可變區：

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGKSPKLLIYYTSNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYFCQQDYSSPVTFGGGKVEIK

(SEQIDNO:13)

Ab-9 的輕鏈可變區：

NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGKSPKLLIYYTSNRFTGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYFCQQDYSSPVTFTGGGKVEIK

(SEQIDNO:14)

Ab-10 的輕鏈可變區：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGKAPKLLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCQQDYSSPVTFTGGGKVEIK

(SEQIDNO:15)

4)輕鏈恒定區，來自人源 κ 鏈：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQIDNO:19)

用基因選殖、重組表達的方法分別選殖、表達、純化上述抗體，經結合 ELISA、抗原受體結合阻斷實驗、Biacore、細胞活性檢測等方法，最終選出活性保持最好的人源化抗體 Ab-5，Ab-9，Ab-10，序列如下：

Ab-10 人源化抗體：

重鏈：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLDW
 VRQAPGQGLEWMGDIDPNNGDILYNQKFRDRVTMTTDT
 TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYYFDYWGQGTTVT

VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
 DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN
 HYTQKSLSLSPGK (SEQIDNO:20)

輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGKAPKLLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
 QPEDFATYYCQQDYSSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQIDNO:23)

Ab-9 人源化抗體：

重鏈：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLDW
 LRQAPGEGLEWIGDIDPNNGDILYNQKFRDRVMTTDTST
 STAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYFDYWGQGTTVTV
 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTK
 YTCNVNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV

FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
 DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSLGK (SEQIDNO:21)

輕鏈：

NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQ
 QKPGKSPKLLIYYTSNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL
 QPEDFATYFCQQDYSSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQIDNO:24)

Ab-5 人源化抗體：

重鏈：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLDW
 LRQAPGEGLEWIGDIDPNDGDILYNQKFRDRVTMTTDTST
 STAYMELRSLRSDDTAVYYCARRWAYYFDYWGQGTTVTV
 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT
 YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSLG(K)

(SEQIDNO:22)

備註：Ab-5 人源化抗體重鏈序列末端的 K 在抗體表達過程中有可能被切除，因此最終產品中的重鏈末端可以有 K，也可以沒有 K，但這並不影響產品本身的性能。

輕鏈：

DIVMTQSPSSLASVGDRTITCKASQSVSNDVAWYQ
QKPGKSPKLLIYYTSNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYFCQQDYSSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQIDNO:25)

示例性抗體醫藥組成物(製劑)製備工藝

第一步：SOST 抗體(如 Ab-5)與穩定製劑配製成含 SOST 抗體的製劑原液，

經過濾後中控取樣檢測無菌。將原液過 0.22 μ mPVDF 濾芯，收集濾液。

第二步：調節裝量至 1.1ml，將濾液灌裝於 2ml 西林瓶中，加塞，分別於灌裝開始、灌裝中間、灌裝結束時取樣中控檢測裝量差異。

第三步：開啟軋蓋機，加鋁蓋，進行軋蓋。

第四步：目檢，確認產品無裝量不准等缺陷。列印、

黏貼西林瓶標籤；打印紙盒標籤，折疊紙盒，裝盒，貼紙盒標籤。

實施例 3：緩衝體系的篩選

使用下列緩衝液，配製蛋白濃度為 80mg/mL 的 SOST 抗體 Ab-5 製劑：

- 1) 10mM 醋酸-醋酸鈉，pH5.0
- 2) 10mM 組胺酸-醋酸，pH5.0
- 3) 10mM 組胺酸-醋酸，pH5.5
- 4) 10mM 磷酸氫二鈉-檸檬酸，pH5.5
- 5) 10mM 磷酸氫二鈉-檸檬酸，pH7.0
- 6) 10mM 磷酸氫二鈉-檸檬酸，pH7.5

當 SOST 抗體 Ab-5 置換至 pH7.0 和 7.5 緩衝液中，蛋白發生完全沉澱。結合其等電點範圍，表明緩衝液 pH 應不大於 5.5。

置換成功的製劑以 1.5mL/瓶填充入 2mL 西林瓶中，用覆膜氯化丁基橡膠塞封口後進行振搖(25℃，300rpm)穩定性監測。在振搖 3 天後，磷酸氫二鈉-檸檬酸(pH5.5)體系也完全混濁。組胺酸-醋酸體系在振搖後外觀呈現乳白色，醋酸體系出現少量沉澱，兩者 SEC 純度均無顯著變化。故 SOST 抗體製劑緩衝體系可以是組胺酸-醋酸體系或醋酸-醋酸鈉體系，pH 範圍應為 5.0-5.5。其中，醋酸-醋酸鈉(pH5.0)是相對更好的緩衝體系。見表 3：

