(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117615785 A
(43)申请公布日 2024.02.27

(21)申请号 202280046126.5

(22)申请日 2022.08.25

(66)本国优先权数据
202110988008.3 2021.08.26 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/114652 2022.08.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/025217 ZH 2023.03.02

(71)申请人 正大天晴药业集团股份有限公司
地址 222062 江苏省连云港市郁州南路369号

(72)发明人 程艳菊 李盈淳 孔令婕 郭晓璐 赵伟

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)

(54)发明名称

抗IL4R抗体的药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明提供了一种抗IL4R抗体的药物组合物及其用途,所述药物组合物包含抗IL4R抗体或其抗原结合片段和缓冲剂,所述药物组合物还可以包含表面活性剂和稳定剂。

CN 117615785 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 2 日 (02.03.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/025217 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/114652

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 25 日 (25.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110988008.3 2021年8月26日 (26.08.2021) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: **程艳菊 (CHENG, Yanju)**; 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）3号楼, Jiangsu 211100 (CN)。 **李盈淳 (LI, Yingchun)**; 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）, Jiangsu 211100 (CN)。 **孔令婕 (KONG, Lingjie)**; 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）3号楼, Jiangsu 211100 (CN)。 **郭晓璐 (GUO, Xiaolu)**; 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）3号楼, Jiangsu 211100 (CN)。 **赵伟 (ZHAO, Wei)**; 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）, Jiangsu 211100 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。
— 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

WO 2023/025217 A1

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF ANTI-IL4R ANTIBODY AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 抗IL4R抗体的药物组合物及其用途

(57) **Abstract:** The present invention provides a pharmaceutical composition of an anti-IL4R antibody and a use thereof. The pharmaceutical composition comprises the anti-IL4R antibody or an antigen binding fragment thereof, and a buffering agent; and the pharmaceutical composition can further comprise a surfactant and a stabilizer.

(57) 摘要: 本发明提供了一种抗IL4R抗体的药物组合物及其用途，所述药物组合物包含抗IL4R抗体或其抗原结合片段和缓冲剂，所述药物组合物还可以包含表面活性剂和稳定剂。

抗 IL4R 抗体的药物组合物及其用途

技术领域

本公开属于制剂领域，具体而言，本公开涉及包含抗 IL4R 抗体或其抗原结合片段的稳定的药物组合物，以及该药物组合物用于治疗和/或预防过度的 IL4 和/或 IL13 信号传导相关的疾病的用途。

背景技术

2 型炎症相关的过敏性疾病，例如特应性皮炎、过敏反应、过敏性鼻炎和过敏性哮喘，困扰着全世界超过 30 亿人，并且发病率持续上升。根据卫生假说，高发病率的部分原因是随着生活水平的提高，接触传染源的机会减少，使免疫系统对某些原本无害的过敏原更加敏感（Stephen J. Galli *et al*., (2008) *Nature* 454(7203):445-454）。白介素 4（IL4 或 IL-4）和 IL-13 是 2 型免疫中两个关键因子，它们是驱动大多数 2 型炎症相关的关键标志所必需的，例如，免疫球蛋白 E 的产生和先天性细胞在炎症部位的募集（Gruning G *et al*., (1998) *Science* 282:2261-2263; Rankin JA *et al*., (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7821-7825; Wills-Karp M *et al*., (1998) *Science* 282:2258-2261）。

IL-4 和 IL-13 通过结合细胞表面受体以调节细胞功能并激活转录机制，具体而言，IL-4 首先以皮摩尔级亲和力与 IL-4Rα 链结合，然后募集 IL-2Rγ (γc) 形成 I 型受体复合物，或募集 IL-13Rα1 形成 II 型受体复合物。研究发现，非造血细胞不表达或低表达 γc，但高表达 IL-13Rα1，而淋巴细胞则反之。骨髓细胞则介于这两类细胞之间。II 型受体复合物也可以通过 IL-13 与 IL-13Rα1 链的结合（以纳摩尔级亲和力结合），并进一步募集 IL-4Rα 链而形成。此外，IL-13 还能够以皮摩尔级亲和力结合 IL-13Rα2 从而启动诱饵受体的形成（Irina G. Luzina *et al*., (2012) J Leukoc Biol 92(4):753-764）。IL-4 受体复合物一旦形成，细胞内的信号分子就会被激活，其中 STAT6 和 IRS 信号传导会响应 I 型 IL-4 受体而激活，而 II 型 IL-4 受体则无法显著激活 IRS（Heller NM *et al*., (2008) *Sci Signal* 1(51):ra17-ra17）。STAT6 信号传导对于 T_H2 细胞分化和 IL-4 的产生非常重要，而 IRS 能够激活 PI3K 和 mTOR 信号通路（Gadani SP *et al*., (2012) *J Immunol* 189:4213-4219）。研究表明，过度的 IL-4 和/或 IL-13 信号传导可能会引起过敏性疾病。还有研究发现 STAT6 抑制剂可以抑制前列腺癌细胞的生长（Nappo G et al., (2017) *Oncogenesis* 6(5):e342）。因此，一些调节 IL-4 和/或 IL-13 介导的信号传导的治疗性抗体被相继开发，例如，针对 IL4R 的抗体 Dupilumab。

用于人类受试者的抗体药物应在储存和随后的使用过程中保持生物学活性和稳定性，但抗体药物的分子量大，结构复杂，容易降解、聚合或发生不希望发生的化学修饰等而变得不稳定。因此，本领域需要开发稳定的抗体药物组合物（例如抗 IL4R 抗体药物组合物）来克服上述问题，使抗体药物具有较长的保存期限，并且适于生产和施用于患者。然而，当抗体以高浓度存在时，还需要克服高水平的聚集性、高于生理学的渗透压、特别是由于粘度增加而导致的低注射性等问题。

发明概述

本公开提供了药物组合物，其包含高浓度的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，并且具有可接受的粘度水平，另外，本公开的药物组合物不会导致高水平的聚集。

本公开提供的药物组合物，其包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 缓冲剂，(c) 表面活性剂，以及 (d) 稳定剂。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的浓度为 30 mg/mL 至 300 mg/mL，50 mg/mL 至 250 mg/mL，70 mg/mL 至 200 mg/mL，100 mg/mL 至 180 mg/mL，120 mg/mL 至 180 mg/mL，120 mg/mL 至 150 mg/mL，或 150 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 150 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 175 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的浓度的实例包括但不限于：约 70 mg/mL，约 80 mg/mL，约 90 mg/mL，约 100 mg/mL，约 110 mg/mL，约 120 mg/mL，约 125 mg/mL，约 130 mg/mL，约 135 mg/mL，约 140 mg/mL，约 145 mg/mL，约 150 mg/mL，约 155 mg/mL，约 160 mg/mL，约 165 mg/mL，约 170 mg/mL，约 175 mg/mL，约 180 mg/mL，约 190 mg/mL，或约 200 mg/mL。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的实例包含磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂。优选地，前述药物组合物中所述缓冲剂的实例包含组氨酸盐缓冲剂。在一些具体实施方案中，所述磷酸盐缓冲剂的实例包括磷酸钠缓冲剂或磷酸钾缓冲剂，所述醋酸盐缓冲剂的实例包括醋酸钠缓冲剂、醋酸钾缓冲剂或醋酸钠-醋酸缓冲剂，所述组氨酸盐缓冲剂的实例包括组氨酸-盐酸缓冲剂、组氨酸-醋酸缓冲剂、组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂或盐酸组氨酸缓冲剂。

在一些具体的实施方案中，所述磷酸钠缓冲剂包含磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。在一些具体的实施方案中，所述醋酸钠-醋酸缓冲剂包含醋酸钠和醋酸。在一些具体的实施方案中，所述组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂包含组氨酸和盐酸组氨酸。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为 1 mM 至 100 mM，2 mM 至 80 mM，4 mM 至 60 mM，8 mM 至 40 mM，10 mM 至 30 mM，10 mM 至 20 mM，或 20 mM 至 30 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为约 20 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度的实例包括但不限于：约 8 mM，约 9 mM，约 10 mM，约 11 mM，约 12 mM，约 13 mM，约 14 mM，约 15 mM，约 16 mM，约 17 mM，约 18 mM，约 19 mM，约 20 mM，约 21 mM，约 22 mM，约 23 mM，约 24 mM，约 25 mM，约 26 mM，约 27 mM，约 28 mM，约 30 mM，约 32 mM，约 34 mM，约 36 mM，约 38 mM，或约 40 mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 5.8。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 6。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 5。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 的实例包括但不限于：约 5，约 5.1，约 5.2，约 5.3，约 5.4，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，约 6，约 6.1，约 6.2，约 6.3，约 6.4，约 6.5，约 6.6，约 6.7，约 6.8，约 6.9，或约 7。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂选自聚山梨酯（如聚山梨酯 20、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 或聚山梨酯 85），泊洛沙姆（如泊洛沙姆 181、泊洛沙姆 188 或泊洛沙姆 407），聚乙二醇或聚羟体等。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂是聚山梨酯 80。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂是聚山梨酯 20。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL，0.05 mg/mL 至 1 mg/mL，0.1 mg/mL 至 0.8 mg/mL，0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL，或 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为约 0.4 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度的实例包括但不限于：约 0.05 mg/mL，约 0.06 mg/mL，约 0.07 mg/mL，约 0.08 mg/mL，约 0.09 mg/mL，约 0.1 mg/mL，约 0.2 mg/mL，约 0.3 mg/mL，约 0.4 mg/mL，约 0.5 mg/mL，约 0.6 mg/mL，约 0.7 mg/mL，约 0.8 mg/mL，约 0.9 mg/mL，或约 1 mg/mL。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂选自海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸或氯化钠中的一种或几种。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含蔗糖。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含精氨酸或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含脯氨酸。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含氯化钠。所述精氨酸药学上可接受的盐的实例包括盐酸精氨酸或醋酸精氨酸。在一些具体的实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含蔗糖和盐酸精氨酸。在一些具体的实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含脯氨酸和氯化钠。在一些具体的实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含蔗糖、脯氨酸和氯化钠。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述蔗糖的浓度为 10 mg/mL 至 100 mg/mL，20 mg/mL 至 80 mg/mL，30 mg/mL 至 60 mg/mL，40 mg/mL 至 50 mg/mL，或 50 mg/mL 至 60 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述蔗糖的浓度为约 50 mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述蔗糖的浓度的实例包括但不限于：约 20 mg/mL，约 22 mg/mL，约 24 mg/mL，约 26 mg/mL，约 28 mg/mL，约 30 mg/mL，约 32 mg/mL，约 34 mg/mL，约 36 mg/mL，约 38 mg/mL，约 40 mg/mL，约 42 mg/mL，约 44 mg/mL，约 46 mg/mL，约 48 mg/mL，约 50 mg/mL，约 52 mg/mL，约 54 mg/mL，约 56 mg/mL，约 58 mg/mL，约 60 mg/mL，约 62 mg/mL，约 64 mg/mL，约 66 mg/mL，约 68 mg/mL，约 70 mg/mL，约 72 mg/mL，约 74 mg/mL，约 76 mg/mL，约 78 mg/mL，或约 80 mg/mL。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述精氨酸或其药学上可接受的盐（例如，盐酸精氨酸）的浓度为 10 mM 至 100 mM，20 mM 至 80 mM，30 mM 至 60 mM，40 mM 至 50 mM，或 50 mM 至 60 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述精氨酸或其药学上可接受的盐（例如，盐酸精氨酸）的浓度为约 50 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述精氨酸或其药学上可接受的盐（例如，盐酸精氨酸）的浓度的实例包括但不限于：约 20 mM，约 22 mM，约 24 mM，约 26 mM，约 28 mM，约 30 mM，约 32 mM，约 34 mM，约 36 mM，约 38 mM，约 40 mM，约 42 mM，约 44 mM，约 46 mM，约 48 mM，约 50 mM，约 52 mM，约 54 mM，约 56 mM，约 58 mM，约 60 mM，约 62 mM，约 64 mM，约 66 mM，约 68 mM，约 70 mM，约 72 mM，约 74 mM，约 76 mM，约 78 mM，或约 80 mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述脯氨酸的浓度为 60 mM 至 600 mM，80 mM 至 500 mM，100 mM 至 450 mM，120 mM 至 400 mM，150 mM 至 350 mM，200 mM 至 350 mM，或 250 mM 至 350 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述脯氨酸的浓度为约 250 mM。在一些实施方案中，前述

