



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110662761 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 21

(21) 申请号 201880024585.7

(22) 申请日 2018.04.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110662761 A

(43) 申请公布日 2020.01.07

(30) 优先权数据
62/484,260 2017.04.11 US
62/524,927 2017.06.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/027166 2018.04.11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/191414 EN 2018.10.18

(73) 专利权人 基尼克萨制药有限公司
地址 百慕大哈密尔顿

(72) 发明人 M.C.曼宁 Z.沙鲁克 D.尼科尔斯
P.M.莱维斯奎 R.E.霍尔科姆

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 张文辉

(51) Int.Cl.
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103037899 A,2013.04.10
CN 105555803 A,2016.05.04
Tang Yu等.Impact of IgG subclass on
molecular properties of monoclonal
antibodies.《mAbs》.2021,第13卷(第1期),第1-
13页.

审查员 王芳
权利要求书4页 说明书45页 附图9页

(54) 发明名称
稳定的抗OSMR抗体制剂

(57) 摘要
本发明尤其提供了稳定制剂等,所述稳定制剂包含抗制瘤素M受体 (OSMR) 抗体并且具有范围为大约6.0-7.6的pH,其中小于大约5%的抗OSMR抗体作为高分子量 (HMW) 种类存在于制剂中。

1. 一种稳定制剂,其包含抗制瘤素M受体抗体并且具有范围为6.0 - 7.6的pH,其中所述制剂包含:i. 10 mM至150 mM精氨酸,和ii. 10 mM至20 mM组氨酸,

其中所述抗制瘤素M受体抗体以50 mg/mL至250 mg/mL的浓度存在,并且由以下组成:由SEQ ID NO: 2的氨基酸序列定义的轻链;和由SEQ ID NO: 1的氨基酸序列定义的重链;并且其中

小于5%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

2. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于5%。

3. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于4%。

4. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于3%。

5. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于2%。

6. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于1%。

7. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于0.5%。

8. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存4周后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加0.3%至0.7%。

9. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存3个月后,所述制剂中的高分子量种类的相对量增加0.3%至5%。

10. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中至少90%的所述抗制瘤素M受体抗体作为单体存在于所述稳定制剂中。

11. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于2周后,单体的相对量降低小于10%。

12. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存多于4周后,单体的相对量降低小于10%。

13. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中在25℃下贮存3个月后,单体的相对量降低小于10%。

14. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂的pH为6.0、6.2、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.2、7.4或7.6。

15. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述抗制瘤素M受体抗体以75 mg/mL、100 mg/mL、105 mg/mL、115 mg/mL、120 mg/mL、125 mg/mL、130 mg/mL、135 mg/mL、140 mg/mL、145 mg/mL、150 mg/mL、155 mg/mL、160 mg/mL、165 mg/mL、170 mg/mL、175 mg/mL、180 mg/mL、185 mg/mL、190 mg/mL、195 mg/mL、200 mg/mL、205 mg/mL、210 mg/mL、215 mg/mL、220 mg/mL、225 mg/mL或250 mg/mL的浓度存在。

16. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸选自D-精氨酸和L-精氨酸或其组合。

17. 根据权利要求11所述的稳定制剂,其中所述精氨酸是L-精氨酸。
18. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述稳定制剂不包含谷氨酸。
19. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以20 mM至30 mM的浓度存在。
20. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以15 mM至35 mM的浓度存在。
21. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以10 mM至125 mM的浓度存在。
22. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以10 mM至100 mM的浓度存在。
23. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以10 mM至75 mM的浓度存在。
24. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以10 mM至50 mM的浓度存在。
25. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以25 mM至150 mM的浓度存在。
26. 根据权利要求24所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM或50 mM的浓度存在。
27. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述精氨酸以25 mM的浓度存在。
28. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述组氨酸为L-组氨酸。
29. 根据权利要求28所述的稳定制剂,其中所述L-组氨酸以20 mM的浓度存在。
30. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂还包含盐。
31. 根据权利要求30所述的稳定制剂,其中所述盐包含卤化物。
32. 根据权利要求31所述的稳定制剂,其中所述卤化物是碱金属卤化物。
33. 根据权利要求32所述的稳定制剂,其中所述盐为NaCl。
34. 根据权利要求33所述的稳定制剂,其中NaCl以25 mM至250 mM的浓度存在。
35. 根据权利要求34所述的稳定制剂,其中NaCl以125 mM的浓度存在。
36. 根据权利要求33所述的稳定制剂,其中NaCl/精氨酸的摩尔比为至少1:1。
37. 根据权利要求33所述的稳定制剂,其中NaCl/精氨酸的摩尔比为至少1.5:1。
38. 根据权利要求33所述的稳定制剂,其中NaCl/精氨酸的摩尔比为至少3:1。
39. 根据权利要求33所述的稳定制剂,其中NaCl/精氨酸的摩尔比为至少5:1。
40. 根据权利要求39所述的稳定制剂,其中NaCl/精氨酸的摩尔比为5:1。
41. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂是等渗的。
42. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂包含浓度为0.03%、0.05%、0.07%或0.1%的聚山梨醇酯80。
43. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述抗制瘤素M受体抗体以200 mg/mL的浓度存在。
44. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述抗制瘤素M受体抗体以180 mg/mL的浓度存在。
45. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂具有通过微流体流变仪测量的小于50 mPa*s的粘度。
46. 根据权利要求45所述的稳定制剂,其中所述制剂具有通过微流体流变仪测量的小于30 mPa*s的粘度。
47. 根据权利要求45所述的稳定制剂,其中所述制剂具有通过微流体流变仪测量的小于20 mPa*s的粘度。
48. 根据权利要求45所述的稳定制剂,其中所述制剂具有通过微流体流变仪测量的小于