表 3.Ab-5 在不同 pH 及緩衝體系中振搖 3 天穩定性

緩衝體系	時間	SEC(%)		DLS		外觀
		單體	聚體	Z-AveMean(d.nm)	PdI	
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.0	0	96.9	1.6	17.07	0.135	澄清透明
	3 天	97.5	1.6	27.55	0.317	透明，少量沉澱
10mM 組胺酸-醋酸 pH5.0	0	96.9	1.6	20.06	0.147	澄清透明
	3 天	97.2	1.9	358.2	0.807	白色乳光
10mM 組胺酸-醋酸 pH5.5	0	97.0	1.6	37.09	0.124	淡藍色乳光
	3 天	97.5	1.6	556.3	1.000	白色乳光，少量沉澱
10mM 磷酸氫二鈉-檸檬酸 pH5.5	0	96.9	1.6	33.98	0.096	淡藍色乳光
	3 天	93.6	6.2	36.51	0.211	渾濁

使用下列緩衝液中，配製蛋白濃度為 85mg/mL 的 SOST 抗體製劑：

- 1) 10mM 醋酸-醋酸鈉，pH4.8
- 2) 10mM 醋酸-醋酸鈉，pH5.0
- 3) 10mM 醋酸-醋酸鈉，pH5.2

4)30mM 醋酸-醋酸鈉，pH5.0

5)10mM 琥珀酸-琥珀酸鈉，pH5.0

將製劑以 1.5mL/瓶填充入 2mL 西林瓶中，用覆膜氯化丁基橡膠塞封口後進行振搖(25℃，300rpm)穩定性和光照(4500Lx)穩定性監測。在振搖 3 天後，10mM 醋酸-醋酸鈉(pH4.8)體系和 10mM 琥珀酸-琥珀酸鈉(pH5.0)體系發生完全混濁。10mM 醋酸-醋酸鈉(pH5.0)和 30mM 醋酸-醋酸鈉(pH5.0)體系在振搖後穩定性相對較好，兩者無顯著差別。在光照 10 天後，SOST 抗體在 10mM 醋酸-醋酸鈉(pH5.0)和 10mM 醋酸-醋酸鈉(pH5.2)體系中，IEC 主峰純度較另外三組下降更少。因此，SOST 抗體製劑最優緩衝體系為醋酸-醋酸鈉體系，濃度可以為 10-30mM，較佳 10mM，pH 應大於 4.8。

表 4.Ab-5 在不同 pH、離子強度及緩衝體系中振搖 3 天穩定性

緩衝體系	時間	SEC(%)		DLS		外觀
		單體	聚體	Z-AveMean(d.nm)	PdI	
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH4.8	0	97.2	1.5	20.31	0.517	淡藍色乳光
	3 天	95.5	3.7	266.4	0.445	渾濁
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.0	0	97.3	1.5	18.65	0.153	澄清透明
	3 天	97.5	1.6	249.4	0.421	白色乳光
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.2	0	97.3	1.5	28.63	0.130	淡藍色乳光
	3 天	97.5	1.6	928.3	1.000	白色乳光
30mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.0	0	97.0	1.5	23.05	0.119	澄清透明
	3 天	97.5	1.6	454.6	0.667	白色乳光
10mM 琥珀酸-琥珀酸鈉 pH5.0	0	97.2	1.5	30.41	0.090	淡藍色乳光
	3 天	N/A	N/A	2022	0.496	渾濁

表 5.Ab-5 在不同 pH、離子強度及緩衝體系中光照 10 天穩定性

緩衝體系	時間	SEC(%)		IEC(%)			外觀
		單體	聚體	主峰	酸性峰	鹼性峰	
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH4.8	0	97.2	1.5	70.9	20.0	9.1	淡藍色乳光
	3 天	96.5	2.5	38.3	16.1	45.6	透明，少量沉澱
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.0	0	97.3	1.5	71.1	20.0	8.9	澄清透明
	3 天	96.5	2.6	40.4	17.4	42.3	透明，少量沉澱
10mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.2	0	97.3	1.5	70.7	20.2	9.1	淡藍色乳光
	3 天	96.1	2.7	42.5	17.1	40.4	淡藍色乳光，少量沉澱
30mM 醋酸-醋酸鈉 pH5.0	0	97.0	1.5	70.9	20.2	8.9	澄清透明
	3 天	96.6	2.3	38.5	15.6	45.9	透明，少量沉澱
10mM 琥珀酸-琥珀酸鈉 pH5.0	0	97.2	1.5	71.1	20.2	8.7	淡藍色乳光
	3 天	96.5	2.6	37.1	15.9	47.0	淡藍色乳光，少量沉澱