药物组合物中所述脯氨酸的浓度为约 350 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述脯氨酸的浓度的实例包括但不限于：约 120 mM，约 130 mM，约 140 mM，约 150 mM，约 160 mM，约 170 mM，约 180 mM，约 190 mM，约 200 mM，约 210 mM，约 220 mM，约 230 mM，约 240 mM，约 250 mM，约 260 mM，约 270 mM，约 280 mM，约 290 mM，约 300 mM，约 310 mM，约 320 mM，约 330 mM，约 340 mM，约 350 mM，约 360 mM，约 370 mM，约 380 mM，约 390 mM，或约 400 mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述氯化钠的浓度为 1 mM 至 80 mM，2 mM 至 60 mM，4 mM 至 50 mM，8 mM 至 40 mM，10 mM 至 30 mM，或 10 mM 至 20 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述氯化钠的浓度为约 20 mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述氯化钠的浓度的实例包括但不限于：约 8 mM，约 9 mM，约 10 mM，约 11 mM，约 12 mM，约 13 mM，约 14 mM，约 15 mM，约 16 mM，约 17 mM，约 18 mM，约 19 mM，约 20 mM，约 21 mM，约 22 mM，约 23 mM，约 24 mM，约 25 mM，约 26 mM，约 27 mM，约 28 mM，约 29 mM，约 30 mM，约 32 mM，约 34 mM，约 36 mM，约 38 mM，或约 40 mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 5.8。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 6。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 5。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 的实例包括但不限于：约 5，约 5.1，约 5.2，约 5.3，约 5.4，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，约 6，约 6.1，约 6.2，约 6.3，约 6.4，约 6.5，约 6.6，约 6.7，约 6.8，约 6.9，或约 7。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂和/或组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80，以及 (d) 蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80，以及 (d) 蔗糖和精氨酸或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80，以及 (d) 蔗糖、脯氨酸和氯化钠。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80，以及 (d) 脯氨酸和氯化钠。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 组氨酸盐缓冲剂，(c) 聚山梨酯 80，以及 (d) 脯氨酸。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 30 mg/mL 至 300 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 1 mM 至 100 mM 的缓冲剂，(c) 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL 的表面活性剂，以及 (d) 稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 50 mg/mL 至 250 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 2 mM 至 80 mM 的缓冲剂，(c) 0.05 mg/mL 至 1 mg/mL 的表面活性剂，以及 (d) 稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 70 mg/mL 至 200 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 4 mM 至 60 mM 的缓冲剂，(c) 0.1 mg/mL 至 0.8 mg/mL 的表面活性剂，以及 (d)稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 100 mg/mL 至 180 mg/mL 或 120 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 8 mM 至 40 mM 或 10 mM 至 30 mM 的缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL 的表面活性剂，以及 (d)稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 120 mg/mL 至 150 mg/mL 或 150 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 10 mM 至 20 mM 或 20 mM 至 30 mM 的缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL 的表面活性剂，以及 (d)稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 30 mg/mL 至 300 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 1 mM 至 100 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的蔗糖、10 mM 至 100 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、60 mM 至 600 mM 的脯氨酸、和/或 1 mM 至 80 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 50 mg/mL 至 250 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 2 mM 至 80 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.05 mg/mL 至 1 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖、20 mM 至 80 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、80 mM 至 500 mM 的脯氨酸、和/或 2 mM 至 60 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 70 mg/mL 至 200 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 4 mM 至 60 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.1 mg/mL 至 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 的蔗糖、30 mM 至 60 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、100 mM 至 450 mM 或 120 mM 至 400 mM 的脯氨酸、和/或 4 mM 至 50 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 100 mg/mL 至 180 mg/mL 或 120 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 8 mM 至 40 mM 或 10 mM 至 30 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 40 mg/mL 至 50 mg/mL 的蔗糖、40 mM 至 50 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、150 mM 至 350 mM 的脯氨酸、和/或 8 mM 至 40 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 120 mg/mL 至 150 mg/mL 或 150 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 10 mM 至 20 mM 或 20 mM 至 30 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及 (d) 50 mg/mL 至 60 mg/mL 的蔗糖、50 mM 至 60 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、200 mM 至 350 mM 或 250 mM 至 350 mM 的脯氨酸、和/或 10 mM 至 30 mM 或 10 mM 至 20 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 30 mg/mL 至 300 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 1 mM 至 100 mM 的磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL 的聚山梨酯 80，以及 (d) 60 mM 至 600 mM 的脯氨酸和 1 mM 至 80 mM 的氯化钠，任选地，还包括 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的蔗糖；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 50 mg/mL 至 250 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 2 mM 至 80 mM 的磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.05 mg/mL 至 1 mg/mL 的聚山梨酯 80，以及 (d) 80 mM 至 500 mM 的脯氨酸和 2 mM 至 60 mM 的氯化钠，任选地，还包括 20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 70 mg/mL 至 200 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 4 mM 至 60 mM 的磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.1 mg/mL 至 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80，以及 (d) 100 mM 至 450 mM 或 120 mM 至 400 mM 的脯氨酸，和 4 mM 至 50 mM 的氯化钠，任选地，还包括 30 mg/mL 至 60 mg/mL 的蔗糖；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 100 mg/mL 至 180 mg/mL 或 120 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 8 mM 至 40 mM 或 10 mM 至 30 mM 的磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL 的聚山梨酯 80，以及 (d) 150 mM 至 350 mM 的脯氨酸和 8 mM 至 40 mM 的氯化钠，任选地，还包括 40 mg/mL 至 50 mg/mL 的蔗糖；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 120 mg/mL 至 150 mg/mL 或 150 mg/mL 至 180 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 10 mM 至 20 mM 或 20 mM 至 30 mM 的磷酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，(c) 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，以及 (d) 200 mM 至 350 mM 或 250 mM 至 350 mM 的脯氨酸，和 10 mM 至 30 mM 或 10 mM 至 20 mM 的氯化钠，任选地，还包括 50 mg/mL 至 60 mg/mL 的

蔗糖；并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 150 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 20 mM 的组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂，(c) 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，和 (d) 50 mg/mL 蔗糖和 50 mM 的盐酸精氨酸；并且所述药物组合物的 pH 为 5.8。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 150 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 20 mM 的组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂，(c) 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，和 (d) 250 mM 的脯氨酸和 20 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 5.8。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 150 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 20 mM 的组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂，(c) 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，和 (d) 350 mM 的脯氨酸；并且所述药物组合物的 pH 为 5.8。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 150 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 20 mM 的组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂，(c) 0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，和 (d) 50 mg/mL 的蔗糖、250 mM 的脯氨酸和 20 mM 的氯化钠；并且所述药物组合物的 pH 为 5.8。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区，所述重链可变区包含重链可变区 CDR1、重链可变区 CDR2 和重链可变区 CDR3，其中重链可变区 CDR1、重链可变区 CDR2 和重链可变区 CDR3 分别包含与 SEQ ID NOs: 1、2 和 3 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区，所述重链可变区包含与 SEQ ID NOs: 7、8 或 9 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。其中，SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列为：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS，其中，X_1=W 和 X_2=S，X_1=L 和 X_2=A，或 X_1=W 和 X_2=A。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区，所述轻链可变区包含轻链可变区 CDR1、轻链可变区 CDR2 和轻链可变区 CDR3，其中轻链可变区 CDR1、轻链可变区 CDR2 和轻链可变区 CDR3 分别包含与 SEQ ID NOs: 4、5 和 6 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NOs: 10、11 或 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。其中，SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列为：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中，X_1=L 和 X_2=I，X_1=F 和 X_2=V，或 X_1=F 和 X_2=I。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区分别包含 CDR1、CDR2 和 CDR3，其中重链可变区 CDR1、重链可变区 CDR2、重链可变区 CDR3、轻链可变区 CDR1、轻链可变区 CDR2 和轻链可变区 CDR3 分别包含与 SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5 和 6 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区包含：（1）分别与 SEQ ID NOs: 7 和 10 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列；（2）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=W 和 X_2=S；（3）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=W 和 X_2=S；（4）分别与 SEQ ID NOs: 9 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列；（5）分别与 SEQ ID NOs: 9 和 12 所示的氨基酸序列具有

至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列；（6）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=L 和 X_2=A；（7）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=L 和 X_2=A；（8）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=W 和 X_2=A；或（9）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X_1=W 和 X_2=A。

其中，SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列为：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS；

其中，SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列为：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX_1LX_2YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中，X_1=L 和 X_2=I，X_1=F 和 X_2=V，或 X_1=F 和 X_2=I。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区和重链恒定区，所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中重链可变区的 C 末端连接至重链恒定区的 N 末端，轻链可变区的 C 末端连接至轻链恒定区的 N 末端，其中重链可变区和轻链可变区包含上述的氨基酸序列，重链恒定区具有如 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的人 IgG4 恒定区，轻链恒定区具有如 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的人 κ 恒定区。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段可以是全长抗体，例如 IgG1、IgG2 或 IgG4 同种型全长抗体，优选为 IgG4 同种型全长抗体。在其他实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段可以是单链可变区（scFv）抗体，或抗体片段，例如 Fab 或 $F(ab')_2$ 片段。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段是申请号为 PCT/CN2021077784 的专利文件中记载的 C2C1A1A1 抗体。

本公开还提供一种制备前述药物组合物的方法，其包括使上述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段与缓冲剂接触的步骤，例如将抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段置换到缓冲剂中，所述缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂等，进一步地还包括加入表面活性剂和稳定剂，不区分先后顺序，其中所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠，所述表面活性剂包含聚山梨酯、泊洛沙姆、聚乙二醇或聚羟体。

本公开还提供一种制备包含抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的冻干制剂的方法，其包括将前述药物组合物经冷冻干燥的步骤。在一些实施方案中，所述冷冻干燥按照本领域公知的方法进行，包括但不限于预冻、一次干燥和二次干燥的步骤。本领域技术人员理解，任何将水从本公开的药物组合物中移除的方法均适用于本公开。

本公开还提供一种包含抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的冻干制剂，其是经前述制备冻干制剂的方法制备所得。

本公开还提供一种包含抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的冻干制剂，所述冻干制剂经复溶后可形成前述药物组合物。

本公开还提供一种制品，其包括容器，该容器中装有前述药物组合物或前述冻干制剂。

本公开的药物组合物或冻干制剂可根据已知的方法施用，例如以合适的方式在一段时间内注射或输注，例如，通过皮下的、静脉的、腹膜内的、肌肉内的、动脉内的、病灶内的或关节内的途径，局部施用，吸入或通过持续释放或延时释放。本公开的药物组合物或冻干制剂在施用前可以用合适的稀释液稀释成合适的浓度，以提供最佳的所需反应（例如，治疗反应）。

本公开提供了一种减少受试者中 IL4 和/或 IL13 信号传导的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。IL4 通过包含 IL-4Rα 和 γc 的受体传导信号，而 IL13 通过包含 IL-4Rα 和 IL13 Rα1 的受体传导信号。IL4 和/或 IL13 信号传导表现为 B 细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞的活化和/或增殖，成纤维细胞的增殖，和平滑肌细胞的增殖（例如气道平滑肌细胞的增殖等）。

本公开提供了一种降低受试者中 2 型免疫应答的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。

本公开提供了一种治疗受试者中与过度的 IL4 和/或 IL13 信号传导相关的疾病的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。所述与过度的 IL4 和/或 IL13 信号传导相关的疾病是过敏性疾病，非限制性实例包括特应性皮炎、过敏反应、过敏性鼻炎或过敏性哮喘。

本公开提供了一种治疗受试者中与 STAT6 活化增加相关的肿瘤的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。在一些实施方案中，所述肿瘤包括实体瘤或非实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤的实例包括但不限于黑色素瘤、肺癌、肾癌、前列腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和尿路上皮癌。

基于以下的具体描述与实施例，本发明的其他特征与优点将变得清晰，具体描述与实施例不应解读为限制性的。本申请引用的所有文献、Genbank 记录、专利、以及已公开的专利申请的内容通过引用的方式明确地并入本文中。

发明详述

为了更好地理解本公开，首先定义一些术语。其他定义则贯穿详述部分而列出。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

“缓冲剂”是指在药学上可接受的、能够维持药物组合物的 pH 至期望的 pH 范围的物质或物质混合物。适用于本公开的药物组合物的缓冲剂的示例包括磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂。

“磷酸盐缓冲剂”是包含磷酸根离子的缓冲剂，例如包含磷酸和/或磷酸盐的缓冲剂，其中磷酸包括磷酸和/或其水合物，磷酸盐包括磷酸盐和/或其水合物。磷酸盐缓冲剂的示例包括但不限于磷酸钠缓冲剂或磷酸钾缓冲剂，优选的磷酸盐缓冲剂是磷酸钠缓冲剂。在一个具体的实例中，磷酸钠缓冲剂包括磷酸二氢钠一水合物（$NaH_2PO_4•H_2O$）和磷酸氢二钠十二水合物（$Na_2HPO_4•12H_2O$）。

“醋酸盐缓冲剂”是包括醋酸根离子的缓冲剂，例如包含醋酸和/或醋酸盐的缓冲剂，其中醋酸包括醋酸和/或其水合物，醋酸盐包括醋酸盐和/或其水合物。醋酸盐缓冲剂的示例包括但不限于醋酸钾缓冲剂、醋酸铵缓冲剂或醋酸钠缓冲剂、醋酸钠-醋酸缓冲剂，优选的醋酸盐缓冲剂是醋酸钠-醋酸缓冲剂。醋酸钠-醋酸缓冲剂包含醋酸和醋酸钠，其中醋酸包括醋酸和/或其水合物，醋酸钠包括醋酸钠和/或其水合物，在一个具体的实例中，醋酸钠-醋酸缓冲剂包括醋酸与醋酸钠三水合物（$CH_3COONa•3H_2O$）。

“组氨酸盐缓冲剂”是包括组氨酸根离子的缓冲剂，例如包含组氨酸和/或组氨酸盐的缓冲剂，其中组氨酸包括组氨酸和/或其水合物，组氨酸盐包括组氨酸盐和/或其水合物。组氨酸盐缓冲剂的示例包括组氨酸-盐酸缓冲剂、组氨酸-醋酸缓冲剂、组氨酸-盐酸组氨酸或盐酸组氨酸缓冲剂，优选的组氨酸盐缓冲剂是组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂。组氨酸-盐酸组氨酸包括组氨酸和盐酸组氨酸，其中组氨酸包括组氨酸和/或其水合物，盐酸组氨酸包括盐酸组氨酸和/或其水合物，在一个具体的实例中，组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂包括组氨酸与盐酸组氨酸一水合物（$C_6H_9N_3O_2•HCl•H_2O$）。