于15 mPa*s的粘度。

49. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂具有在25℃下小于1000 s⁻¹的剪切速率。

50. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂是液体制剂。

51. 根据权利要求1所述的稳定制剂,其中所述制剂由冻干粉末重构。

52. 根据权利要求1-51中任一项所述的稳定制剂在制备用于治疗与制瘤素M受体相关的疾病、病症或状况的药物中的用途,其中所述与制瘤素M受体相关的疾病、病症或状况选自瘙痒、炎症、结节性痒疹、自身免疫性疾病、纤维化和炎性肠病。

53. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制用于静脉内施用。

54. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制用于皮下施用。

55. 根据权利要求52所述的用途,其中所述炎症是皮炎。

56. 根据权利要求52所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

57. 根据权利要求55所述的用途,其中所述皮炎是特应性皮炎。

58. 根据权利要求52所述的用途,其中所述纤维化是肺纤维化或皮肤纤维化。

59. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制为以小于5 mL的体积施用。

60. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制为以小于4 mL的体积施用。

61. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制为以小于3 mL的体积施用。

62. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂配制为以小于2 mL的体积施用。

63. 根据权利要求52所述的用途,其中如通过微流体流变仪测量的,所述制剂具有小于50 mPa*s的粘度。

64. 根据权利要求52所述的用途,其中如通过微流体流变仪测量的,所述制剂具有小于30 mPa*s的粘度。

65. 根据权利要求52所述的用途,其中如通过微流体流变仪测量的,所述制剂具有小于20 mPa*s的粘度。

66. 根据权利要求52所述的用途,其中如通过微流体流变仪测量的,所述制剂具有小于15 mPa*s的粘度。

67. 根据权利要求52所述的用途,其中所述制剂具有在25℃下小于1000 s⁻¹的剪切速率。

68. 根据权利要求52所述的用途,其中小于5%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

69. 根据权利要求52所述的用途,其中小于4%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

70. 根据权利要求52所述的用途,其中小于3%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

71. 根据权利要求52所述的用途,其中小于2%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

72. 根据权利要求52所述的用途,其中小于1%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子量种类存在于所述制剂中。

73. 根据权利要求52所述的用途,其中小于0.5%的所述抗制瘤素M受体抗体作为高分子

量种类存在于所述制剂中。

74. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于5%。

75. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于4%。

76. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于3%。

77. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于2%。

78. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于1%。

79. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存多于2周后, 所述制剂中的高分子量种类的相对量增加小于0.5%。

80. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存4周后, 所述制剂中的高分子量种类的量增加0.3%至0.7%。

81. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存4周后, 所述制剂中的高分子量种类的量增加0.3%至0.6%。

82. 根据权利要求52所述的用途, 其中在25℃下贮存4周后, 所述制剂中的高分子量种类的量增加0.3%至0.5%。

83. 一种抗制瘤素M受体抗体的稳定的可注射制剂, 其由以下组成:

180 mg/mL的制瘤素M受体单克隆抗体,

25 mM精氨酸盐酸盐,

20 mM组氨酸,

125 mM氯化钠,

以重量/体积计0.05%聚山梨醇酯80,

其中所述组合物的pH为6.6; 并且其中至少90%的蛋白质在-70℃下或在5℃下作为稳定的完整单体IgG存在至少1个月; 和

其中所述抗制瘤素M受体抗体由以下组成: 由SEQ ID NO: 2所示的氨基酸序列定义的轻链; 和由SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列定义的重链。

84. 根据权利要求83所述的制剂, 其中所述制剂在1、2或3次冻/融循环后在25℃下稳定至少三个月。

85. 根据权利要求83所述的制剂, 其中所述制剂在-70℃下贮存至少3个月导致所述制剂包含小于5%的聚集体和大于至少90%的完整抗体IgG单体。

86. 根据权利要求83所述的制剂, 其中所述制剂在5-8℃下贮存至少3个月导致所述制剂包含小于5%的聚集体和大于90%的完整抗体。

87. 根据权利要求83所述的制剂, 其中所述制剂在25℃下的贮存导致所述制剂包含小于5%的聚集体、大于90%的完整抗体高达至少1个月。

88. 根据权利要求83所述的制剂, 其中所述制剂在25℃下的贮存导致所述制剂包含小于5%的聚集体、大于90%的完整抗体高达至少3个月。

稳定的抗OSMR抗体制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本专利申请要求于2017年4月11日提交的美国临时申请序列号62/484,260、以及于2017年6月26日提交的美国临时申请序列号62/524,927的优先权,所述美国临时申请的公开内容以引用的方式在此并入。

[0003] 序列列表

[0004] 本说明书参考序列列表(于2018年4月11日作为命名为“KPL-002WO_SL”的.txt文件电子提交)。该.txt文件于2018年4月10日生成,且大小为18,000字节。序列列表的整体内容以引用的方式并入本文。

背景技术

[0005] 生物技术的发展使得生产用于药物应用的各种各样的单克隆抗体成为可能。由于抗体比传统的有机和无机药物更大且更复杂,因此此类蛋白质的制剂带来特殊问题。问题之一是抗体制剂的粘度值升高,尤其是在高蛋白质浓度下。另一个问题是维持抗体制剂中的稳定性,其为监管机构的重点关注。由于体积限制和剂量要求,对于皮下施用经常需要高蛋白质浓度的递送。皮下施用是有吸引力的递送途径,因为它对于患者的侵入性较小并且减少了关于其的不便和不适。由于其大分子性质和关于分子间相互作用的潜力,蛋白质在高浓度下趋于形成粘性溶液。因此,需要开发其粘度在促进抗体的制造、制备和施用的水平下的稳定抗体制剂以及高度浓缩的抗体制剂。