實施例 4：製劑中糖的篩選

在 10mM 琥珀酸-琥珀酸鈉，pH5.5 緩衝液中，製備 Ab-5 蛋白濃度為 1mg/ml，分別含的 4.5%、6%、7.5%、9% α 、 α -二水合海藻糖或 6%蔗糖的 SOST 抗體溶液。用差示掃描量熱法(differential scanning calorimetry, DSC)測量 SOST 抗體

在不同處方中的熱穩定性。結果顯示，隨著糖濃度的增加，SOST 抗體 Ab-5 的起始變性溫度($T_{m_{onset}}$)逐漸上升；且海藻糖中的 $T_{m_{onset}}$ 明顯高於蔗糖。預示著 SOST 抗體在相對高的海藻糖濃度中的熱穩定性較好。

考慮到注射劑對滲透壓的要求，選擇 8% α,α -二水合海藻糖應為最佳條件。

表 6.Ab-5 在不同糖種類及濃度中的熱穩定性

糖種類	糖濃度 (mg/ml)	$T_{monset}(\text{°C})$	$T_{m1}(\text{°C})$	$T_{m2}(\text{°C})$
α,α -二水合 海藻糖	45	58.19	67.00	81.15
	60	58.71	67.25	81.14
	75	57.72	67.61	81.49
	90	60.37	67.58	81.48
蔗糖	60	56.92	67.08	81.24

註：本發明中糖濃度 6%為 60mg/ml；9%為 90mg/ml。其它單位換算以此類推。

實施例 5：製劑中黏度調節劑的篩選

為了降低製劑黏度，在含有 30mg/ml SOST 抗體，10mM 醋酸-醋酸鈉，pH5.0 溶液中，分別加入以下黏度調節劑，考察能否降低黏度，改善超濾效率：

- 1) 90mg/ml α,α -二水合海藻糖
- 2) 70mg/ml α,α -二水合海藻糖 + 40mM 氯化鈉
- 3) 90mg/ml α,α -二水合海藻糖 + 10mM 氯化鈣

- 4) 90mg/ml α, α -二水合海藻糖 + 10mM 氯化鎂
- 5) 150mM 氯化鈉
- 6) 140mM 精胺酸鹽酸鹽
- 7) 10mM 醋酸鈣
- 8) 20mM 氯化鈣
- 9) 4.5mM 氯化鈣

實驗結果表明，糖對於改善超濾效率沒有幫助，氯化鈉、精胺酸鹽酸鹽可以適度增加超濾效率，而鈣鹽和鎂鹽對於超濾效率均有極大的改善。其中，鈣鹽的濃度範圍可以為 4.5-20mM，該範圍內超濾效率無顯著差別。

實施例 6：製劑中表面活性劑的篩選

在含不同濃度及種類的表面活性劑的緩衝液中，製備不同蛋白濃度，含 10mM 醋酸-醋酸鈉 (pH5.0)，4.5mM 氯化鈣，80mg/mL α, α -二水合海藻糖的 SOST 抗體製劑。藉由 DoE 進行試驗設計和分析，範圍如下：

- 1) 蛋白濃度：80~100mg/ml
- 2) 表面活性劑種類：聚山梨酯 20(PS20)、聚山梨酯 80(PS80)
- 3) 聚山梨酯濃度：0.02~0.8mg/ml

將製劑以 1.2ml/支，置於 1mlBD 給藥注射器中，進行 25°C / 300rpm / 12 天的振搖。結果顯示，所有處方在振搖 12 天後的 SEC、非還原 CE-SDS 及 IEC 檢測純度均無顯著變化。說明了 SOST 抗體製劑與給藥裝置的良好相容性。同時，MFI 檢測大於 2 μ m 以上的亞可見顆粒數及其變化情況，

顯示各處方間有顯著差異。根據 DoE 擬合結果(模型擬合有效)，採用聚山梨酯 80，蛋白濃度高於 96mg/ml，可將顆粒數增加量控制在 500 個以內。在此基礎上，聚山梨酯 80 濃度在約 0.3~0.6mg/ml 時，可使處方中顆粒在 0 點時最少。