“稳定剂”是指在药学上可接受的、用于维持药物组合物中活性成分稳定的物质或物质混合物。在本公开中，稳定剂亦可以作为降粘剂和/或等渗剂等。

“药物组合物”意在涵盖以任选地特定的量包含特定活性成分（例如抗体）的产物，以及任何通过以任选地特定的量组合特定活性成分直接或间接产生的任何产物。药物组合物的目的是使活性成分适于生产和施用于患者，并且在储存和随后的使用过程中保持生物学活性和/或稳定性。在一些方案中，所述药物组合物为水溶性注射液，所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些方案中，所述药物组合物为冻干制剂。在本公开中，“药物组合物”和“制剂”不相互排斥。

“稳定的”或“稳定化的”药物组合物是指活性成分（例如抗体）保存在其中时基本保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学活性的药物组合物。本领域已有多种用于测量活性成分稳定性的分析技术，例如在 Peptide and Protein Drug Delivery,247-301,Vincent Lee Ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,Pubs.(1991) Jones,A.Adv.Drug Delivery Rev.10:29-90(1993) 中进行了综述。稳定性可以在所选温度和其他保存条件下在所选时间段进行测量。举例来说，如果在目检颜色和/或澄清度后，或者通过 UV 光散射、分子排阻色谱法 （SEC）、差示扫描量热法（DSC）或差示扫描荧光法（DSF）测得，活性成分没有显示出显著的聚集增加、沉淀和/或变性，那么所述活性成分在药物组合物中“保留它的物理稳定性”。优选地，当使用本公开的药物组合物时，如通过 SEC 或任何其他合适的用于测量聚集形成的方法时，10%或更少，5%或更少，4%或更少的活性成分形成聚集物（也称为高分子杂质）。如果活性成分（例如抗体）没有显示出显著的化学改变，那么所述活性成分在药物组合物中“保留它的化学稳定性”。通过检测和定量化学上改变的形式的抗体，可以评估化学稳定性。经常改变蛋白化学结构的过程包括水解或截短（通过诸如分子排阻色谱法和 SDS-PAGE 等方法来评价）、氧化（通过诸如与质谱法或 MALDI/TOF/MS 结合的肽谱法等方法来评价）、脱酰胺作用（通过诸如离子交换色谱法、毛细管等电聚焦电泳、肽谱法、异天冬氨酸测量等方法来评价）和异构化（通过测量异天冬氨酸含量、肽谱法等来评价）。如果活性成分

（例如抗体）在给定时间内的生物学活性在制备药物组合物时所表现出的生物活性的预定范围内，则活性成分在药物组合物中于给定时间内“保持其生物学活性”，例如通过抗原结合测定来确定。

“高分子杂质”或“聚集物”是指分子量大于目标活性成分（例如抗体）的杂质的总称。

“电荷变异体”是指抗体经过糖基化、脱酰胺作用、氧化和/或异构化等直接或间接地引起抗体分子所带电荷发生改变的变异体，这些电荷变异体可以通过毛细管等电聚焦电泳（CIEF）和阳离子交换色谱（CEX-HPLC）等进行检测。

冠词“一种”、“一个”和“所述”在此用于指代该冠词的语法对象的一个/种或多于一个/种（即至少一个/种）。举例来说，“一种/个药物组合物”指一种/个药物组合物或多于一种/个药物组合物。

“约”或“大约”是指数值在本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测定（即测量体系的限度）。例如，在本领域中“约”或“大约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者“约”或“大约”表示所述值加上或减去 15%、10%、5%或 1%的范围。此外，特别对于生物学系统或过程而言，该术语可意味着至多一个数量级或数值的至多 5 倍。除特别说明，否则“约 XX”或“大约 XX”或“基本上包含“XX”的含义是该具体值“XX”的可接受误差范围内的数值（包括数值“XX”本身，以及本领域一般技术人员测定该数值的可接受误差范围内的数值）。

如本文中所述，任何百分比范围、比率范围或整数范围应当理解为包括在列举的范围内的任意整数的值，且适当时，包括其分数（诸如整数的十分之一和百分之一），除非另外指出。

在本文中，除非上下文另有规定，词语“包含”、“包括”和“含有”将被理解为表示包括所述的步骤或要素或一组步骤或要素，但不排除任何其他步骤或要素或一组步骤或要素。“由……组成”所表示的是包括并且限于短语“由……组成”之后的内容。因此，短语“由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的，并且没有其他要素可存在。“基本由……组成”所表示的是包括列于此短语之后的任意要素，并且限于不妨碍或有助于所列的要素的如在本发明详述的活性或作用的其他要素。因此，短语“基本由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的，但其他要素是可选的并可取决于其是否影响所列出的要素的活性或作用而存在或不存在。

术语“IL4Rα”是指白介素 4 受体 α 亚基。术语“IL4Rα”包括变体、亚型、同系物、直系同源物和旁系同源物。例如，在某些情况下，对人 IL4Rα 蛋白具有特异性的抗体可与人以外的物种（例如猴）的 IL4Rα 蛋白发生交叉反应。在其他实施方案中，对人 IL4Rα 蛋白具有特异性的抗体可以对人 IL4Rα 蛋白完全特异，并且不与其他物种或其他类型的蛋白发生交叉反应，或者可以与来源于某些其他物种但并非所有其他物种的 IL4Rα 发生交叉反应。

术语“人 IL4Rα”是指具有人氨基酸序列的 IL4Rα 蛋白，例如 Genbank 登录号为 NP_001244335.1 的人 IL4Rα 的氨基酸序列。术语“食蟹猴 IL4Rα”和“狨猴 IL4Rα”是指 IL4Rα 序列，其分别具有例如 Genbank 登录号为 EHH60265.1 和 NP_001244161.1 的氨基酸序列。

本文中的术语“抗体”包括全长抗体及其任何抗原结合片段或其单链。全长抗体是包含两条重（H）链和两条轻（L）链的糖蛋白，重链和轻链由二硫键连接。每条重链由重链可变区（简称 V_H）和重链恒定区构成。重链恒定区由三个结构域构成，即 C_{H1}、C_{H2} 和 C_{H3}。每条轻链由轻链可变区（简称 V_L）和轻链恒定区构成。轻链恒定区由一个结构域 C_L 构成。V_H 和 V_L 区还可以划分为称作互补决定区（CDR）的高变区，其由较为保守的骨架区（FR）区分隔开。每个 V_H 和 V_L 由三个 CDR 以及四个 FR 构成，从氨基端到羧基端以 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 的顺序排布。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合，所述宿主组织或因子包括多种免疫系统细胞（例如，效应细胞）和经典补体系统的第一组分（C1q）。

如本文所用，抗体的“抗原结合片段”（或简称为“抗体片段”），是指抗体中保留特异性结合抗原（例如，IL4Rα 蛋白）能力的一个或多个片段。已证实，抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来实施。涵盖在抗体的“抗原结合片段”中的结合片段的例子包括：（i）Fab 片段，由 V_L、V_H、C_L 和 C_{H1} 结构域构成的单价片段；（ii）$F(ab')_2$ 片段，包含在铰链区通过二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段；（iii）由 V_H 和 C_{H1} 构成的 Fd 片段；（iv）由抗体单臂 V_L 和 V_H 构成的 Fv 片段；（v）由 V_H 构成的 dAb 片段（Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546）；（vi）分离的互补决定区（CDR）；以及（vii）纳米抗体，即一种包含单可变结构域和两个恒定结构域的重链可变区。此外，尽管 Fv 片段的两个结构域 V_L 和 V_H 由不同的基因编码，它们可以通过重组的方法，使两者经合成接头连接成为蛋白单链，其中 V_L 和 V_H 区配对形成单价分子（称为单链 Fv（scFv）；参见例如 Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426；和 Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883）。这样的单链抗体也涵盖在术语抗体的“抗原结合片段”中。这些抗体片段可通过本领域技术人员已知的常用技术获得，且可以通过与全长抗体相同的方式进行功能筛选。

如本文所用，术语“分离的抗体”是指基本不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体（例如，与 IL4Rα 蛋白特异性结合的分离抗体基本不含特异性结合 IL4Rα 蛋白以外抗原的抗体）。但是，特异性结

合人 IL4Rα 蛋白的分离抗体可能对其他抗原例如其他物种的 IL4Rα 蛋白具有交叉反应性。此外，分离的抗体基本不含其他细胞材料和/或化学物质。

如本文所用，术语“小鼠抗体”是指可变区中骨架区和 CDR 区均来自小鼠种系免疫球蛋白序列的抗体。此外，如果抗体包含恒定区，则恒定区也来自小鼠种系免疫球蛋白序列。本文的小鼠抗体可以包含不由小鼠种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基（例如，通过体外随机突变或点突变、或通过体内体细胞突变而引入的突变）。但本文所用的术语“小鼠抗体”不包括在小鼠骨架区序列中插入来自其他哺乳动物物种的 CDR 序列的抗体。

术语“嵌合抗体”是指通过组合非人来源的遗传物质与人来源的遗传物质而得来的抗体。或者更笼统地说，嵌合抗体是指组合某一物种的遗传物质与另一物种遗传物质的抗体。

如本文所用，术语“人源化抗体”是指来源于非人物种但其蛋白序列已经被修改以增加其与人天然抗体的相似度的抗体。在一些具体的实例中，“人源化抗体”含有衍生自非人抗体的互补决定区（CDR）和衍生自人抗体的骨架区（FR）以及恒定区。

术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类（例如 IgM 或 IgG1）。

短语“识别抗原的抗体”以及“对抗原特异的抗体/对抗原具有特异性的抗体”在本文中与术语“特异性结合抗原的抗体”可互换使用。

如本文所用，“特异性结合人 IL4Rα”的抗体是指与人 IL4Rα 蛋白（还可能是一个或多个非人物种的 IL4Rα 蛋白）结合但基本不与非 IL4Rα 蛋白结合的抗体。优选地，抗体以“高亲和力”结合人 IL4Rα 蛋白，即以 $5.0\times^{-8}$ M 或更小，优选为 1.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 7.0×10^{-9} M 或更小的 K_D 结合人 IL4Rα 蛋白。

如本文所用，术语“基本不结合”蛋白或细胞是指不与蛋白或细胞结合，或者不以高亲和力与其结合，即以 1.0×10^{-6} M 或更大，优选为 1.0×10^{-5} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-4} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-3} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-2} M 或更大的 K_D 结合蛋白或细胞。

术语“高亲和力”对于 IgG 抗体而言，是指对于抗原，抗体具有 1.0×10^{-6} M 或更小，优选为 5.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 1.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 7.0×10^{-9} M 或更小，更优选为 1.0×10^{-9} M 或更小的 K_D。但是对于其他抗体同种型，“高亲和力”结合可能有所不同。例如，对于 IgM 同种型，“高亲和力”是指抗体具有 1.0×10^{-6} M 或更小，优选为 1.0×10^{-7} M 或更小，更优选为 1.0×10^{-8} M 或更小的 K_D。

本文所用的术语“K_{assoc}”或“K_a”是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率，而本文所用的术语“K_{dis}”或“K_d”是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。本文所用的术语“K_D”是指解离常数，其为 K_d 与 K_a 之比（即 K_d/K_a）并用摩尔浓度（M）表示。抗体的 K_D 值可以使用本领域熟知的方法测定。测定抗体 K_D 值的优选方法是使用表面等离子体共振，优选使用生物传感器系统，例如 Biacore™ 系统进行测定。

术语“EC_{50}”，又叫半数最大效应浓度，是指在特定暴露时间后，诱导反应达到基线和最大值之间的一半的抗体浓度。术语“IC_{50}”，又叫半数最大抑制浓度，是指相对于不存在抗体时，将特异性生物学或生化功能抑制 50%的抗体浓度。

术语“受试者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括所有脊椎动物，例如哺乳动物和非哺乳动物，例如非人灵长类、羊、狗、猫、牛、马、鸡、两栖类和爬行类；优选为哺乳动物，例如非人灵长类、羊、狗、猫、牛和马。

术语“治疗有效量”是指足以防止或改善与疾病或病症（例如癌症）相关的症状，和/或减轻疾病或病症的严重性的本发明的抗体的量。应当理解，治疗有效量与被治疗的疾病相关，其中本领域技术人员可以方便地判别出实际的有效量。

术语“同一性”是指两个多核苷酸序列之间或两个多肽之间的序列相似性。两个序列之间的序列比较和同一性百分比可以通过美国国家生物技术信息中心网站上的 BLASTN/BLASTP 算法的默认设置进行测定。

术语“Xn”和“Xaa”等同，是指未指定的氨基酸（Unspecified Amino Acid），通过相关表述中的后续定义来指定其涵盖的范围。

本发明的多个方面在以下更加具体地被描述。

抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段

本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段与人 IL4Rα 特异性结合，与已报道的抗 IL4Rα 抗体（如 Dupilumab）相比，具有相当的（如果不是更好的话）结合亲和力/能力。

本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段能够阻断 IL4Rα 与 IL4 或 IL13-IL13Rα1 的结合，从而阻断相应的胞内信号转导，与已报道的抗 IL4Rα 抗体（如 Dupilumab）相比，具有相当的或更高的阻断活性。

优选地，本发明的抗 IL4Rα 抗体是人源化单克隆抗体。此外，或者，本发明的抗 IL4Rα 抗体可以是例如，小鼠、嵌合或人单克隆抗体。

本公开中的抗 IL4Rα 抗体是结构和化学特性如下文和实施例中所述的单克隆抗体。抗体的重/轻链可变区的氨基酸序列 ID 汇总在下表 1 中，一些抗体具有相同的 V_H 或 V_L。抗体的重链恒定区可以是具有如

SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的人 IgG4 重链恒定区，且抗体的轻链恒定区可以是具有如 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的人 κ 恒定区。