发明内容

[0006] 本发明尤其提供了用于递送抗制瘤素M受体(OSMR)抗体的稳定制剂。在一个方面,本发明提供了稳定制剂,其包含抗制瘤素M受体(OSMR)抗体并且具有范围为大约5.0-7.6的pH,其中小于大约5%的抗OSMR抗体作为高分子量(HMW)种类存在于制剂中。在一个实施例中,本发明的制剂是抗制瘤素M受体(OSMR)抗体的稳定的可注射制剂,其包含:75-250mg/mL OSMR单克隆抗体、10-150mM L-组氨酸、10-150mM L-精氨酸盐酸盐、25-150mM氯化钠、0.005%-0.5%(w/v)聚山梨醇酯80(PS80),在pH 6.6-6.8下;其中溶液是等渗的,其渗透压范围为250-350mOsm,并且其中至少90%的蛋白质作为稳定的完整单体IgG在约-70℃下或在约5℃下存在至少1个月。

[0007] 在一个实施例中,小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%的抗OSMR抗体作为HMW种类存在于制剂中。在一个实施例中,当在25℃下贮存多于2周后,该制剂中的HMW种类的量增加小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一个实施例中,在25℃下贮存4周后,该制剂中的HMW种类的量增加大约0.3%至0.7%、大约0.3%至0.6%、或大约0.3%至0.5%。在一个实施例中,至少90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的抗OSMR抗体作为单体存在于稳定制剂中。在一个实施例中,在-70℃下贮存约3个月后,单体的量降低小于10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%,同时大于90%、大于91%、大于92%、大于93%、大于94%、大于95%、大于96%、大于97%、大于98%或大于99%的药物产品作为完整的IgG单体存在。

在一个实施例中,在-70℃下贮存约3个月后,抗体显示出至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的抗原结合活性。在一个实施例中,在-70℃下贮存约3个月后,HMW种类(聚集体%)不增加多于1%、或多于1.5%、或多于1.6%、或多于1.7%、或多于1.8%、或多于1.9%、或多于2%、或多于3%、或多于4%、或多于5%。在一个实施例中,在2-5℃下贮存约3个月后,单体的量降低小于10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%,同时大于90%、大于91%、大于92%、大于93%、大于94%、大于95%、大于96%、大于97%、大于98%或大于99%的药物产品作为完整的IgG单体存在。在一个实施例中,在2-5℃下贮存约3个月后,抗体显示出至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的抗原结合活性。在一个实施例中,在2-5℃下贮存约3个月后,HMW种类(聚集体%)不增加多于1%、或多于1.5%、或多于1.6%、或多于1.7%、或多于1.8%、或多于1.9%、或多于2%、或多于3%、或多于4%、或多于5%。在一个实施例中,通过尺寸排阻色谱(SEC)、分析超离心(AUC)、场流分离(FFF)或光散射来确定HMW种类和/或单体。

[0008] 在一个实施例中,该制剂的pH范围为大约5.0至7.6、大约5.5至7.4、大约5.8至7.2、大约6.0至7.0、大约6.1至7.1、大约6.0至6.8、大约6.0至6.6、大约6.0至6.4、大约6.4至7.6、大约6.6至7.6、大约6.8至7.6、大约7.0至7.6、大约6.6至6.8、大约6.5至6.9、大约6.4至6.9、或大约7.2至7.6。在一个实施例中,该制剂的pH为大约6.2、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.2、7.4或7.6。

[0009] 在一个实施例中,抗OSMR抗体以至少大约50mg/mL的浓度存在。在一个实施例中,抗OSMR抗体以至少大约50mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、105mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、125mg/mL、130mg/mL、135mg/mL、140mg/mL、145mg/mL、150mg/mL、155mg/mL、160mg/mL、170mg/mL、175mg/mL、180mg/mL、185mg/mL、190mg/mL、195mg/mL、200mg/mL、205mg/mL、210mg/mL、225mg/mL或250mg/mL的浓度存在。

[0010] 在一个实施例中,抗OSMR抗体具有范围为6.5-8.5的pI。在一个实施例中,抗OSMR抗体具有范围为7.0-8.0的pI。在一个实施例中,抗OSMR包含一个或多个荷电种类,其中所述荷电种类的pI范围为6.5-8.5。在一个实施例中,通过等电聚焦(IEF)或离子交换色谱(IEX)来确定pI。

[0011] 在一个实施例中,该制剂包含一种或多种氨基酸。在一个实施例中,一种或多种氨基酸以5mM至35mM、10mM至35mM、15mM至30mM、1mM至250mM、10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、或20mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,一种或多种氨基酸选自精氨酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸及其组合。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含精氨酸。在一个实施例中,精氨酸选自D-精氨酸和L-精氨酸或其组合。在一个实施例中,一种或多种氨基酸不包括谷氨酸。在一个实施例中,氨基酸是L-精氨酸。在一个实施例中,精氨酸以20mM至30mM、15mM至35mM、10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或25mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,精氨酸以25mM的浓度存在。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含谷氨酸。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含精氨酸和谷氨酸。在一个实施例中,精氨酸/谷氨酸的摩尔比为至少10:1、5:1、4:1、3:1、2:1、或1:1。在一个实施例中,谷氨酸以10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或50mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含组氨酸。在一个实施例中,氨基酸是L-组氨酸。在一个实施例中,

组氨酸以10mM至20mM、15mM至25mM、10mM至30mM、5mM至25mM、5mM至50mM、5mM至75mM、5mM至100mM、5mM至125mM、或5mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,组氨酸以20mM的浓度存在。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含甘氨酸。在一个实施例中,甘氨酸以10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或150mM至200mM的浓度存在。