表 7.不同濃度的 Ab-5 在不同吐溫種類及濃度中的振搖穩定性(純度)

蛋白濃度 (mg/ml)	吐溫濃度 (mg/ml)	吐溫種類	時間	%SEC			%非還原 CE-SDS	%IEC		
				聚體	單體	碎片		酸性峰	主峰	鹼性峰
80	0.02	PS20	0	0.6	99.0	0.4	96.8	11.9	76.6	11.5
			12天	0.8	98.5	0.7	96.5	12.3	76.6	11.1
100	0.80	PS20	0	0.6	98.7	0.7	96.9	11.9	76.7	11.3
			12天	0.8	98.2	1.0	96.1	12.3	76.6	11.1
80	0.80	PS20	0	0.6	98.8	0.6	96.5	11.9	76.7	11.4
			12天	0.8	98.3	1.0	96.4	12.1	77.0	10.8
100	0.02	PS20	0	0.6	98.9	0.5	97.0	12.0	76.7	11.3
			12天	0.8	98.4	0.8	96.0	12.3	76.9	10.8
80	0.41	PS80	0	0.6	98.8	0.6	96.8	11.9	76.8	11.3
			12天	0.8	98.5	0.8	95.9	12.6	76.1	11.4
90	0.41	PS20	0	0.6	98.5	0.8	96.9	12.0	76.7	11.4
			12天	0.8	98.5	0.7	96.3	12.3	77.1	10.6
100	0.41	PS80	0	0.7	98.6	0.8	97.0	12.0	76.8	11.2
			12天	0.8	98.2	1.0	96.3	12.7	76.4	10.9
90	0.41	PS20	0	0.6	98.9	0.5	96.6	12.0	76.8	11.2
			12天	0.8	98.2	1.0	95.9	12.2	77.2	10.6
90	0.02	PS80	0	0.6	98.7	0.7	96.7	12.0	76.9	11.2
			12天	0.8	98.2	1.0	96.4	12.3	76.5	11.2
90	0.80	PS80	0	0.6	98.6	0.8	96.8	11.9	76.7	11.4
			12天	0.8	98.5	0.8	96.5	12.2	77.0	10.7

表 8.不同濃度的 Ab-5 在不同吐溫種類及濃度中的振搖穩定性(SVP)

蛋白濃度 (mg/ml)	吐溫濃度 (mg/ml)	吐溫種類	時間	大於 2 μ m 顆 粒計數	顆粒增 加值
80	0.02	PS20	0	224	675
			12 天	899	
100	0.80	PS20	0	1124	553
			12 天	1677	
80	0.80	PS20	0	325	1120
			12 天	1445	
100	0.02	PS20	0	461	1077
			12 天	1538	
80	0.41	PS80	0	1663	2105
			12 天	3768	
90	0.41	PS20	0	100	3514
			12 天	3614	
100	0.41	PS80	0	1224	-95
			12 天	1129	
90	0.41	PS20	0	362	2072
			12 天	2434	
90	0.02	PS80	0	2037	1066
			12 天	3103	
90	0.80	PS80	0	1927	1816
			12 天	3743	

實施例 7：製劑成分的穩定性研究

Ab-5 以 100mg/mL 配製在 10mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液 (pH5.0)，4.5mM 氯化鈣，80mg/mL α,α -二水合海藻糖或蔗

糖，0.4mg/mL 聚山梨酯 20 或 80 中。將製劑以 1.5mL/瓶填充入 2mL 西林瓶中，用覆膜氯化丁基橡膠塞封口後，分別放置於 25°C 和 2~8°C 進行穩定性監測。結果表明，聚山梨酯 20 的處方在 2~8°C 放置 6 個月後出現大量小顆粒，不宜用於 SOST 抗體 Ab-5 製劑。聚山梨酯 80 的處方中，海藻糖和蔗糖無顯著差異，在 25°C 放置 3 個月或 2~8°C 放置 6 個月均顯示了良好的穩定性。