表 1. 重/轻链可变区的氨基酸序列 ID

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VH	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3	VL
C2C1A1A1	1	2	3	7	4	5	6	10
huC2C1A1A1-V1				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V2				8, X_1=W, X_2=S				12
huC2C1A1A1-V3				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V4				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V5				9				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V6				9				12
huC2C1A1A1-V7				9				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V8				9				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V9				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V10				8, X_1=L, X_2=A				12
huC2C1A1A1-V11				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V12				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V13				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V14				8, X_1=W, X_2=A				12
huC2C1A1A1-V15				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V16				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=F, X_2=I

表 1 中的重链可变区 CDRs 和轻链可变区 CDRs 已由 Kabat 编号系统定义。然而，如本领域所熟知的，CDR 区也可以基于重/轻链可变区序列由其他编号系统例如 Chothia、IMGT、AbM 或 Contact 编号系统/方法确定。在涉及用具体 CDR 序列限定抗体或其抗原结合片段时，所述抗体的范围涵盖本领域任意编号系统（例如 Chothia、IMGT、AbM 或 Contact 编号系统）定义的 CDR 序列限定的抗体或其抗原结合片段。

与人 IL4Rα 结合的其他抗 IL4Rα 抗体的 V_H 和 V_L 序列（或 CDR 序列）可以与本公开中的抗 IL4Rα 抗体的 V_H 和 V_L 序列（或 CDR 序列）“混合并配对”。优选地，当 V_H 和 V_L 链（或这些链中的 CDR）混合并配对时，来自特定 V_H/V_L 对中的 V_H 序列被结构相似的 V_H 序列取代。同样地，优选将来自特定 V_H/V_L 对中的 V_L 序列替换为结构相似的 V_L 序列。

因此，在一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包括：

（a）重链可变区，其包含列于表 1 中氨基酸序列；和

（b）轻链可变区，其包含列于表 1 中氨基酸序列，或另一种抗 IL4Rα 抗体的 V_L，其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL4Rα。

在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含：

（a）列于表 1 中的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3；和

（b）列于表 1 中的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3，或另一种抗 IL4Rα 抗体的 CDRs，其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL4Rα。

在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包括本公开的抗 IL4Rα 抗体的重链可变区的 CDR2 以及其他结合人 IL4Rα 的抗体的 CDRs，例如来自另一抗 IL4Rα 抗体的重链可变区的 CDR1 和/或 CDR3，和/或轻链可变区的 CDR1、CDR2 和/或 CDR3。

此外，本领域所熟知的是，不依赖于 CDR1 和/或 CDR2 结构域，单独的 CDR3 结构域能够确定抗体对同源抗原的结合特异性，并且基于共同 CDR3 序列可以预测性地产生具有相同结合特异性的多种抗体。

因此，在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含本公开的抗 IL4Rα 抗体的重链可变区的 CDR2 以及至少本公开的抗 IL4Rα 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR3，或另一抗 IL4Rα 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR3，其中该抗体特异性结合人 IL4Rα。这些抗体优选与本公开中的抗 IL4Rα 抗体（a）竞争结合 IL4Rα；（b）保留功能特性；（c）结合相同表位；和/或（d）具有相似的结合亲和力。在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体还可以包含本公开的抗 IL4Rα 抗体的轻链可变区的 CDR2，或者另一抗 IL4Rα 抗体的轻链可变区的 CDR2，其中该抗体特异性结合人 IL4Rα。在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体还可以包括本公开的抗 IL4Rα 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR1，或另一抗 IL4Rα 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR1，其中该抗体特异性结合人 IL4Rα。

在另一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和/或轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区分别包含 CDR1、CDR2 和 CDR3，其中 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列不同于本公开中的抗 IL4Rα 抗体的 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列，所述不同是源于一个或多个保守修饰。本领域中应理解，某些保守的序列修饰不会使抗原结合性消失。参见，例如 Brummell *et al.*, (1993) *Biochem* 32:1180-8；de Wildt *et al.*, (1997) *Prot. Eng.* 10:835-41；Komissarov *et al.*, (1997) *J. Biol. Chem.* 272:26864-26870；Hall *et al.*, (1992) *J. Immunol.* 149:1605-12；Kelley and O'Connell (1993) *Biochem*.32:6862-35；Adib-Conquy *et al.*, (1998) *Int. Immunol.*10:341-6 和 Beers *et al.*, (2000) *Clin. Can. Res.* 6:2835-43。

因此，在一个实施方案中，本公开中的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和/或轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区分别包含 CDR1、CDR2 和 CDR3，其中：

（a）重链可变区的 CDR1 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

（b）重链可变区的 CDR2 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

（c）重链可变区的 CDR3 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

（d）轻链可变区的 CDR1、和/或 CDR2、和/或 CDR3 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和

（e）该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL4Rα。

如本文所用，术语“保守序列修饰”是指不会显著影响或改变抗体结合特性的氨基酸修饰。这样的保守修饰包括氨基酸替换、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术将修饰引入本公开中的抗体中，例如点突变和 PCR 介导的突变。保守氨基酸替换是指将氨基酸残基替换为具有相似侧链的氨基酸残基。具有相似侧链的氨基酸残基组在本领域中已知。这些氨基酸残基组包括具有碱性侧链（例如，赖氨酸、精氨酸、组氨酸）、酸性侧链（例如，天冬氨酸、谷氨酸）、不带电极性侧链（例如，甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸）、非极性侧链（例如，丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸）、β-支链侧链（例如，苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸）和芳香族侧链（例如，酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸）的氨基酸。因此，本公开中的抗 IL4Rα 抗体的 CDR 区中的一个或多个氨基酸残基可以用来自相同侧链组的其他氨基酸残基进行替换，且得到的抗体可以使用本公开中所述的功能检测对其进行保留功能（即，上述的功能）测试。

本公开的药物组合物、冻干制剂或制品具有多种体外和体内的用途，涉及例如，过度的 IL4 和/或 IL13 信号传导相关的疾病的治疗。

一方面，由于抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段可以阻断 IL4Rα 与 IL4 或 IL13-IL13Rα1 的结合以降低 2 型免疫。本公开提供了在受试者中治疗 2 型免疫相关的过敏性疾病的方法，所述方法包括向受试者施用本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。所述过敏性疾病可以是特应性皮炎、过敏反应、过敏性鼻炎或过敏性哮喘。

在另一方面，由于 IL4 或 IL13 信号传导能够激活 STAT6，并且已经发现 STAT6 抑制剂可以抑制癌细胞生长。本公开提供了一种在受试者中抑制肿瘤细胞生长的方法，所述方法包括向受试者施用本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。所述肿瘤的非限制性实例包括但不限于黑色素瘤、肺癌、肾癌、前列腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和尿路上皮癌。

在另一方面，本公开提供了一种在受试者中减少或抑制对 IL-4 或 IL-13 应答的细胞活化的方法。在一些实施方案中，抑制活化包括抑制细胞因子的产生或分泌。在一些实施方案中，抑制活化包括抑制增殖。通过激活杂合 IL-4Rα/γc 受体来应答 IL-4 的细胞包括但不限于 B 细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞。

通过激活杂合 IL-4Rα/IL-13Rα1 受体来应答 IL-13 的细胞包括但不限于成纤维细胞和平滑肌细胞。因此，在一个实施方案中，本公开提供了抑制平滑肌细胞增殖的方法。在另一个实施方案中，本公开提供了抑制成纤维细胞增殖的方法。

本发明通过以下实施例进行进一步描述，实施例不应当解读为限制性的。本申请的所有附图以及本申请中引用的所有参考文献、Genebank 序列、专利和已公开的专利申请都通过引用的方式明确并入本文。

实施例

本公开的抗IL4Rα抗体的制备、纯化方法已在申请号为PCT/CN2021077784的专利文件中记载，PCT/CN2021077784申请文件的全部内容均引入本公开。

实施例1 使用BIACORE表面等离子共振测定抗IL4Rα抗体的亲和力

通过 Biacore T200 系统（GE Healthcare，Pittsburgh，PA，USA）对本公开中的抗 IL4Rα 抗体（mAb）的结合亲和力和结合动力学进行表征。

简而言之，使用 Biacore（GE Healthcare，Pittsburgh，PA，USA）提供的标准胺偶联试剂盒，通过伯胺基团将山羊抗人 IgG（GE healthcare，产品目录 BR100839，Human Antibody Capture Kit）共价连接至 CM5 芯片（羧甲基化葡聚糖涂层芯片）上。用乙醇胺封闭生物传感器表面上未反应的部分。然后，将浓度为 66.67 nM 的本公开中的抗 IL4Rα 抗体和浓度为 10 μg/mL 的抗 IL4Rα 抗体参照品（Dupilumab®，也称为 BM）以 10 μL/分钟的流速流过芯片。然后，将 HBS EP 缓冲液（由 Biacore 提供）梯度稀释的重组人 IL4Rα-his 蛋白（内部制备，氨基酸序列如 SEQ ID NO: 15 所示）、食蟹猴 IL4Rα-his 蛋白（Sino biological inc.，产品目录 90897-C08H）、或狨猴 IL4Rα-his 蛋白（Sino biological inc.定制产品，也称为 cal-IL4Rα-his，氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示）以 30 μL/min 的流速流过芯片。追踪抗原-抗体结合动力学 2 分钟，并追踪解离动力学 10 分钟。使用 BIA evaluation 软件将结合和解离曲线拟合至 1:1 Langmuir 结合模型，测定 K_D、K_a 和 K_d 值。

实施例 2 抗 IL4Rα 抗体与 IL4Rα 的结合活性

通过捕获 ELISA、流式细胞术（FACS）和间接 ELISA 测定本公开中的抗 IL4Rα 抗体与 IL4Rα 的结合活性。

2.1 捕获ELISA

简而言之，溶于 PBS 的浓度为 2 μg/mL 的亲和纯化的山羊抗人 IgG（Fcγ 片段特异性，Jackson Immunoresearch，产品目录 109-005-098）以 100 μL/孔包被在 96 孔板中，于 4℃孵育过夜。用洗涤缓冲液（PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST）洗涤板 1 次，然后加入 200 μL/孔的封闭缓冲液（含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST），于 37℃封闭 2 小时。再次洗涤板，每孔加入 100 μL 梯度稀释（以 66.7 nM 为起始浓度，在含 2.5% w/v 脱脂牛奶的 PBST 中 5 倍梯度稀释）的本公开中的抗 IL4Rα 抗体、参照品或阴性对照品 hIgG（用于静脉注射的人免疫球蛋白（pH 4），Hualan Biological Engineering Inc.），于 37℃共孵育 40 分钟，然后洗涤板 4 次。在捕获有抗 IL4Rα 抗体的 96 孔板中加入 100 μL/孔的生物素标记的人 IL4Rα-his 蛋白（内部制备，氨基酸序列如 SEQ ID NO: 15 所示，溶于含 2.5% w/v 脱脂牛奶的 PBST 中，浓度为 0.14 nM），于 37℃共孵育 40 分钟，洗涤板 4 次，然后加入 100 μL/孔的 HRP 标记链霉亲和素（在 PBST 中以 1:10000 的比例稀释，Jackson Immuno Research，产品目录 016-030-084），于 37℃孵育 40 分钟。最后一次洗涤后，加入 100 μL/孔的 ELISA 底物 TMB（Innoreagents，产品目录 TMB-S-002）进行孵育。10 分钟后，于 25℃加入 50 μL/孔的 1 M H_2SO_4 以终止反应，并在 450 nm 处读取吸光度值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 EC_{50} 值。

2.2 基于细胞的结合FACS

通过流式细胞术（FACS）检测本公开中的抗 IL4Rα 抗体与表达于 293F-IL4Rα 细胞表面的 IL4Rα 的结合活性。简而言之，用 pCMV-T-P 质粒构建体转染 293F 细胞（Thermofisher Inc.，产品目录 11625019），该构建体在 EcoRI 和 XbaI 之间具有编码人 IL4Rα（uniprot＃P24394-1 的第 1-825 位氨基酸残基）的核苷酸，并选择稳定细胞池（命名为 293F-IL4Rα）进行后续基于细胞的结合 FACS 和基于细胞的配体阻断 FACS 分析。从细胞培养瓶中收获 293F-IL4Rα 细胞，洗涤两次，并重悬于 FACS 缓冲液（含有 2% v/v 胎牛血清的磷酸盐缓冲液（PBS））中。然后，在含有 2×10^5 个细胞/孔的 96 孔板中加入 100 μL/孔于 FACS 缓冲液中梯度稀释（以 80 nM 为起始浓度，4 倍梯度稀释）的抗 IL4Rα 抗体或对照品，冰浴 40 分钟。将细胞用 FACS 缓冲液洗涤两次后，加入 100 μL/孔的 R-藻红蛋白标记的亲和纯化山羊抗人 IgG（Fcγ 片段特异性，Jackson Immunoresearch，产品目录 109-115-098，在 FACS 缓冲液中以 1:1000 的比例稀释）。于 4℃避光孵育 40 分钟后，将细胞洗涤 3 次后重悬于 FACS 缓冲液中。使用 Becton Dickinson FACS Canto II-HTS 测量荧光值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 EC_{50} 值。