[0012] 在一个实施例中,该制剂还包含缓冲剂。在一个实施例中,缓冲剂选自柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、组氨酸及其组合。在一个实施例中,缓冲剂是磷酸盐。在一个实施例中,缓冲液以1mM至100mM、5mM至75mM、5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至30mM、5mM至25mM、或10mM至20mM的浓度存在。

[0013] 在一个实施例中,该制剂还包含盐。在一个实施例中,盐包含卤化物。在一个实施例中,卤化物是碱金属卤化物。在一个实施例中,盐是NaCl。在一个实施例中,NaCl以25mM至250mM、25mM至200mM、25mM至175mM、50mM至200mM、50mM至175mM、50mM至150mM、120mM至130mM、125mM至135mM或75mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,NaCl以125mM的浓度存在。在一个实施例中,NaCl/精氨酸的摩尔比为至少1:1、1.5:1、3:1或5:1。在一个实施例中,NaCl/精氨酸的摩尔比为大约5:1。在另一个实施例中,NaCl/组氨酸的摩尔比为大约6:1。

[0014] 在另一个方面,本发明提供了稳定制剂,其包含浓度为至少50mg/mL、至少100mg/mL或至少150mg/mL的抗制瘤素M受体(OSMR)抗体,并且在每种情况下,具有范围大约6.0-7.6的pH,其中抗OSMR抗体具有范围为大约6.5-8.5的pI。在一个实施例中,该制剂的pH范围为大约6.0至7.6、大约6.0至7.4、大约6.0至7.2、大约6.0至7.0、大约6.5至7.1、大约6.0至6.8、大约6.0至6.6、大约6.0至6.4、大约6.4至7.6、大约6.6至7.6、大约6.8至7.6、大约7.0至7.6、或大约7.2至7.6。在一个实施例中,抗OSMR抗体以至少150mg/mL的浓度存在,具有范围为大约6.6至6.8的pH和范围为大约7.2至8.0的pI。

[0015] 在一个实施例中,抗OSMR抗体以至少大约75mg/mL、100mg/mL、125mg/mL、150mg/mL、175mg/mL、200mg/mL、225mg/mL或250mg/mL的浓度存在。在一个实施例中,抗OSMR抗体以大约50mg/mL至250mg/mL、大约75mg/mL至250mg/mL、大约100mg/mL至250mg/mL、大约125mg/mL至250mg/mL、大约150mg/mL至250mg/mL、大约175mg/mL至250mg/mL、大约50mg/mL至225mg/mL、大约50mg/mL至200mg/mL、大约50mg/mL至175mg/mL、大约50mg/mL至150mg/mL、大约50mg/mL至125mg/mL、大约50mg/mL至100mg/mL、大约150mg/mL至230mg/mL、或大约150mg/mL至250mg/mL的浓度存在。

[0016] 在一个实施例中,抗OSMR抗体具有范围为6.5-8.5、7.2-8.0或7.0-8.0的pI。

[0017] 在一个实施例中,该制剂包含盐。在一个实施例中,盐包含卤化物。在一个实施例中,卤化物是碱金属卤化物。在一个实施例中,盐是NaCl。在一个实施例中,NaCl以25mM至250mM、25mM至200mM、25mM至175mM、50mM至200mM、50mM至175mM、50mM至150mM、120mM至130mM、125mM至135mM或75mM至150mM的浓度存在。

[0018] 在一个实施例中,该制剂包含一种或多种氨基酸。在一个实施例中,一种或多种氨基酸以5mM至35mM、10mM至35mM、15mM至30mM、1mM至250mM、10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、或20mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中,一种或多种氨基酸选自精氨酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸及其组合。在一个实施例中,一种或多种氨基酸包含精氨酸。在一个实施例中,一种或多种氨基酸不包括谷氨酸。在一个实施例中,精氨酸以10mM至250mM、10mM至

200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或25mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中，一种或多种氨基酸包含谷氨酸。在一个实施例中，一种或多种氨基酸包含精氨酸和谷氨酸。在一个实施例中，精氨酸/谷氨酸的摩尔比为至少10:1、5:1、4:1、3:1、2:1、或1:1。在一个实施例中，谷氨酸以10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或50mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中，NaCl/精氨酸的摩尔比为至少1:1、1.5:1、3:1或5:1。在一个实施例中，一种或多种氨基酸包含组氨酸。在一个实施例中，组氨酸以10mM至20mM、5mM至25mM、5mM至50mM、5mM至75mM、5mM至100mM、5mM至125mM、或5mM至150mM的浓度存在。在一个实施例中，一种或多种氨基酸包含甘氨酸。在一个实施例中，甘氨酸以10mM至250mM、10mM至200mM、10mM至150mM、10mM至125mM、10mM至100mM、10mM至75mM、10mM至50mM、或150mM至200mM的浓度存在。