表 9.Ab-5 不同糖和吐溫處方放置 25°C 穩定性

糖種類	吐溫種類	時間 (月)	%SEC			%非還 原 CE-SDS	%IEC			外觀
			聚 體	單體	碎片		酸性 峰	主峰	鹼性 峰	
蔗糖	PS20	0	0.8	98.0	1.2	93.3	19.7	72.3	8.1	澄清
		1	1.4	98.2	0.5	96.5	20.2	70.4	9.4	澄清
		2	1.6	97.5	0.9	96.4	22.3	71.9	5.8	澄清，少 量顆粒
		3	1.8	97.1	1.1	95.6	22.6	65.5	11.9	澄清，少 量顆粒
蔗糖	PS80	0	0.8	98.3	0.9	93.5	19.9	72.4	7.7	澄清
		1	1.4	98.2	0.4	96.2	20.2	70.5	9.4	澄清
		2	1.6	97.4	1.0	96.3	22.2	72.0	5.9	澄清，少 量顆粒
		3	1.8	97.2	1.1	95.4	22.6	65.3	12.1	澄清，少 量顆粒
海藻糖	PS20	0	0.8	98.3	0.9	93.4	19.8	72.1	8.1	澄清
		1	1.4	98.1	0.5	96.1	20.2	70.8	9.0	澄清
		2	1.7	97.3	1.1	96.1	22.2	72.0	5.8	澄清，少 量顆粒
		3	1.8	97.0	1.2	95.8	22.7	65.5	11.9	澄清，少 量顆粒
海藻糖	PS80	0	0.8	98.3	0.9	93.5	19.9	72.4	7.7	澄清
		1	1.4	98.2	0.4	96.3	20.2	70.6	9.2	澄清
		2	1.7	97.4	0.9	96.3	22.3	72.0	5.7	澄清，少 量顆粒
		3	1.8	97.1	1.1	95.8	22.7	65.3	12.0	澄清，少 量顆粒

表 10.Ab-5 不同糖和吐溫處方放置 2~8°C 穩定性

糖種類	吐溫種類	時間(月)	%SEC			%非還原 CE-SDS	%IEC			外觀
			聚體	單體	碎片		酸性峰	主峰	鹼性峰	
蔗糖	PS20	0	0.8	98.0	1.2	93.3	19.7	72.3	8.1	澄清
		1	0.9	98.7	0.4	96.4	19.2	72.4	8.4	澄清
		3	1.0	98.1	0.9	96.5	18.8	71.3	9.8	澄清
		6	1.2	98.2	0.7	97.5	19.5	70.8	9.7	大量小顆粒
蔗糖	PS80	0	0.8	98.3	0.9	93.5	19.9	72.4	7.7	澄清
		1	0.9	98.7	0.4	96.8	19.4	72.7	7.9	澄清
		3	1.0	98.0	1.0	96.4	18.8	71.7	9.5	澄清
		6	1.2	98.3	0.5	97.4	19.4	71.1	9.5	澄清
海藻糖	PS20	0	0.8	98.3	0.9	93.4	19.8	72.1	8.1	澄清
		1	0.9	98.7	0.4	96.4	19.3	72.7	8.0	澄清
		3	1.0	98.0	1.0	96.4	18.8	71.2	10.0	澄清
		6	1.3	98.2	0.6	97.5	19.2	71.2	9.6	大量小顆粒
海藻糖	PS80	0	0.8	98.3	0.9	93.5	19.9	72.4	7.7	澄清
		1	0.9	98.6	0.4	96.2	19.3	72.8	7.9	澄清
		3	1.0	98.1	0.9	96.3	18.9	71.5	9.6	澄清
		6	1.2	98.2	0.6	97.4	19.4	70.9	9.7	澄清

實施例 8：製劑的凍乾

用 pH5.0 的含 10mM 醋酸-醋酸鈉的緩衝液，製備 SOST 抗體蛋白濃度為 100mg/ml，含 80mg/ml 海藻糖，0.4mg/ml 聚山梨醇酯 80，4.5mM 氯化鈣的抗 SOST 抗體製劑。將抗體以 1.1mL/瓶填充入 2mL 西林瓶中，裝入凍乾箱中，凍乾。

凍乾程式為預凍、一次乾燥和二次乾燥。凍乾程式結束後，真空加塞。複溶樣品進行凍乾前後對比。結果表明，複溶溶液可保持液體製劑良好的性能。

表 11.製劑的凍乾步驟

凍乾工藝參數	設定溫度 ($^{\circ}\text{C}$)	真空度 (mBar)
預凍	5	N/A
	-45	N/A
一次乾燥	-27	0.1
二次乾燥	25	0.01

實施例 9：其它可選擇製劑配方

本發明提供的穩定的藥物製劑還可以是任選自以下的穩定組合：

(1)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.5；

(2)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.4；

(3)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.3；

(4)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，

0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.1；

(5)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 4.9；

(6)SOST 抗體 Ab-5120mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 15mM 的氯化鈣，最終 pH 為 4.8；