2.3 间接ELISA

检测本公开中的抗 IL4Rα 抗体与食蟹猴 IL4Rα 蛋白或 cal-IL4Rα-his 蛋白的交叉反应。简而言之，溶于碳酸盐/碳酸氢盐缓冲液（pH 9.6）的浓度为 2 μg/mL 的食蟹猴 IL4Rα-his 蛋白（Sino biological inc.，产品目录 90897-C08H）或溶于碳酸盐/碳酸氢盐缓冲液（pH 9.6）的浓度为 0.2 μg/mL cal-IL4Rα-his 蛋白（Sino biological inc.定制产品，产品目录 BAX2）分别以 100 μL/孔包被在 96 孔板中，于 37℃孵育 2 小时。用洗涤缓冲液（PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST）洗涤板 1 次，然后加入 200 μL/孔的封闭缓冲液（含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST），于 37℃封闭 2 小时。再次洗涤板，每孔加入 100 μL 梯度稀释的本公开中的抗 IL4Rα 抗体或对照品（0.004-66.7 nM，以 66.7 nM 为起始浓度，在含 2.5% w/v 脱脂牛奶的 PBST 中 5 倍梯度稀释），于 37℃孵育 40 分钟。洗涤板 4 次，然后加入 100 μL/孔的过氧化物酶标记的亲和纯化 $F(ab')_2$ 片段化山羊抗人 IgG（Fcγ 片段特异性，Jackson Immunoresearch，产品目录 109-036-098，在 PBST 缓冲液中以 1:5000 的比例稀释），于 37℃孵育 40 分钟。最后一次洗涤后，加入 100 μL/孔的 TMB（Innoreagents）进行孵育。3-10 分钟后，于 25℃加入 50 μL/孔的 1 M H_2SO_4 以终止反应，并在 450 nm 处读取吸光度值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 EC_{50} 值。

实施例 3 抗 IL4Rα 抗体对 IL4Rα-参照品或 IL4Rα-IL4 相互作用的阻断活性

3.1 配体阻断ELISA

通过竞争 ELISA 测定本公开中的抗 IL4Rα 抗体阻断 IL4-IL4Rα 相互作用的能力。简而言之，溶于 PBS 的浓度为 2 μg/mL 的人 IL4Rα-his 蛋白（内部制备，氨基酸序列如 SEQ ID NO: 15 所示）以 100 μL/孔包被于 96 孔板中，于 4℃孵育过夜。第二天，用洗涤缓冲液（PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST）洗涤板，并加入含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST，在 37℃中封闭 2 小时。然后，用洗涤缓冲液再次洗涤板。

用含 2.5% w/v 脱脂牛奶的 PBST 缓冲液梯度稀释本公开中的抗 IL4Rα 抗体或对照品（以 80 nM 为起始浓度，4 倍梯度稀释），并将梯度稀释的抗 IL4Rα 抗体或对照品以 100 μL/孔添加到包被有 IL4Rα 的板中，在 37℃下与人 IL4Rα-his 蛋白共孵育 40 分钟。用洗涤缓冲液洗涤板 4 次，然后每孔加入 100 μL 浓度为 0.56 nM 的生物素标记的人 IL4 蛋白（Sino biological inc.，产品目录 11846-HNAE），于 37℃孵育 40 分钟。再次用洗涤缓冲液洗涤板，然后加入 100 μL/孔的 HRP 标记链霉亲和素（在 PBST 缓冲液中以 1:10000 的比例稀释，Jackson Immunoresearch，产品目录 016-030-084），于 37℃共孵育 40 分钟。再次用洗涤缓冲液洗涤板。最后，加入 TMB，并用 1 M H_2SO_4 以终止反应，在 450 nm 处读取吸光度值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 IC_{50} 值。

3.2 参照品阻断ELISA

通过竞争 ELISA 测定本本公开中的抗 IL4Rα 抗体阻断参照品-人 IL4Rα 结合的能力。简而言之，溶于 PBS 的浓度为 2 μg/mL 的参照品以 100 μL/孔包被于 96 孔板中，于 4℃孵育过夜。第二天，用洗涤缓冲液（PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST）洗涤板，并加入含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST，于 37℃封闭 2 小时。在封闭 96 孔板期间，用生物素标记的人 IL4Rα-his 蛋白（内部制备，氨基酸序列如 SEQ ID NO: 15 所示，溶于含 2.5% w/v 脱脂牛奶的 PBST 中，浓度为 0.55 nM）稀释本公开中的抗 IL4Rα 抗体或对照品（以 100 nM 为起始浓度，4 倍梯度稀释），于 25℃孵育 40 分钟。洗涤板之后，将 100 μL/孔的抗体/IL4Rα-his 混合物加到包被有参照品的板中。于 37℃孵育 40 分钟，再用洗涤缓冲液洗涤板。然后向板中加入 100 μL/孔的 HRP 标记链霉亲和素，于 37℃孵育 40 分钟，以检测结合到板上的生物素标记的人 IL4Rα-his。再次用洗涤缓冲液洗涤板。最后，加入 TMB，并用 1 M H_2SO_4 以终止反应，在 450 nm 处读取吸光度值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 IC_{50} 值。

3.3 基于细胞的配体阻断FACS

使用上述制备的 293F-IL4Rα 细胞，利用流式细胞术（FACS）评估抗 IL4Rα 抗体阻断 IL4 蛋白与细胞表面 IL4Rα 的结合活性。

简而言之，从细胞培养瓶中收获 293F-IL4Rα 细胞，洗涤两次，并重悬于 FACS 缓冲液（含有 2% v/v 胎牛血清的 PBS）中。然后，在含有 1×10^5 个细胞/孔的 96 孔板中加入 100 μL/孔于 FACS 缓冲液中梯度稀释（以 80 nM 为起始浓度，4 倍梯度稀释）的抗 IL4Rα 抗体或对照品，冰浴 40 分钟。将板用 FACS 缓冲液洗涤两次后，每孔加入 100 μL 浓度为 1.67 nM 的生物素标记的人 IL4 蛋白（Sino biological inc.，产品目录 11846-HNAE），于 4℃避光孵育 40 分钟。用 FACS 缓冲液洗涤板两次后，每孔加入 100 μL R-藻红蛋白标记链霉亲和素（用 FACS 缓冲液以 1:500 的比例稀释，Jackson Immunoresearch，产品目录 016-110-084），于 4℃避光孵育 40 分钟。将细胞洗涤两次后，重悬于 FACS 缓冲液中。使用 Becton Dickinson FACS Canto II-HTS 测定荧光值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 IC_{50} 值。

实施例 4 抗 IL4Rα 抗体基于细胞的功能测定

IL4 和 IL13 能够与 IL4Rα 结合并诱导 HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2 细胞中的 STAT6 磷酸化。STAT6 磷酸化在 IL4/IL13 信号通路中至关重要。

简而言之，用 pcDNA3.1-Puro（YouBio biological inc.，产品目录 VT9222）质粒构建体（在 BamHI 和 XhoI 之间具有编码人 IL4Rα 的核苷酸）、STAT6 质粒（Sino biological inc.，产品目录 HG13190-NH）（在 KpnI 和 XbaI 之间具有编码人 STAT6 的核苷酸）、和 STAT6 荧光素酶报告基因质粒 STAT6-Luc（Yeasen biological inc.，产品目录 11588ES03）稳定转染天然表达 IL13Rα1 的 HEK293T 细胞（ATCC CRL-11268），在内部制备 HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2 细胞。然后选择单细胞克隆 LB2 进行所有后续的功能测定。

检测本公开中的抗 IL4Rα 抗体对 IL4 和 IL13 诱导的 STAT6 磷酸化的抑制作用。

简而言之，将对数期的 HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2 细胞重悬于培养基（RPMI1640+10% FBS）中，以 100 μL/孔接种到 96 孔板中，每孔含 5×10^5 个细胞。然后，每孔加入 50 μL 梯度稀释的本公开中的抗 IL4Rα 抗体或对照品（包括内部制备的抗 CD22 抗体）（以 100 nM 为起始浓度，5 倍梯度稀释），并于 37℃孵育 30 分钟。然后每孔加入 50 μL IL4 蛋白（600 pg/mL，Sino biological inc.，产品目录 11846-HNAE）或 IL13 蛋白（50 ng/mL，Sino biological inc.，产品目录 10369-HNAC），于 37℃孵育 20 分钟。将板离心并用染色缓冲液（内部制备，DPBS+0.5% w/v BSA+2 mM EDTA）洗涤板两次，然后每孔加入 50 μL 固定缓冲液（BD biosciences inc.，产品目录 5545655），于 4℃孵育 30 分钟。将细胞洗涤两次，每孔加入 200 μL 透化缓冲液（BD biosciences inc.，目录号 558050），冰浴 30 分钟。用染色缓冲液将板洗涤 3 次。然后加入抗 pSTAT6 抗体（pSTAT6 储备液稀释 20 倍，BD biosciences inc.，产品目录 562079），于冰上静置 60 分钟。最后将板洗涤两次，并重悬于染色缓冲液中。使用 Becton Dickinson FACS Canto II-HTS 测量荧光值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 IC_{50} 值。

实施例 5 嵌合抗体的产生和表征

对小鼠抗 IL4Rα 单克隆抗体的重链可变区和轻链可变区进行了测序，序列 ID 汇总在表 1 中。

将小鼠抗 IL4Rα 单克隆抗体 C2C1A1A1 的重链可变区和轻链可变区分别克隆至含人 IgG4 重链恒定区（SEQ ID NO: 13）的载体和含人 κ 轻链恒定区（SEQ ID NO: 14）的载体中，其中可变区的 C 末端与相应恒定区的 N 末端相连。

包含编码连接至人 IgG4 重链恒定区的重链可变区的核苷酸的载体，和包含编码连接至人 κ 轻链恒定区的轻链可变区的核苷酸的载体，按 60%:40%的轻链构建体:重链构建体的比例，用 1 mg/mL PEI 瞬时转染至 50 mL 293F 悬浮细胞中。

在摇瓶中培养六天后收获细胞上清液，通过离心沉淀上清液中的细胞，并通过 0.22 μm 滤器过滤以进行免疫球蛋白分离。嵌合抗体通过蛋白 A 亲和层析进行纯化。简而言之，以 5 至 10 倍柱体积的 PBS 缓冲液洗涤蛋白 A 琼脂糖柱（bestchrom (Shanghai) Biosciences，产品目录 AA0273）。使细胞上清液流过蛋白 A 琼脂糖柱，然后用 PBS 缓冲液洗涤柱直到蛋白质的吸光度达到基线。用洗脱缓冲液（0.1 M 甘氨酸-HCl，pH 2.7）洗脱柱，并立即将洗脱液收集到 1.5 mL 管中，用中和缓冲液（1 M Tris-HCl，pH 9.0）中和。合并含免疫球蛋白的部分，并在 PBS 中于 4℃透析过夜。

按照前述实施例中的方案，通过捕获 ELISA、竞争 ELISA、BIAcore 亲和力测定、基于细胞的结合 FACS 测定和基于细胞的功能测定检测纯化的抗体；其中针对小鼠 C2C1A1A1，检测方法基于前述实施例进行了如下所述的小幅修改：

对于捕获 ELISA，用 2 μg/mL 的山羊抗鼠 IgG（Fcγ 片段特异性，Jackson Immunoresearch，产品目录 115-005-008）替代山羊抗人 IgG，100 μL/孔；

对于 BIAcore，用山羊抗鼠 IgG（GE healthcare，产品目录 BR100838，Mouse Antibody Capture Kit）替代山羊抗人 IgG，共价连接至 CM5 芯片；

对于基于细胞的结合 FACS，用 R-藻红蛋白标记的亲和纯化 $F(ab')_2$ 片段化山羊抗鼠 IgG（Jackson Immunoresearch，产品目录 115-116-146）替代 R-藻红蛋白标记的亲和纯化山羊抗人 IgG，100 μL/孔。

结果如表 2 所示，数据表明，嵌合抗体与其亲本小鼠抗体具有相似的结合亲和力/能力和阻断活性。

表 2. 嵌合抗体的结合和功能活性

mAb ID#	对人 IL4R 的捕获 ELISA (EC_{50}, nM)	对人 IL4R 的 BIAcore 亲和力 (K_D, M)	基于细胞的结合 FACS (EC_{50}, nM)	IL4-IL4Rα 阻断 ELISA (IC_{50}, nM)	基于细胞的功能测定	
					对 IL4 诱导的 STAT6 磷酸化的抑制 (IC_{50}, nM)	对 IL13 诱导的 STAT6 磷酸化的抑制(IC_{50}, nM)
小鼠 C2C1A1A1	0.03	1.195E-10	0.31	1.89	0.19	0.27

嵌合 C2C1A1A1	0.05	5.219E-10	0.63	3.12	0.27	0.56
参照品	0.05	4.656E-10	0.46	2.06	0.37	0.48

实施例 6 抗 IL4Rα 单克隆抗体的人源化

对小鼠抗 IL4Rα 抗体 C2C1A1A1 进行人源化并进行进一步表征。小鼠抗体的人源化是使用已建立的 CDR 移植方法进行的，如下所述。

为了选择用于小鼠抗体 C2C1A1A1 人源化的接收体骨架，将各个小鼠抗体轻链可变区和重链可变区的序列与人免疫球蛋白基因数据库进行 BLAST。选择具有最高同源性的人种系抗体作为用于人源化的接收体骨架。将小鼠抗体重/轻链可变区 CDRs 插入到选出的骨架中，并进一步回复突变骨架中的残基以获得更多候选的重/轻链可变区。总共获得 16 个示例性人源化 C2C1A1A1 抗体，即 huC2C1A1A1-V1 至 huC2C1A1A1-V16，其重/轻链可变区序列 ID 如表 1 中所示。

包含编码连接至人 IgG4 重链恒定区（SEQ ID NO: 13）的人源化重链可变区的核苷酸的载体，和包含编码连接至人 κ 轻链恒定区（SEQ ID NO: 14）的人源化轻链可变区的核苷酸的载体，按 60%:40%的轻链构建体:重链构建体的比例，用 1 mg/mL PEI 瞬时转染至 50 mL 293F 悬浮细胞中。