[0019] 在一个实施例中，该制剂还包含缓冲剂。在一个实施例中，缓冲剂选自柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、组氨酸及其组合。在一个实施例中，缓冲剂是磷酸盐。在一个实施例中，缓冲液以1mM至100mM、5mM至75mM、5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至30mM、5mM至25mM、或10mM至20mM的浓度存在。在一个实施例中，抗OSMR抗体存在于稳定的可注射制剂中，所述可注射制剂包含：50-250mg/mL OSMR单克隆抗体、10-150mM L-组氨酸、10-150mM L-精氨酸盐酸盐、25-150mM氯化钠、0.005%-0.5% (w/v) 聚山梨醇酯80 (PS80)，在pH 6.6-6.8下。稳定的、可注射制剂包含等渗溶液。在一些实施例中，该制剂缓冲液包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80，pH 6.6-6.8。在一个实施例中，75-250mg/mL抗OSMR抗体存在于稳定的可注射制剂中，所述可注射制剂包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80，pH 6.6-6.8。在一个实施例中，可注射制剂包含范围为250至350mOsm的渗透压。在一个实施例中，该制剂的渗透压为270至300mOsm。包含抗OSMR抗体的稳定制剂具有范围为6.5-8.5的pI。在一个实施例中，包含抗OSMR抗体的稳定制剂具有范围为7.0至8.0的pI。在一个实施例中，包含抗OSMR抗体的稳定制剂具有范围为7.2至8.0的pI。在一个实施例中，包含抗OSMR抗体的稳定制剂包含一个或多个荷电种类，其中所述荷电种类的pI范围为6.5至8.5。

[0020] 在一个实施例中，该制剂具有通过微流体流变仪测量的小于50mPa*s的粘度。在一个实施例中，该制剂具有通过微流体流变仪测量的小于30mPa*s的粘度。在一个实施例中，该制剂具有通过微流体流变仪测量的小于20mPa*s的粘度。在一个实施例中，该制剂具有通过微流体流变仪测量的小于15mPa*s的粘度。在一个实施例中，该制剂具有大约1至30mPa*s、大约2至28mPa*s、大约4至30mPa*s、大约6至30mPa*s、大约8至30mPa*s、大约10至30mPa*s、大约12至30mPa*s、大约14至30mPa*s、大约16至30mPa*s、大约18至30mPa*s、大约20至30mPa*s、大约22至30mPa*s、大约24至30mPa*s、大约26至30mPa*s、或大约28至30mPa*s的粘度。在一个实施例中，该制剂具有在25℃下小于1000s⁻¹的剪切速率。

[0021] 在一个实施例中，该制剂是液体制剂。在一个实施例中，该制剂由冻干粉末重构。

[0022] 在一个实施例中，该制剂可以在约25℃下以0.1mL/秒的注射速率，用6.5或更小的磅力经由27G 1/2”针排出。在一个实施例中，该制剂是易于注射的。

[0023] 在一个实施例中，抗OSMR抗体包含由SEQ ID NO:8定义的轻链互补决定区1 (LCDR1)、由SEQ ID NO:9定义的轻链互补决定区2 (LCDR2)、以及由SEQ ID NO:10定义的轻

链互补决定区3 (LCDR3); 以及由SEQ ID NO:5定义的重链互补决定区1 (HCDR1)、由SEQ ID NO:6定义的重链互补决定区2 (HCDR2)、以及由SEQ ID NO:7定义的重链互补决定区3 (HCDR3)。在一个实施例中, 抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:4至少90%相同的氨基酸序列的轻链可变结构域、具有与SEQ ID NO:3至少90%相同的氨基酸序列的重链可变结构域。在一个实施例中, 轻链可变结构域具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列, 而重链可变结构域具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列。在一个实施例中, 抗OSMR抗体包含与源自IgG1抗体的CH3结构域融合的源自IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域。在一个实施例中, 抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:2至少90%相同的氨基酸序列的轻链、以及具有与SEQ ID NO:1至少90%相同的氨基酸序列的重链。在一个实施例中, 轻链具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列, 而重链具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列。

[0024] 在另一个方面, 本发明提供了包含浓度为至少50mg/mL的抗体和精氨酸, 其中所述精氨酸以大于所述制剂中的任何非精氨酸氨基酸的量存在。在一个实施例中, 该制剂不包含谷氨酸。在一个实施例中, 该制剂包含谷氨酸。在一个实施例中, 精氨酸/谷氨酸的摩尔比为至少10:1、5:1、4:1、3:1、2:1、或1:1。在一个实施例中, 氨基酸是L-精氨酸。

[0025] 在一个实施例中, 抗OSMR抗体 (其包含具有与SEQ ID NO:2至少90%相同的氨基酸序列的轻链、以及具有与SEQ ID NO:1至少90%相同的氨基酸序列的重链) 的制剂包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80, pH 6.6-6.8。在一个实施例中, 抗OSMR抗体 (其包含具有与SEQ ID NO:4至少90%相同的氨基酸序列的轻链可变结构域、以及具有与SEQ ID NO:3至少90%相同的氨基酸序列的重链可变结构域) 的制剂包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80, pH 6.6-6.8。在一个实施例中, 抗OSMR抗体 (其包含具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域、以及具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的重链可变结构域) 的制剂包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80, pH 6.6-6.8。在一个实施例中, 抗OSMR抗体 (其包含具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的轻链、以及具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链) 的制剂包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80, pH 6.6-6.8。

[0026] 在另一个方面, 本发明提供了治疗与OSMR相关的疾病、病症或状况的方法, 该方法包括向需要治疗的受试者施用上述任何稳定制剂。在一个实施例中, 该制剂是静脉内施用的。在一个实施例中, 该制剂是皮下施用的。在一个实施例中, 与OSMR相关的疾病、病症或状况选自瘙痒、特应性皮炎、炎症、疼痛、结节性痒疹、皮炎、哮喘、自身免疫性疾病、副肿瘤性自身免疫性疾病、软骨炎症、纤维化 (包括但不限于肺纤维化和皮肤纤维化)、纤维化疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、间质性肺炎、异常胶原沉积、全身性皮肤淀粉样变性、原发性皮肤淀粉样变性、白塞氏病、鼻息肉病、肝硬化、软骨退化、骨退化、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、少关节性幼年型类风湿性关节炎、多关节性幼年型类风湿性关节炎、全身发作性幼年型类风湿性关节炎、幼年型强直性脊柱炎、幼年型肠病性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型瑞特氏综合征、SEA综合征 (血清阴性、肌腱端病、关节病综合症)、幼年型皮炎、幼年型银屑病关节炎、幼年型硬皮病、幼年型系统性红斑狼疮、幼年型血管炎、少关节性类风湿性关节炎、多关节性类风湿性关节炎、全身发作性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、瑞特氏综合征、SEA综合征 (血清阴性、