(7)SOST 抗體 Ab-5110mg/ml，40mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 7.5mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.4；

(8)SOST 抗體 Ab-5110mg/ml，40mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 7.5mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.3；

(9)SOST 抗體 Ab-5110mg/ml，40mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 7.5mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.1；

(10)SOST 抗體 Ab-5110mg/ml，40mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 7.5mM 的氯化鈣，最終 pH 為 4.9；

(11)SOST 抗體 Ab-5100mg/ml，50mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 6.0mM 的氯化鈣，最終 pH 為 4.9；

(12)SOST 抗體 Ab-5100mg/ml，50mg/ml 海藻糖，

0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 6.0mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.1；

(13)SOST 抗體 Ab-5100mg/ml，50mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 6.0mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.3；

(14)SOST 抗體 Ab-5100mg/ml，50mg/ml 海藻糖，0.5mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液和 6.0mM 的氯化鈣，最終 pH 為 5.4。

(15)SOST 抗體 Ab-590mg/ml，40mg/ml 海藻糖，0.3mg/ml 的聚山梨醇酯 80，5mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液(其 pH 為 4.8)和 15mM 的氯化鈣；

(16)SOST 抗體 Ab-5110mg/ml，95mg/ml 海藻糖，0.6mg/ml 的聚山梨醇酯 80，20mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液(其 pH 為 5.5)和 20mM 的氯化鈣；

(17)SOST 抗體 Ab-5100mg/ml，80mg/ml 海藻糖，0.4mg/ml 的聚山梨醇酯 80，10mM 醋酸-醋酸鈉緩衝液(其 pH 為 5.0)和 4.5mM 的氯化鈣。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 江蘇恆瑞醫藥股份有限公司、上海恆瑞醫藥有限公司

<120> 一種 SOST 抗體醫藥組成物及其用途

<130> 780055CPCT

<150> CN201710621754.2

<151> 2017-07-27

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 1

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

Ser Val Lys Ile Pro Cys Gln Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Leu Asp Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Thr Ile Ser Ser
115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> 鼠

<400> 2

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Leu Leu Phe Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 3

Asp Tyr Asn Leu Asp
 1 5

<210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 4

Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Asp

<210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 5

Arg Trp Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 6

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
 1 5 10

<210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 7

Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr
 1 5

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 鼠

<400> 8

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val Thr
 1 5

<210> 9
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 突變的 HCDR2

<400> 9

Asp Ile Asp Pro Asn Asp Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Asp

<210> 10
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-5 的重鏈可變區

<400> 10

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

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

Asn Leu Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-9 的重鏈可變區

<400> 11

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

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

Asn Leu Asp Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 12
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-10 的重鏈可變區

<400> 12

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

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

Asn Leu Asp Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asp Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 13
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-5 的輕鏈可變區

<400> 13

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-9 的輕鏈可變區

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-10 的輕鏈可變區

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 16
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 16

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 17
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 17

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> 人

<400> 18

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 19
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 19

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 20
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-10 人源化抗體重鏈

<400> 20

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

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

Asn Leu Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

370

375

380

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

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

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

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

<210> 21
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-9 人源化抗體重鏈

<400> 21

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

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

Asn Leu Asp Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435

440

<210> 22
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-5 人源化抗體重鏈

<400> 22

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

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

Asn Leu Asp Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asp Gly Asp Ile Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 23
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-10 人源化抗體輕鏈

<400> 23

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

201909913

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 24
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 人源化抗體輕鏈

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 25
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Ab-5 人源化抗體輕鏈

<400> 25

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

【發明名稱】(中文/英文)

一種 SOST 抗體醫藥組成物及其用途

SOST ANTIBODY PHARMACEUTICAL
COMPOSITION AND USE THEREOF

【中文】

本發明涉及一種醫藥組成物，其包含在醋酸-醋酸鈉緩衝液中的 SOST 抗體或其抗原結合片段。除此之外，該醫藥組成物還可含有糖、非離子型表面活性劑和其他輔料。本發明醫藥組成物在儲存數月之後展現了良好的抗體穩定性。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising an SOST antibody and an acetic acid-sodium acetate solution buffer. In addition, the pharmaceutical composition can further comprise sugar and non-ionic surfactant. The pharmaceutical composition of the present invention exhibits high stability after being stored for several months.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，其包含 SOST 抗體或其抗原結合片段，以及緩衝液，