在摇瓶中培养六天后收获细胞上清液，通过离心沉淀上清液中的细胞，并通过 0.22 μm 滤器过滤以进行免疫球蛋白分离。抗体通过蛋白 A 亲和层析进行纯化。简而言之，以 5 至 10 倍柱体积的 PBS 缓冲液洗涤蛋白 A 琼脂糖柱（bestchrom (Shanghai) Biosciences，产品目录 AA0273）。使细胞上清液流过蛋白 A 琼脂糖柱，然后用 PBS 缓冲液洗涤柱直到蛋白质的吸光度达到基线。用洗脱缓冲液（0.1 M 甘氨酸-HCl，pH 2.7）洗脱柱，并立即将洗脱液收集到 1.5 mL 管中，用中和缓冲液（1 M Tris-HCl，pH 9.0）中和。合并含免疫球蛋白的部分，并在 PBS 中于 4℃透析过夜。

实施例 7 人源化抗体的表征

按照前述实施例中的方案，通过 BIAcore 技术评估了人源化抗体对人 IL4Rα 的结合亲和力，测定 K_a，K_d 和 K_D 值，并将其汇总在表 3 中。

表 3. 人源化 C2C1A1A1 单克隆抗体的结合亲和力

mAb	BIAcore 动力学					
	人 IL4Rα					
	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	K_D (M)	Start (RU)	End (RU)	解离%
嵌合 C2C1A1A1	3.29E+05	<1.00E-05	<3.04E-11	67.1	65.8	-1.94%
含嵌合 C2C1A1A1 的上清液	3.64E+05	4.04E-05	1.11E-10	40	40.4	1.00%
huC2C1A1A1-V1	1.29E+05	<1.00E-05	<7.73E-11	43.9	44	0.23%
huC2C1A1A1-V2	2.26E+05	<1.00E-05	<4.42E-11	50.4	50.3	-0.20%
huC2C1A1A1-V3	2.57E+05	<1.00E-05	<3.89E-11	48.6	48.3	-0.62%
huC2C1A1A1-V4	4.55E+05	<1.00E-05	<2.20E-11	49.5	49.6	0.20%
huC2C1A1A1-V5	2.65E+06	7.50E-05	2.83E-11	65.8	64.3	-2.28%
huC2C1A1A1-V6	3.83E+05	<1.00E-05	<2.61E-11	50.9	50.6	-0.59%
huC2C1A1A1-V7	2.63E+05	<1.00E-05	<3.80E-11	60.5	60.1	-0.66%
huC2C1A1A1-V8	2.78E+05	<1.00E-05	<3.60E-11	65.2	64.4	-1.23%
huC2C1A1A1-V9	1.97E+05	<1.00E-05	<5.07E-11	41.2	41.1	-0.24%
huC2C1A1A1-V10	3.29E+05	<1.00E-05	<3.04E-11	64.9	63.9	-1.54%
huC2C1A1A1-V11	3.30E+05	<1.00E-05	<3.03E-11	54.2	53.7	-0.92%
huC2C1A1A1-V12	3.02E+05	1.42E-05	4.70E-11	53.1	52.1	-1.88%
huC2C1A1A1-V13	1.193E+05	<1.00E-05	<8.38E-11	36.4	36.7	0.82%
huC2C1A1A1-V14	1.53E+05	<1.00E-05	<6.54E-11	50.1	50.5	0.80%
huC2C1A1A1-V15	2.30E+05	<1.00E-05	<4.35E-11	69	69.2	0.29%
huC2C1A1A1-V16	2.96E+05	<1.00E-05	<3.38E-11	47.3	47.1	-0.42%
参照品	3.33E+05	6.25E-05	1.88E-10	71.9	70	-2.64%

解离%=(End (RU)- Start (RU))/ Start (RU)

结果表明，人源化抗体与嵌合抗体具有相似的人 IL4Rα 结合亲和力，并且与参照品相比，所有的人源化 huC2C1A1A1 抗体均显示出更高的人 IL4Rα 结合亲和力。

按照前述实施例中的方案，通过 Biacore、捕获 ELISA、间接 ELISA、基于细胞的结合 FACS、竞争 ELISA、基于细胞的配体阻断 FACS 和基于细胞的功能测定，对人源化抗体 huC2C1A1A1-V14 和 huC2C1A1A1-V15 进行了进一步检测。

还检测了人源化抗体 huC2C1A1A1-V15 的热稳定性。简而言之，使用 GloMelt™ Thermal Shift Protein Stability Kit（Biotium，产品目录 33022-T，批号 181214），通过蛋白质热位移测定法测定 Tm（熔解温度）。简而言之，将 GloMelt™ 染料解冻至室温。将含有染料的小瓶涡旋并离心。然后，将 5 μL 200×染料添加至 95 μL PBS 中制备 10×染料。反应体系中加入 2 μL 10×染料和 10 μg 人源化抗体，并添加 PBS 至总反应体积为 20 μL。将含有染料和抗体的离心管短暂离心，并置于实时 PCR 热循环仪（Roche，LightCycler 480 II）中，该热循环仪中 Melt Curve 程序使用表 4 中的参数进行设置。结果如表 5-1、5-2 和 5-3 所示，数据显示，与参照品相比，人源化 C2C1A1A1 抗体显示出相当的（如果不是更好的话）人 IL4Rα 结合亲和力/活性和对 IL4Rα-IL4/IL13 的阻断能力。

表 4. Melt Curve 程序的参数

Profile 步骤	温度	升温速率	持续时间
Initial hold	25°C	NA	30 s
Melt curve	25-99°C	0.1°C/s	NA

表 5-1. 人源化单克隆抗体的结合活性和功能活性

mAb ID#	结合测定				
	人 IL4Rα-his			食蟹猴 IL4Rα-his	
	捕获 ELISA (EC_{50}, nM)	Biacore (K_D, M)	基于细胞的结合 FACS (EC_{50}, nM)	Biacore (K_D, M)	间接 ELISA (EC_{50}, nM)
嵌合 C2C1A1A1	0.05	3.88E-10	0.33	弱结合	0.60
huC2C1A1A1-V15	0.05	4.47E-10	0.31	弱结合	0.52
huC2C1A1A1-V14	0.06	6.42E-10	0.39	弱结合	0.68
参照品	0.05	7.46E-10	0.40	未结合	0.67

表 5-2. 人源化单克隆抗体的结合活性和功能活性

mAb ID#	结合测定		竞争 ELISA		基于细胞的配体阻断 FACS (IC_{50}, nM)
	狨猴 IL4Rα-his		IL4-IL4Rα 阻断 ELISA (IC_{50}, nM)	参照品阻断 ELISA (IC_{50}, nM)	
	Biacore (K_D, M)	间接 ELISA (EC_{50}, nM)			
嵌合 C2C1A1A1	弱结合	0.62	2.46	0.17	0.48
huC2C1A1A1-V15	弱结合	0.41	2.03	0.16	0.50
huC2C1A1A1-V14	弱结合	0.55	2.17	0.17	0.58
参照品	未结合	1.72	1.74	0.19	0.42

表 5-3. 人源化单克隆抗体的结合活性和功能活性

mAb ID#	基于细胞的功能测定 (IC_{50}, nM)		Tm（熔解温度）℃	
	对 IL4 诱导的 STAT6 磷酸化的抑制	对 IL13 诱导的 STAT6 磷酸化的抑制	Tm1	Tm2
嵌合 C2C1A1A1	0.26	0.39	*	*
huC2C1A1A1-V15	0.61	0.60	NA	72.0
huC2C1A1A1-V14	0.64	0.73	65.5	74.0
参照品	0.70	0.84	*	*

“*”表示未检测。

实施例 8 药物组合物的制备和筛选

检测方法：

（1）分子排阻色谱法（SEC-UPLC）：用于测定样品中抗体的纯度，采用 Thermo Vanquish F 高效液相色谱，Waters ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Column（200Å，1.7μm，4.6 mm × 300 mm）色谱柱，Waters ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Guard Column（200Å，1.7μm，4.6 mm × 30 mm）为预柱，以 50 mmol/L 磷酸盐缓冲液+200 mmol/L 氯化钠（pH 7.0）为流动相进行洗脱，检测波长为 280nm。按面积归一化法计算高分子杂质和免疫球蛋白单体的百分含量。

（2）差示扫描荧光法（DSF）：采用蛋白质稳定性分析仪（NanoTemper，Prometheus NT.48）分析样品的解折叠温度（Tm），毛细管取 10 μl 样品放入样品室，程序如下：扫描开始温度为 25℃，扫描结束温度为 95℃，升温速率为 0.3℃/分钟。

（3）采用 HVROC-S 粘度计（Rheosense，μVISC）分析样品的粘度，选择 Auto 模式，记录检测结果。

（4）全柱成像毛细管等电聚焦（iCIEF）：用于测定样品的电荷变异体，采用成像毛细管等电聚焦电泳仪（ProteinSimple iCE3）、快速全自动蛋白质表征分析系统（Protein Simple，Maurice），涂层石英毛细管（Protein Simple），紫外检测器，在紫外检测波长 280nm 下进行检测。设置进样时间 60 秒、1500 伏预聚焦 1 分钟、300 伏聚焦 10 分钟。按峰面积归一化法计算个电荷变异体的峰面积百分比。

缓冲剂的配制：

（1）组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂包含组氨酸和盐酸组氨酸，在一个具体的实施例中，组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂包含组氨酸和盐酸组氨酸一水合物，例如，20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂（pH 5.8）由约 1.17 mg/mL 组氨酸和约 2.62 mg/mL 盐酸组氨酸一水合物组成；

（2）磷酸钠缓冲剂包含磷酸氢二钠和磷酸二氢钠，在一个具体的实施例中，磷酸钠缓冲剂包含磷酸二氢钠一水合物和磷酸氢二钠十二水合物，例如，20 mM 磷酸钠缓冲剂（pH 6.0）是由约 2.539 mg/mL 磷酸二氢钠一水合物和约 0.573 mg/mL 磷酸氢二钠十二水合物配制而成；

（3）醋酸钠-醋酸缓冲剂包含醋酸钠和醋酸，在一个具体的实施例中，醋酸钠-醋酸缓冲剂包含醋酸钠三水合物和醋酸，例如，20 mM 醋酸钠-醋酸缓冲剂（pH 6.0）是由约 2.605 mg/mL 醋酸钠三水合物和约 0.141 mg/mL 的醋酸配而成。

通过超滤的方式，将抗 IL4Rα 抗体（huC2C1A1A1-V15）分别置换到表 6 的缓冲剂中，置换完成后进行浓缩，然后按照表 6 添加表面活性剂和稳定剂。混合均匀后，经 0.22 μm 滤膜过滤除菌，并分装至西林瓶中，加塞并压盖。药物组合物 F1-F4 的 SEC-UPLC 检测结果见表 7，其中 F4 在 40℃储存 1 月后高分子杂质的增长（由 1.36%增加至 5.66%）高于 F1-F3。

表 6. 药物组合物的成分

编号	抗 IL4Rα 抗体	缓冲剂	表面活性剂	稳定剂
F1	175 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F2	175 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F3	175 mg/mL	20 mM 磷酸钠 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F4	175 mg/mL	20 mM 醋酸钠-醋酸 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖

表 7. 药物组合物的 SEC-UPLC 检测结果

样品	取样点	SEC-UPLC（%）	
		高分子杂质	主峰
F1	0 天	0.77	99.02
	40℃ 1 周	1.29	97.37
	40℃ 2 周	1.57	96.26
	40℃ 1 月	2.46	93.68
F2	0 天	0.95	98.84
	40℃ 1 周	1.5	98.27

	40℃ 2 周	1.9	97.44
	40℃ 1 月	2.42	96.83
F3	0 天	1.35	98.44
	40℃ 1 周	2.16	96.93
	40℃ 2 周	2.44	96.54
	40℃ 1 月	3.37	95.46
F4	0 天	1.36	98.44
	40℃ 1 周	2.43	97.34
	40℃ 2 周	2.10	96.35
	40℃ 1 月	5.66	93.45

示例性地，选择 20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸作为缓冲剂。通过超滤的方式，将抗 IL4Rα 抗体（huC2C1A1A1-V15）置换到表 8 的缓冲剂中，置换完成后进行浓缩，然后按照表 8 添加表面活性剂和稳定剂。混合均匀后，经 0.22 μm 滤膜过滤除菌，并分装至西林瓶中，加塞并压盖。药物组合物 F5-F7 的 Tm 和 SEC-UPLC 检测结果见表 9，其中，F6 在 40℃储存 1 月后高分子杂质的增长最少。

表 8. 药物组合物的成分

编号	抗 IL4Rα 抗体	缓冲剂	表面活性剂	稳定剂		
F5	150 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖	50 mM 盐酸精氨酸	/
F6	150 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	/	250 mM 脯氨酸	20 mM 氯化钠
F7	150 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖	250 mM 脯氨酸	20 mM 氯化钠

“/”表示无。

表 9. 药物组合物的 Tm 和 SEC-UPLC 检测结果

样品	取样点	Tm（℃）		SEC-UPLC（%）	
		Tm Onset	Tm1	高分子杂质	主峰
F5	0 天	60.0	64.4	0.79	98.28
	40℃ 1 周	*	*	1.12	98.04
	40℃ 2 周	*	*	1.34	97.68
	40℃ 1 月	*	*	1.59	97.27
	2~8℃ 1 月	*	*	0.83	98.3
F6	0 天	60.0	64.3	0.81	98.35
	40℃ 1 周	*	*	1.25	97.82
	40℃ 2 周	*	*	1.46	97.52
	40℃ 1 月	*	*	1.42	97.44
	2~8℃ 1 月	*	*	0.86	98.32
F7	0 天	60.6	65.2	0.76	98.52