肌腱端病、关节病综合症)、皮炎、银屑病关节炎、硬皮病、硬皮病相关的间质性肺病、血管炎、肌炎、多肌炎、皮肌炎、多发性动脉炎、韦格纳氏肉芽肿、动脉炎、风湿性多肌痛、肉瘤样病、硬皮病、硬化、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、干燥综合征、银屑病、斑块状银屑病、点滴状银屑病、反转型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、皮炎、动脉粥样硬化、狼疮、斯蒂尔氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、炎症肠病(IBD)、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、多发性硬化(MS)、哮喘、COPD、鼻-鼻窦炎、鼻-鼻窦炎伴息肉、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性支气管炎、支气管炎、格林-巴利病、I型糖尿病、甲状腺炎(例如格雷夫斯氏病)、艾迪生氏病、雷诺现象、自身免疫性肝炎、GVHD、移植排斥、肾损害、心血管疾病、感染、败血症、HIV感染、创伤、肾同种异体移植肾病、IgA肾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病、黄斑变性、胆道闭锁、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、再狭窄、辐射诱导纤维化、化学疗法诱导纤维化、烧伤、手术创伤和肾小球硬化。

[0027] 在另一个方面,本发明提供了用于治疗瘙痒的方法,其包括向需要治疗的受试者皮下施用制剂,该制剂包含浓度为至少50mg/mL的抗制瘤素M受体(OSMR)抗体。在一个实施例中,抗OSMR抗体以至少大约75mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、105mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、125mg/mL、130mg/mL、135mg/mL、140mg/mL、145mg/mL、150mg/mL、155mg/mL、160mg/mL、170mg/mL、175mg/mL、180mg/mL、185mg/mL、190mg/mL、200mg/mL、205mg/mL、210mg/mL、215mg/mL、220mg/mL、225mg/mL或250mg/mL的浓度存在。在一个实施例中,抗OSMR抗体以大约50mg/mL至250mg/mL、大约75mg/mL至250mg/mL、大约100mg/mL至250mg/mL、大约125mg/mL至250mg/mL、大约150mg/mL至250mg/mL、大约175mg/mL至250mg/mL、大约50mg/mL至225mg/mL、大约50mg/mL至200mg/mL、大约50mg/mL至175mg/mL、大约50mg/mL至150mg/mL、大约50mg/mL至125mg/mL、或大约50mg/mL至100mg/mL、或大约150mg/mL至250mg/mL的浓度存在。

[0028] 在一个实施例中,抗OSMR抗体包含由SEQ ID NO:8定义的轻链互补决定区1(LCDR1)、由SEQ ID NO:9定义的轻链互补决定区2(LCDR2)、以及由SEQ ID NO:10定义的轻链互补决定区3(LCDR3);以及由SEQ ID NO:5定义的重链互补决定区1(HCDR1)、由SEQ ID NO:6定义的重链互补决定区2(HCDR2)、以及由SEQ ID NO:7定义的重链互补决定区3(HCDR3)。在一个实施例中,抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:4至少90%相同的氨基酸序列的轻链可变结构域、以及具有与SEQ ID NO:3至少90%相同的氨基酸序列的重链可变结构域。在一个实施例中,轻链可变结构域具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列,而重链可变结构域具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列。在一个实施例中,抗OSMR抗体包含与源自IgG1抗体的CH3结构域融合的源自IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域。在一个实施例中,抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:2至少90%相同的氨基酸序列的轻链、以及具有与SEQ ID NO:1至少90%相同的氨基酸序列的重链。在一个实施例中,轻链具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列,而重链具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列。

[0029] 在一个实施例中,该制剂以小于5mL、4mL、3mL或2mL的体积施用。在一个实施例中,如通过微流体流变仪测量的,该制剂具有小于50mPa*s、小于30mPa*s、小于20mPa*s、或小于15mPa*s的粘度。在一个实施例中,如通过微流体流变仪测量的,该制剂具有大约1至30mPa*s、大约2至28mPa*s、大约4至30mPa*s、大约6至30mPa*s、大约8至30mPa*s、大约10至30mPa*s、大约12至30mPa*s、大约14至30mPa*s、大约16至30mPa*s、大约18至30mPa*s、大约20至

30mPa*s、大约22至30mPa*s、大约24至30mPa*s、大约26至30mPa*s、或大约28至30mPa*s的粘度。在一个实施例中,该制剂具有在25℃下小于1000s⁻¹的剪切速率。

[0030] 在一个实施例中,小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%的抗OSMR抗体作为HMW种类存在于制剂中。在一个实施例中,当在25℃下贮存2周或更久后,该制剂中的HMW种类的量增加小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一个实施例中,当在25℃下贮存4周或更久后,该制剂中的HMW种类的量增加小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一个实施例中,当在25℃下贮存3个月或更久后,该制剂中的HMW种类的量增加小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一个实施例中,在25℃下贮存4周后,该制剂中的HMW种类的量增加大约0.3%至0.7%、大约0.3%至0.6%、或大约0.3%至0.5%。在一个实施例中,该制剂在约25℃下贮存3个月是稳定的,并且制剂中的HMW种类的量增加大约0.3%至5%、大约0.3%至3%、或大约0.3%至2.5%。在一个实施例中,该制剂在约25℃下贮存3个月是稳定的,并且完整IgG单体的百分比高于总蛋白含量的90%。