該緩衝液選自醋酸鹽緩衝液、組胺酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液或琥珀酸鹽緩衝液，

其中，在該醫藥組成物中，所述 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 1mg/ml 至 120mg/ml。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組物，其中，該緩衝液為醋酸鹽緩衝液。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的醫藥組物，其中，該緩衝液為醋酸-醋酸鈉緩衝液。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中，在該醫藥組成物中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 60mg/ml 至 120mg/ml。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的醫藥組成物，其中，在該醫藥組成物中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 90mg/ml 至 120mg/ml。
6. 如申請專利範圍第 4 項所述的醫藥組成物，其中，在該醫藥組成物中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 80mg/ml 至 100mg/ml。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的醫藥組成物，其中，在該醫藥組成物中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 100mg/ml。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的醫藥組成物，

其中，該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.5。

9. 申請專利範圍第 8 項所述的醫藥組成物，其中，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 5.2。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液濃度為 5mM 至 30mM。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液濃度為 10mM 至 20mM。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液濃度為 10mM。
13. 如申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液的 pH 為 4.8 至 5.5。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液的 pH 為 5.0 至 5.5。
15. 如申請專利範圍第 14 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液的 pH 為 5.0 至 5.2。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述的醫藥組成物，其中，該緩衝液的 pH 為 5.0。
17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，還包括二糖，該二糖選自海藻糖或蔗糖。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述的醫藥組成物，其中，該二糖濃度為 40mg/ml 至 95mg/ml。
19. 如申請專利範圍第 18 項所述的醫藥組成物，其中，該二糖濃度為 45mg/ml 至 90 mg/ml。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述的醫藥組成物，其中，該

二糖濃度為 60mg/ml 至 90 mg/ml。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述的醫藥組成物，其中，該二糖濃度為 80mg/ml。
22. 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，還包括表面活性劑，該表面活性劑為聚山梨醇酯。
23. 如申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物，其中，該表面活性劑為聚山梨醇酯 80。
24. 如申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物，其中所述表面活性劑的濃度為 0.02mg/ml 至 0.8mg/ml。
25. 如申請專利範圍第 24 項所述的醫藥組成物，其中所述表面活性劑的濃度為 0.3mg/ml 至 0.6mg/ml。
26. 如申請專利範圍第 22 項所述的醫藥組成物，其中所述表面活性劑的濃度為 0.4mg/ml。
27. 如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，還包括黏度調節劑，該黏度調節劑選自鈣鹽、氯化鈉、氯化鎂或精胺酸鹽酸鹽。
28. 如申請專利範圍第 27 項所述的醫藥組成物，其中，該鈣鹽選自氯化鈣或醋酸鈣。
29. 如申請專利範圍第 27 項所述的醫藥組成物，其中，該鈣鹽的濃度為 4.5mM 至 20mM。
30. 如申請專利範圍第 27 項所述的醫藥組成物，其中，該鈣鹽的濃度為 4.5mM 至 10mM。
31. 如申請專利範圍第 27 項所述的醫藥組成物，其中，該

鈣鹽的濃度為 4.5mM。

32. 一種醫藥組成物，其中包含：

(a) 1 至 120mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
(b) 5 至 30mM 的醋酸鹽緩衝液，(c) 45 至 90mg/ml 的
海藻糖，(d) 0.02 至 0.8mg/ml 的聚山梨醇酯 80，(e) 4.5
至 20mM 的鈣鹽，該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.5；

或者，該醫藥組成物包含(a) 80 至 100mg/ml 的
SOST 抗體或其抗原結合片段，(b) 10 至 20mM 的醋酸
鹽緩衝液，其 pH 為 4.8 至 5.5，(c) 60 至 90mg/ml 的海
藻糖，(d) 0.3 至 0.6mg/ml 的聚山梨醇酯 80，(e) 4.5 至
10mM 的鈣鹽。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述的醫藥組成物，其中，該
該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 5.2。

34. 一種醫藥組成物，其包含：

(a) 1 至 120mg/ml 的 SOST 抗體或其抗原結合片段，
和

(b) 10 至 20mM 的醋酸鹽緩衝液，且該醫藥組成物
的 pH 為 5.0 至 5.2。

35. 如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項所述的醫藥組成
物，其中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段具有分別如
SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:9 和 SEQ ID NO:5 所示的
HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和

分別如 SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO:7 和 SEQ ID NO:
8 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