	40℃ 1 周	*	*	1.19	97.88
	40℃ 2 周	*	*	1.42	97.58
	40℃ 1 月	*	*	1.74	97.2
	2~8℃ 1 月	*	*	0.86	98.35

“*”表示未检测。

示例性地，选择 20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸作为缓冲剂。通过超滤的方式，将抗 IL4Rα 抗体（huC2C1A1A1-V15）置换到表 10 的缓冲剂中，置换完成后进行浓缩，然后按照表 10 添加表面活性剂和稳定剂。混合均匀后，经 0.22 μm 滤膜过滤除菌，并分装至西林瓶中，加塞并压盖。药物组合物 F8 和 F9 的 Tm、粘度、SEC-UPLC 和 iCIEF 检测结果见表 11，其中，F8 的粘度低于 F9。

表 10. 药物组合物的成分

编号	抗 IL4Rα 抗体	缓冲剂	表面活性剂	稳定剂	
F8	150 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	250 mM 脯氨酸	20 mM 氯化钠
F9	150 mg/mL	20 mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	350 mM 脯氨酸	/

“/”表示无。

表 11. 药物组合物的 Tm、粘度、SEC-UPLC 和 iCIEF 检测结果

样品	取样点	Tm（℃）		粘度 (mPa.s)	SEC-UPLC（%）		iCIEF（%）		
		Tm Onset	Tm1		高分子杂质	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F8	0 天	59.4	63.8	12.46	0.89	98.76	16.0	74.6	9.4
	40℃ 1 周	*	*	*	1.29	98.27	19.3	70.0	10.7
	40℃ 1 月	*	*	*	1.67	97.17	31.6	59.9	8.6
	2~8℃ 1 周	*	*	*	0.95	98.73	/	/	/
	2~8℃ 1 月	*	*	*	0.98	98.67	18.8	71.0	10.2
	2~8℃ 3 月	*	*	*	0.91	98.7	19.9	71.3	8.8
	2~8℃ 6 月	*	*	*	1.07	98.58	20.7	69.1	10.2
F9	0 天	60.4	64.7	15.98	0.77	98.99	15.7	74.9	9.4
	40℃ 1 周	*	*	*	1.24	98.4	19.1	70.8	10.1
	40℃ 1 月	*	*	*	1.47	97.78	33.4	59.0	7.6
	2~8℃ 1 周	*	*	*	1.00	98.66	/	/	/
	2~8℃ 1 月	*	*	*	0.96	98.72	20.4	70.6	8.9
	2~8℃ 3 月	*	*	*	0.92	98.7	19.5	69.7	10.8
	2~8℃ 6 月	*	*	*	1.08	98.44	20.1	70.7	9.2

“*”表示未检测。

尽管本公开已结合一个或多个实施方案进行了描述，应当理解的是，本公开不仅涵盖这些实施方案，还意在涵盖包括在所附权利要求的精神和范围内的所有可替代、修饰和等同物。本文引用的所有文献均通过引用的方式全部并入本文。

本公开的序列信息总结于下表 12 中。

表 12. 序列信息

描述 序列/SEQ ID NO.
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR1 TYGMS (SEQ ID NO: 1)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR2 TINSNGGSTSYPDSVKG (SEQ ID NO: 2)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR3 FFRFRNAMDY (SEQ ID NO: 3)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR1 RTSENIYSYLA (SEQ ID NO: 4)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR2 NAKTLAE (SEQ ID NO: 5)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR3 QHYYGPPTWT (SEQ ID NO: 6)
小鼠和嵌合 C2C1A1A1 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYGMSWVRQTPDKRLELVATINSNGGSTSYPDS VKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMFYCARFFRFRNAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 7) 小鼠 C2C1A1A1 的 VH GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTACTTATGGCATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCC AGACAAGAGGCTGGAGTTGGTCGCAACCATTAATAGTAATGGTGGTAGTACCAGTTATCCA GACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGC AAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTTTTACTGTGCAAGATTTTTCCGCTTT AGGAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 17) 嵌合 C2C1A1A1 的 VH GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTGAAGCTG TCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCACATACGGCATGTCCTGGGTGAGACAGACCCC TGATAAGAGACTGGAGCTGGTGGCCACCATCAACAGCAACGGCGGCAGCACCAGCTACCC CGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGTCCAGCCTGAAGAGCGAGGATACAGCCATGTTCTACTGTGCCAGGTTCTTTAGG TTCAGAAATGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 18)
huC2C1A1A1-V1 至 huC2C1A1A1-V4 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$TINSNGGSTSYPD SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=W, X$_2$=S EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVWVSTINSNGGSTSYPDS VKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS
huC2C1A1A1-V5 至 huC2C1A1A1-V8 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQSPDKRLEWVSTINSNGGSTSYPDS VKGRFTISRDNAKNTLYLQMRSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 9)
huC2C1A1A1-V9 至 huC2C1A1A1-V12 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$TINSNGGSTSYPD SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=L, X$_2$=A EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVLVATINSNGGSTSYPDS VKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS
huC2C1A1A1-V13 至 huC2C1A1A1-V16 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$TINSNGGSTSYPD SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=W, X$_2$=A EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVWVATINSNGGSTSYPDS

VKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGACTG AGCTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTTAGCACCTACGGCATGAGCTGGGTGAGACAAGCCC CCGGCAAAGGACTGGTGTGGGTGGCTACCATCAACAGCAACGGCGGCTCCACAAGCTACC CCGACAGCGTGAAGGGAAGATTCACCATCTCTAGAGACAACGCCAAGAACACACTGTATC TGCAGATGAACTCTCTGAGAGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCGCTAGATTCTTTAG ATTTAGAAACGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACACTGGTGACAGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 19)
小鼠和嵌合 C2C1A1A1 的 VL DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKSPQFLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTQFSLNINSLQSEDFGSYYCQHYYGPPTWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 10) 小鼠 C2C1A1A1 的 VL GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCA TCACATGTCGAACAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGG AAAATCTCCTCAGTTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCAAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAATATCAACAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATTATTATGGTCCTCCCACGTGGACGTTCGGTGGAGGC ACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 20) 嵌合 C2C1A1A1 的 VL GACATCCAGATGACACAGAGCCCCGCCAGCCTGTCCGCCTCCGTTGGAGAGACCGTGACCA TCACCTGTAGGACCTCCGAGAATATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAACAGAAGCAGGG CAAGTCCCCTCAGTTTCTGGTGTACAACGCCAAGACCCTGGCCGAGGGCGTGCCCTCTAGG TTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCCAGTTCAGCCTGAATATCAACAGCCTGCAGAGCGAGG ACTTTGGCAGCTACTACTGTCAGCACTACTACGGCCCTCCCACCTGGACATTTGGCGGCGG CACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 21)
huC2C1A1A1-V1、huC2C1A1A1-V5、huC2C1A1A1-V9 和 huC2C1A1A1-V13 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=L, X$_2$=I DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK
huC2C1A1A1-V2、huC2C1A1A1-V6、huC2C1A1A1-V10 和 huC2C1A1A1-V14 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGQRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKPPRFLIYNAKTLAEGVPSRFSGS GSGTEFTLTITSLQAEDFGVYYCQHYYGPPTWTFGPGTKLEIK (SEQ ID NO: 12)
huC2C1A1A1-V3、huC2C1A1A1-V7、huC2C1A1A1-V11 和 huC2C1A1A1-V15 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=F, X$_2$=V DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKFLVYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCTCTGAGCGCTTCCGTGGGAGATAGAGTGACCA TCACATGCAGAACCTCCGAGAACATCTACAGCTATCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCCCAAGTTCCTGGTGTACAACGCCAAGACACTGGCTGAGGGCGTGCCTAGCAG ATTCAGCGGCTCCGGCAGCGGCACAGACTTTACACTGACAATCAGCTCTCTGCAACCCGAG GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTATGGCCCCCCTACATGGACCTTTGGCCAAG GCACCAAGGTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 22)
huC2C1A1A1-V4、huC2C1A1A1-V8、huC2C1A1A1-V12 和 huC2C1A1A1-V16 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=F, X$_2$=I DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKFLIYNAKTLAEGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK
嵌合和人源化抗体的重链恒定区 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 13) GCCAGCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTTCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGAGCACCTCTGAGT CCACCGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTG

GAATTCCGGCGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGC CTGTACAGCCTGAGCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCTCCCTGGGCACCAAGACCTACA CATGTAATGTGGATCACAAGCCCAGCAACACAAAGGTGGATAAGAGAGTGGAGTCCAAGT ACGGCCCTCCTTGCCCTCCCTGTCCTGCCCCAGAGTTCCTGGGCGGCCCCTCTGTGTTCCTG TTCCCCCCTAAGCCCAAGGACACACTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAATTCCACATACAGGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGT GAGCAACAAGGGCCTGCCTTCCTCCATCGAGAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC TAGGGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGAGAATAACTACAAGACAACACCCCCCGTGCTGGATTCCGATGGCAGC TTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGTGTTCA GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGTCCCTGAG CCTGGGCAAGTGA (SEQ ID NO: 23)
嵌合和人源化抗体的轻链恒定区 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 14) CGTACGGTGGCGGCGCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO: 24)
人 IL4Rα-his MGWLCSGLLFPVSCLVLLQVASSGNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLY QLVFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPR APGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAA STLKSGISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHHHHHHHHHHH (SEQ ID NO: 15)
狨猴 IL4Rα-his MGWLCSGLLFPVSYLVLLQVAGSGSMKVLQEPTCVSDYISLSTCEWKMGGPTNCSAELRLVY QLVFLISETNMCVPENNGAAGCVCHLFMEDMVGADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKP KAPENLTVYTNVSETLLLTWSNPYPPDNYLYEKLTYAVNIWNENDPTDSRIYDVTYQEPTLRIA ASTLKSGVSYRARVRAWAQSYNSTWSEWSPSTKWYNAYKEPFEKHHHHHHHHHH (SEQ ID NO: 16)

。

权利要求书

1. 一种药物组合物，其包含：(a) 抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，(b) 缓冲剂，(c) 表面活性剂，以及 (d) 稳定剂。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区 CDR1、重链可变区 CDR2、重链可变区 CDR3、轻链可变区 CDR1、轻链可变区 CDR2 和轻链可变区 CDR3，所述重链可变区 CDR1、重链可变区 CDR2、重链可变区 CDR3、轻链可变区 CDR1、轻链可变区 CDR2 和轻链可变区 CDR3 分别包含与 SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5 和 6 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列。

3．根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区，所述重链可变区包含与SEQ ID NOs: 7、8或9所示的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列，其中，SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列为：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$TINSNGGSTSYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=W 和 X$_2$=S，X$_1$=L 和 X$_2$=A，或 X$_1$=W 和 X$_2$=A；和/或
所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NOs: 10、11 或 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中，SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列为：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中 SEQ ID NO: 11 中的 X$_1$=L 和 X$_2$=I，X$_1$=F 和 X$_2$=V，或 X$_1$=F 和 X$_2$=I。

4．根据权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合物，其中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区包含：（1）分别与 SEQ ID NOs: 7 和 10 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列；（2）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=W 和 X$_2$=S；（3）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=W 和 X$_2$=S；（4）分别与 SEQ ID NOs: 9 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列；（5）分别与 SEQ ID NOs: 9 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列；（6）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=L 和 X$_2$=A；（7）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=L 和 X$_2$=A；（8）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=W 和 X$_2$=A；或（9）分别与 SEQ ID NOs: 8 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 85%同一性的氨基酸序列，其中 SEQ ID NO: 8 中的 X$_1$=W 和 X$_2$=A；
其中 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列为：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$TINSNGGSTSYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS；
其中 SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列为：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中，SEQ ID NO: 11 中的 X$_1$=L 和 X$_2$=I，X$_1$=F 和 X$_2$=V，或 X$_1$=F 和 X$_2$=I。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物，其中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段还包含重链恒定区和轻链恒定区，所述重链恒定区包含 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列，所述轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的药物组合物，其中所述抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的浓度为 30 mg/mL 至 300 mg/mL，50 mg/mL 至 250 mg/mL，70 mg/mL 至 200 mg/mL，100 mg/mL 至 180 mg/mL，120 mg/mL 至 180 mg/mL，120 mg/mL 至 150 mg/mL，或 150 mg/mL 至 180 mg/mL。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的药物组合物，其中所述缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂；优选地，所述磷酸盐缓冲剂是磷酸钠缓冲剂，所述醋酸盐缓冲剂是醋酸钠-醋酸缓冲剂，和/或所述组氨酸盐缓冲剂是组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂；
可选地，其中所述缓冲剂的浓度为 1 mM 至 100 mM，2 mM 至 80 mM，4 mM 至 60 mM，8 mM 至 40 mM，10 mM 至 30 mM，10 mM 至 20 mM，或 20 mM 至 30 mM。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂包括聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20；
可选地，其中所述表面活性剂的浓度为 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL，0.05 mg/mL 至 1 mg/mL，0.1 mg/mL

至 0.8 mg/mL，0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL，或 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的药物组合物，其中所述稳定剂选自海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸或氯化钠中的一种或几种；

可选地，其中所述蔗糖的浓度为 10 mg/mL 至 100 mg/mL，20 mg/mL 至 80 mg/mL，30 mg/mL 至 60 mg/mL，40 mg/mL 至 50 mg/mL，或 50 mg/mL 至 60 mg/mL；所述精氨酸或其药学上可接受的盐的浓度为 10 mM 至 100 mM，20 mM 至 80 mM，30 mM 至 60 mM，40 mM 至 50 mM，或 50 mM 至 60 mM；所述脯氨酸的浓度为 60 mM 至 600 mM，80 mM 至 500 mM，100 mM 至 450 mM，120 mM 至 400 mM，150 mM 至 350 mM，200 mM 至 350 mM，或 250 mM 至 350 mM；和/或，所述氯化钠的浓度为 1 mM 至 80 mM，2 mM 至 60 mM，4 mM 至 50 mM，8 mM 至 40 mM，10 mM 至 30 mM，或 10 mM 至 20 mM。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 30 mg/mL 至 300 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，