[0031] 在一个实施例中,该制剂通过多个冻融循环是稳定的。在一个实施例中,该制剂在约25℃下贮存是稳定的,并且在多个冻融循环,且贮存至少3个月、或至少6个月、或至少12个月、或至少24个月,完整IgG的含量高于90%。在一个实施例中,该制剂在2-5℃下贮存至少3个月、或至少6个月、或至少1年、或至少2年、或至少3年、或至少4年、或至少5年、或至少10年是稳定的。在一个实施例中,该制剂在-70℃下贮存至少3个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、或至少10年是稳定的。

附图说明

[0032] 附图仅用于说明性目的,而不是用于限制。

[0033] 图1描绘了示例性图,其示出两种不同的抗OSMR抗体制剂中蛋白质浓度对粘度的作用。

[0034] 图2描绘了以209mg/mL和180mg/mL的制剂随着温度过去的粘度曲线。

[0035] 图3描绘了示例性色谱图,其显示了因在40℃下贮存而应激的样品中的HMW种类。

[0036] 图4描绘了示例性图,其显示了预测的相对于测量的单体含量。执行偏最小二乘回归,以建模在40℃下两周后的样品中的单体含量。

[0037] 图5描绘了示例性图,其显示了主峰百分比中预测的相对于测量的毛细管等电聚焦(cIEF)差异。执行偏最小二乘回归,以建模在40℃下两周后的样品中,来自第1轮的主峰百分比数据中的cIEF差异。

[0038] 图6描绘了示例性图,其显示了主峰百分比中预测的相对于测量的cIEF差异。执行偏最小二乘回归,以建模在25℃下四周后的样品中,来自第1轮的主峰百分比数据中的cIEF差异。

[0039] 图7描绘了在t₂(样品在40℃下贮存两周)和t₄(样品在25℃下贮存四周)时,关于各种第1轮制剂变量的示例性相关系数。

[0040] 图8描绘了当在-70℃和5℃下贮存经过三个月的时期时,示例性制剂样品的特征。

[0041] 图9描绘了当在25±2℃(加速条件)和40±2℃(应激)条件下贮存经过三个月的时期时,示例性制剂样品的特征。

[0042] 定义

[0043] 为了使本发明更容易理解,下文首先定义了某些术语。说明书自始至终阐述了关于下述术语和其它术语的另外定义。本文提及的描述本发明背景并且提供有关其实践的另外细节的出版物及其它参考材料以引用的方式在此并入。

[0044] 氨基酸:如本文使用的,术语“氨基酸”在最广泛的含义上指可以掺入多肽链内的任何化合物和/或物质。在一些实施例中,氨基酸具有一般结构 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$ 。在一些实施例中,氨基酸是天然存在的氨基酸。在一些实施例中,氨基酸是合成氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是d-氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是L-氨基酸。“标准氨基酸”指天然存在的肽中通常发现的二十种标准L-氨基酸中的任一种。“非标准氨基酸”指除标准氨基酸外的任何氨基酸,无论它是合成制备的还是从天然来源获得的。如本文使用的,“合成氨基酸”涵盖化学修饰的氨基酸,包括但不限于盐、氨基酸衍生物(例如酰胺)和/或取代。氨基酸,包括肽中的羧基和/或氨基末端氨基酸,可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化、保护基团和/或由其它化学基团的取代进行修饰,所述修饰可以改变肽的循环半衰期,而不会不利影响其活性。氨基酸可以参与二硫键。氨基酸可以包含一种或翻译后修饰,例如与一种或多种化学实体(例如甲基、乙酸根基团、乙酰基、磷酸基、甲酰基部分、类异戊二烯基、硫酸根基团、聚乙二醇部分、脂质部分、碳水化合物部分、生物素部分等)结合。术语“氨基酸”与“氨基酸残基”可互换使用,并且可以指游离氨基酸和/或肽的氨基酸残基。根据其中使用该术语的上下文,它指的是游离氨基酸还是肽的残基是显而易见的。

[0045] 改善:如本文使用的,术语“改善”指状态的预防、减少或缓解,或者受试者状态的改善。改善包括但不要求疾病状况的完全恢复或完全预防。在一些实施例中,改善包括相关疾病组织中缺乏的相关蛋白质或其活性的水平增加。

[0046] 大约或约:如本文使用的,当应用于一个或多个目的值时,术语“大约”或“约”指类似于所述参考值的值。在某些实施例中,术语“大约”或“约”指在所述参考值的任一方向(大于或小于)上落入25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少内的一系列值,除非另有说明或从上下文另外显而易见(除非其中此类数目超过可能值的100%)。

[0047] 生物活性:如本文使用的,短语“生物活性的”指在生物系统中,且特别是在生物中具有活性的任何试剂的特征。例如,当施用于生物时,对该生物具有生物作用的试剂被视为生物活性的。在特定实施例中,当蛋白质或多肽是生物活性的时,共享该蛋白质或多肽的至少一种生物活性的该蛋白质或多肽的一部分通常被称为“生物活性”部分。

[0048] 稀释剂:如本文使用的,术语“稀释剂”指可用于制备重构制剂的药学可接受的(例如,对于施用于人是安全且无毒的)稀释物质。示例性稀释剂包括无菌水、抑菌性注射用水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