36. 如申請專利範圍第 35 項所述的醫藥組成物，其中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段具有如 SEQ ID NO: 10 所示的重鏈可變區，和如 SEQ ID NO: 13 所示的輕鏈可變區。
37. 如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，該 SOST 抗體的輕鏈胺基酸序列與 SEQ ID NO: 25 所示的序列具有至少 90% 的序列同一性，該 SOST 抗體的重鏈胺基酸序列與 SEQ ID NO: 22 所示的序列具有至少 90% 的序列同一性。
38. 一種製備含 SOST 抗體的凍乾製劑的方法，其中包括將申請專利範圍第 1 至 37 中任一項所述的醫藥組成物經冷凍乾燥的步驟。
39. 如申請專利範圍第 38 項所述製備含 SOST 抗體的凍乾製劑的方法，其中，該冷凍乾燥包括依次的預凍、一次乾燥和二次乾燥的步驟。
40. 一種由申請專利範圍第 38 或 39 項所述的方法製備所得的含 SOST 抗體的凍乾製劑。
41. 一種製備含有 SOST 抗體的複溶溶液的方法，其中包括將申請專利範圍第 40 項所述的凍乾製劑經複溶的步驟，其中，複溶所用溶劑為注射用水。
42. 一種由申請專利範圍第 41 項所述的方法製備所得的含有 SOST 抗體的複溶溶液。
43. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶溶液，其中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為

80mg/ml 至 100mg/ml。

44. 如申請專利範圍第 43 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該 SOST 抗體或其抗原結合片段濃度為 100mg/ml。
45. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該複溶液的 pH 為 4.8 至 5.5。
46. 如申請專利範圍第 45 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該複溶液的 pH 為 5.3。
47. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，還包括醋酸-醋酸鈉緩衝液，該醋酸-醋酸鈉緩衝液濃度為 10mM 至 30mM。
48. 如申請專利範圍第 47 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該醋酸-醋酸鈉緩衝液濃度為 10mM。
49. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，還包括二糖，該二糖選自海藻糖或蔗糖。
50. 如申請專利範圍第 49 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該二糖濃度為 45mg/ml 至 90 mg/ml。
51. 如申請專利範圍第 50 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該二糖濃度為 75mg/ml 至 80 mg/ml。
52. 如申請專利範圍第 51 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該二糖濃度為 80 mg/ml。
53. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，還包括表面活性劑，該表面活性劑為聚山梨醇酯。

54. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，還包括表面活性劑，該表面活性劑為聚山梨醇酯 80。
55. 如申請專利範圍第 53 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該表面活性劑的濃度為 0.3mg/ml 至 0.6mg/ml。
56. 如申請專利範圍第 55 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，該表面活性劑的濃度為 0.4mg/ml。
57. 如申請專利範圍第 42 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，還包括黏度調節劑，其中該黏度調節劑選自鈣鹽、氯化鈉、氯化鎂或精胺酸鹽酸鹽。
58. 如申請專利範圍第 57 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中，鈣鹽選自氯化鈣或醋酸鈣。
59. 如申請專利範圍第 57 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中該鈣鹽的濃度為 4.5mM 至 20mM。
60. 如申請專利範圍第 59 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中該鈣鹽的濃度為 4.5mM 至 10mM。
61. 如申請專利範圍第 60 項所述的含有 SOST 抗體的複溶液，其中該鈣鹽的濃度為 4.5mM。
62. 一種含 SOST 抗體的凍乾製劑，其特徵在於該凍乾製劑複溶後可形成申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項所述的醫藥組成物。
63. 一種申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項所述的醫藥組成物或申請專利範圍第 40 或 62 項所述的凍乾製劑或申

請專利範圍第 42 至 61 項中任一項所述的複溶溶液的用途，其用在製備用於治療 SOST 相關的疾病或病症的藥物。

64. 一種申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項所述的醫藥組成物或申請專利範圍第 40 或 62 項所述的凍乾製劑或申請專利範圍第 42 至 61 項中任一項所述的複溶溶液的用途，其用在製備用於治療選自骨質疏鬆症、骨質減少或骨關節炎、類風濕性關節炎、牙周病或多發性骨髓瘤的疾病、障礙或病症的藥物。
65. 如申請專利範圍第 64 項所述的用途，其中，該疾病或病症為骨質疏鬆症。
66. 一種製品，其包括容器，該容器中裝有申請專利範圍第 1 至 37 項中任一項所述的醫藥組成物或申請專利範圍第 40 或 62 項所述的凍乾製劑或申請專利範圍第 42 至 61 項中任一項所述的複溶溶液。