(b) 1 mM 至 100 mM 的缓冲剂，

(c) 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL 的表面活性剂，以及

(d) 稳定剂，所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、脯氨酸和/或氯化钠，

并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3；

可选地，其中所述药物组合物包含：

(a) 30 mg/mL 至 300 mg/mL 的抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段，

(b) 1 mM 至 100 mM 的磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或组氨酸盐缓冲剂，

(c) 0.01 mg/mL 至 2 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，以及

(d) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的蔗糖、10 mM 至 100 mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、60 mM 至 600 mM 的脯氨酸、和/或 1 mM 至 80 mM 的氯化钠，

并且所述药物组合物的 pH 为 4 至 7，5 至 7，5 至 6.5，5.3 至 6.5，5.3 至 6.3，5.3 至 5.8，或 5.8 至 6.3。

12. 一种含有抗 IL4Rα 抗体或其抗原结合片段的冻干制剂，所述冻干制剂通过将权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得；或者所述冻干制剂经复溶后可形成权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物。

13. 一种治疗受试者中与过度的 IL4 和/或 IL13 信号传导相关的过敏性疾病的方法，所述方法包括向受试者施用权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物或权利要求 12 所述的冻干制剂；

优选地，所述过敏性疾病是特应性皮炎、过敏反应、过敏性鼻炎或过敏性哮喘。

14. 一种治疗受试者中与 STAT6 活化增加相关的肿瘤的方法，所述方法包括向受试者施用权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物或权利要求 12 所述的冻干制剂；

优选地，所述肿瘤是实体瘤；更优选地，所述肿瘤为黑色素瘤、肺癌、肾癌、前列腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和/或尿路上皮癌。

15. 一种减少受试者中 IL4 和/或 IL13 信号传导或降低受试者中 2 型免疫应答的方法，所述方法包括向受试者施用权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物或权利要求 12 所述的冻干制剂；

优选地，所述 IL4 和/或 IL13 信号传导表现为 B 细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞的活化和/或增殖，成纤维细胞的增殖，和平滑肌的增殖；优选地，所述平滑肌细胞的增殖为气道平滑肌细胞的增殖。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/114652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, C07K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, CNKI, PUBMED, ELSVIER, 万方, WANFANG, 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR SEARCH, Genbank, 中国专利生物序列检索系统, Chinese Patent Biological Sequence Retrieval System: 单抗, 肿瘤, 缓冲剂, 表面活性剂, 稳定剂, C2C1A1A1, IL-4Rα, IL-4R, monoclonal antibody, mAb, tumor, cancer, buffer, surfactant, stabilizer, 对SEQ ID NOs: 1-14的序列检索, Sequence Search for SEQ ID NOs: 1-14

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021170020 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 02 September 2021 (2021-09-02) claims 1-20	1-15
X	CN 108409860 A (SHANGHAI MABGEEK BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 17 August 2018 (2018-08-17) see claims 9 and 10, and description, paragraph [0045]	1, 6-13, 15
Y	CN 108409860 A (SHANGHAI MABGEEK BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 17 August 2018 (2018-08-17) see claims 9 and 10, and description, paragraph [0045]	5
X	CN 101600456 A (WYETH LLC.) 09 December 2009 (2009-12-09) see claims 15, 16, and 21, and description, p. 74, paragraph 4, p. 76, paragraph 1, and p. 77, the last paragraph	1, 6-15
Y	CN 101600456 A (WYETH LLC.) 09 December 2009 (2009-12-09) see claims 15, 16, and 21, and description, p. 74, paragraph 4, p. 76, paragraph 1, and p. 77, the last paragraph	5

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 November 2022	**30 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111961651 A (BEIJING JIADEHE CELL THERAPY TECHNOLOGY CO., LTD.) 20 November 2020 (2020-11-20) see claim 3, and sequence table, SEQ ID NO: 16	5
A	WO 2010053751 A1 (REGENERON PHARMA et al.) 14 May 2010 (2010-05-14) see abstract	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/114652

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

   [1] The actually submitted sequence table is an XML file in Standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/114652

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **13-15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 13-15 relate to a method for treating diseases or a method for reducing signal transduction or immune responses in a subject, both comprising the step of administering a drug to the subject, being both treatment methods for treating a human body, and belonging to the subject matter as defined in PCT Rule 39.1(iv) that does not warrant a search conducted by the international searching authority. A search was conducted on the basis that claims 13-15 are reasonably expected as pharmaceutical use claims, i.e., the subject matter thereof is reasonably expected as "a use of the pharmaceutical composition according to any one of claims 1-11 or the lyophilized preparation according to claim 12 in the preparation of a drug for treating allergic diseases associated with excess IL4 and/or IL13 signal transduction in a subject", "a use of the pharmaceutical composition according to any one of claims 1-11 or the lyophilized preparation according to claim 12 in the preparation of a drug for treating tumors associated with increased STAT6 activation in a subject", and "a use of the pharmaceutical composition according to any one of claims 1-11 or the lyophilized preparation according to claim 12 in the preparation of a preparation for reducing IL4 and/or IL13 signal transduction in a subject or reducing type 2 immune responses in a subject".

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/114652

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2021170020 A1	02 September 2021	BR 112022017174 A2	18 October 2022
		AU 2021228061 A1	13 October 2022
		TW 202140564 A	01 November 2021
CN 108409860 A	17 August 2018	None	
CN 101600456 A	09 December 2009	None	
CN 111961651 A	20 November 2020	None	
WO 2010053751 A1	14 May 2010	NI 201100064 A	02 November 2011
		US 2014271681 A1	18 September 2014
		HR P20130467 T1	30 June 2013
		CY 1114123 T1	27 July 2016
		PL 2356151 T3	30 August 2013
		SV 2011003880 A	15 August 2011
		HU E039212 T2	28 December 2018
		ES 2802241 T3	18 January 2021
		DK 2356151 T3	17 June 2013
		EP 3351560 A1	25 July 2018
		JP 2019055963 A	11 April 2019
		AU 2009311496 A1	14 May 2010
		RU 2011120194 A	10 December 2012
		PH 12014500462 A1	01 June 2015
		HK 1159136 A1	27 July 2012
		TW 201919700 A	01 June 2019
		IL 211726 D0	30 June 2011
		LT PA2018002 I1	12 February 2018
		LT 3064511 T	10 July 2018
		EP 3715372 A1	30 September 2020
		NL 300922 I2	15 January 2019
		PT 3064511 T	17 July 2018
		JP 2021087440 A	10 June 2021
		US 2013078675 A1	28 March 2013
		JP 2022160404 A	19 October 2022
		US 2018179288 A1	28 June 2018
		HU S1800014 I1	28 March 2018
		SI 2356151 T1	31 July 2013
		RS 52782 B	31 October 2013
		PL 3351560 T3	21 September 2020
		EP 2356151 A1	17 August 2011
		JP 2016041069 A	31 March 2016
		CO 6362024 A2	20 January 2012
		IN 2884CHENP2011 A	31 August 2012
		UA 102122 C2	10 June 2013
		JP 2012507294 A	29 March 2012
		RU 2014147773 A	20 June 2016
		NZ 591922 A	30 March 2012
		CR 20110148 A	27 April 2011
		PE 20100738 A1	03 November 2010
		PT 3351560 T	11 May 2020
		MA 32802 B1	01 November 2011
		CA 2737044 A1	14 May 2010
		AR 073978 A1	15 December 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/114652

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		RS	57522	B1	31 October 2018
		DK	3064511	T3	16 July 2018
		PL	3064511	T3	28 September 2018
		HN	2011001210	A	22 October 2013
		NZ	596093	A	30 November 2012

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/114652

A. 主题的分类

A61K 39/395(2006.01)i; C07K 16/24(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, C07K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,WPABS,WPABSC,ENTXT,ENTXTC,DWPI,VEN,CJFD,CNKI,PUBMED,ELSVIER,万方,百度学术搜索, Genbank,中国专利生物序列检索系统 单抗，肿瘤，缓冲剂，表面活性剂，稳定剂，C2C1A1A1,IL-4Rα, IL-4R, monoclonal antibody, mAb, tumor, cancer, buffer, surfactant, stabilizer,对SEQ ID NOs：1-14的序列检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021170020 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2021年9月2日 (2021-09-02) 权利要求1-20	1-15
X	CN 108409860 A (上海麦济生物技术有限公司) 2018年8月17日 (2018-08-17) 参见权利要求9，10，说明书第[0045]段	1，6-13，15
Y	CN 108409860 A (上海麦济生物技术有限公司) 2018年8月17日 (2018-08-17) 参见权利要求9，10，说明书第[0045]段	5
X	CN 101600456 A (惠氏公司) 2009年12月9日 (2009-12-09) 参见权利要求15，16，21，说明书第74页第4段、第76页第1段、第77页末段	1，6-15
Y	CN 101600456 A (惠氏公司) 2009年12月9日 (2009-12-09) 参见权利要求15，16，21，说明书第74页第4段、第76页第1段、第77页末段	5
Y	CN 111961651 A (北京佳德和细胞治疗技术有限公司) 2020年11月20日 (2020-11-20) 参见权利要求3、序列表中SEQ ID NO:16	5

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年11月14日	2022年11月30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 袁实 电话号码 62411598

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2010053751 A1 (REGENERON PHARMA等) 2010年5月14日 (2010-05-14) 参见摘要	1-15

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/114652

第I栏　核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的：

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的：
- ☑ 附件C/ST.25文本文件形式
- ☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三.1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST.25文本文件形式与国际申请同时提交的：

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的：
- ☐ 附件C/ST.25文本文件形式（细则13之三.1(a)）
- ☐ 纸件或图形文件形式（细则13之三.1(b)和行政规程第713段）

2. ☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。

3. 补充意见：

[1] 实际提交的序列表是ST.26标准的XML文件。

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/114652

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 13-15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求13-15为一种治疗疾病的方法或减少受试者中信号传导或免疫应答的方法，均包括向受试者使用药物的步骤，这些都是处理人体的治疗方法，属于细则39.1（iv）定义的不要求国际检索单位检索的主题。检索是基于将权利要求13-15合理预期为制药用途权利要求的主题进行的，即将其主题分别预期为“权利要求1-11中任一项所述的药物组合物或权利要求12所述的冻干制剂在制备治疗受试者中与过度的IL4和/或IL13信号传导相关的过敏性疾病的药物中的用途”、“权利要求1-11中任一项所述的药物组合物或权利要求12所述的冻干制剂在制备治疗受试者中与STAT6活化增加相关的肿瘤的药物中的用途”以及“权利要求1-11中任一项所述的药物组合物或权利要求12所述的冻干制剂在制备减少受试者中IL4和/或IL13信号传导或降低受试者中2型免疫应答的制剂中的用途”。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/114652

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2021170020	A1	2021年9月2日	BR	112022017174	A2	2022年10月18日
				AU	2021228061	A1	2022年10月13日
				TW	202140564	A	2021年11月1日
CN	108409860	A	2018年8月17日		无		
CN	101600456	A	2009年12月9日		无		
CN	111961651	A	2020年11月20日		无		
WO	2010053751	A1	2010年5月14日	NI	201100064	A	2011年11月2日
				US	2014271681	A1	2014年9月18日
				HR	P20130467	T1	2013年6月30日
				CY	1114123	T1	2016年7月27日
				PL	2356151	T3	2013年8月30日
				SV	2011003880	A	2011年8月15日
				HU	E039212	T2	2018年12月28日
				ES	2802241	T3	2021年1月18日
				DK	2356151	T3	2013年6月17日
				EP	3351560	A1	2018年7月25日
				JP	2019055963	A	2019年4月11日
				AU	2009311496	A1	2010年5月14日
				RU	2011120194	A	2012年12月10日
				PH	12014500462	A1	2015年6月1日
				HK	1159136	A1	2012年7月27日
				TW	201919700	A	2019年6月1日
				IL	211726	D0	2011年6月30日
				LT	PA2018002	I1	2018年2月12日
				LT	3064511	T	2018年7月10日
				EP	3715372	A1	2020年9月30日
				NL	300922	I2	2019年1月15日
				PT	3064511	T	2018年7月17日
				JP	2021087440	A	2021年6月10日
				US	2013078675	A1	2013年3月28日
				JP	2022160404	A	2022年10月19日
				US	2018179288	A1	2018年6月28日
				HU	S1800014	I1	2018年3月28日
				SI	2356151	T1	2013年7月31日
				RS	52782	B	2013年10月31日
				PL	3351560	T3	2020年9月21日
				EP	2356151	A1	2011年8月17日
				JP	2016041069	A	2016年3月31日
				C0	6362024	A2	2012年1月20日
				IN	2884CHENP2011	A	2012年8月31日
				UA	102122	C2	2013年6月10日
				JP	2012507294	A	2012年3月29日
				RU	2014147773	A	2016年6月20日
				NZ	591922	A	2012年3月30日
				CR	20110148	A	2011年4月27日
				PE	20100738	A1	2010年11月3日
				PT	3351560	T	2020年5月11日
				MA	32802	B1	2011年11月1日
				CA	2737044	A1	2010年5月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/114652

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		AR	073978	A1	2010年12月15日
		RS	57522	B1	2018年10月31日
		DK	3064511	T3	2018年7月16日
		PL	3064511	T3	2018年9月28日
		HN	2011001210	A	2013年10月22日
		NZ	596093	A	2012年11月30日