[0049] 递送:如本文使用的,术语“递送”涵盖局部递送和全身递送两者。

[0050] 半衰期:如本文使用的,术语“半衰期”指一定数量例如核酸或蛋白质浓度或活性下降到如其在某个时间段开始时测量的值一半所需的时间。

[0051] 改善、增加或减少:如本文使用的,术语“改善”、“增加”或“减少”或语法等价物,指示相对于基线测量,例如在本文描述的治疗起始之前在同一体中的测量,或在不存在本文描述的治疗的情况下在对照受试者(或多个对照受试者)中的测量的值。“对照受试者”是患有与待治疗的受试者相同形式的疾病的受试者,其有待治疗的受试者大约相同年龄。

[0052] 稳定性:如本文使用的,术语“稳定的”指治疗剂(例如重组酶)在延长的时间段内维持其治疗功效(例如,其预期生物活性和/或理化完整性的全部或大部分)的能力。治疗剂的稳定性以及药物组合物维持此类治疗剂的稳定性的能力可以在延长的时间段内(例如,至少1、3、6、12、18、24、30、36个月或更久)进行评价。一般而言,已配制本文所述的药物组合物,使得它们能够稳定或者可替代地减慢或预防与其一起配制的一种或多种治疗剂(例如重组蛋白)的降解。在制剂的上下文中,稳定制剂是其中在其中的治疗剂在贮存后和在加工(例如冷冻/融解、机械混合和冻干)期间基本上保持其物理和/或化学完整性和生物活性的制剂。对于蛋白质稳定性,可以通过高分子量(HMW)聚集体的形成、酶活性的损失、肽片段的生成和电荷分布的转变来测量。为了本专利申请的目的,术语产物的高分子量种类(HMW)和“聚集体”可互换使用。

[0053] 基本同一性:短语“基本同一性”在本文中用于指氨基酸或核酸序列之间的比较。如本领域普通技术人员将了解的,如果两个序列在相应位置中包含相同残基,则它们一般被视为“基本上相同的”。如本领域众所周知的,可以使用各种算法中的任一种来比较氨基酸或核酸序列,包括在商业计算机程序中可获得的那些算法,例如用于核苷酸序列的BLAST,以及用于氨基酸序列的BLASTP、gapped BLAST和PSI-BLAST。示例性的此类程序在Altschul等人,Basic local alignment search tool,J Mol.Biol.,215(3):403-410,1990;Altschul等人,Methods in Enzymology;Altschul等人,Nucleic Acids Res.25:3389-3402,1997;Baxevanis 等人,Bioinformatics:A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins,Wiley,1998;以及Misener等人,(编辑),Bioinformatics Methods and Protocols(Methods in Molecular Biology,第132卷,)Humana Press,1999中描述。除鉴定相同的序列之外,上述程序通常还提供了同一性程度的指示。在一些实施例中,如果两个序列的相应残基的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多在相关的残基段上是相同的,则它们被视为基本上相同的。在一些实施例中,相关段是全序列。在一些实施例中,相关段为至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500个或更多残基。

[0054] 适合于皮下递送:如本文使用的,当它涉及本发明药物组合物时,短语“适合于皮下递送”或“用于皮下递送的制剂”一般指此类组合物的稳定性、粘度和溶解特性,以及此类组合物将有效量的包含在其中的抗体递送到靶向递送位点的能力。

[0055] 患者:术语“患者”或“受试者”指所提供的组合物可以施用于其,例如用于实验、诊断、预防、美容和/或治疗目的的任何生物。通常的患者包括动物(例如哺乳动物,例如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和/或人)。在一些实施例中,患者是人。人包括出生前和出生后形式。

[0056] 药学可接受的:如本文使用的,术语“药学可接受的”指这样的物质,其在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触,而无过度毒性、刺激性、过敏应答、或者其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0057] 受试者:如本文使用的,术语“受试者”指人或任何非人动物(例如,小鼠、大鼠、兔、犬、猫、牛、猪、绵羊、马或灵长类动物)。人包括出生前和出生后形式。在许多实施例中,受试者是人类。受试者可以是患者,其指呈现给医疗提供者用于疾病的诊断或治疗的人。术语

“受试者”在本文中“个体”或“患者”可互换使用。受试者可以患有疾病或病症或者易受疾病或病症的影响,但可以展示或不展示该疾病或病症的症状。

[0058] 基本上:如本文使用的,术语“基本上”指显示出目的特征或特性的全部或几乎全部范围或程度的定性条件。生物学领域的普通技术人员将理解,生物学和化学现象很少(如果有的话)完成和/或进行至完成或达到或避免绝对结果。术语“基本上”因此在本文中用于捕获许多生物学和化学现象中固有的潜在的完全性缺失。

[0059] 全身分布或递送:如本文使用的,术语“全身分布”、“全身递送”或语法等价物指影响整个身体或整个生物的递送或分布机制或方法。通常,全身分布或递送经由身体的循环系统例如血液来完成。与“局部分布或递送”的定义相比。

[0060] 靶组织:如本文使用的,术语“靶组织”指受待治疗的疾病或病症影响的任何组织。在一些实施例中,靶组织包括展示疾病相关的病理学、症状或特征的那些组织。

[0061] 治疗有效量:如本文使用的,术语治疗剂的“治疗有效量”意指这样的量,当施用于患有疾病、病症和/或状况或易受疾病、病症和/或状况的影响的受试者时,其足以治疗、诊断、预防和/或延迟疾病、病症和/或状况的发作。本领域普通技术人员将了解,通常经由包含至少一个单位剂量的给药方案来施用治疗有效量。

[0062] 治疗:如本文使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指用于部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防以下,延迟以下的发作,减少以下的严重性和/或减少以下的发生率:特定疾病、病症和/或状况的一种或多种症状或特征。治疗可以施用于不显示出疾病体征和/或仅显示出疾病的早期体征的受试者,用于降低发展与疾病相关的病理状况的风险的目的。

具体实施方式

[0063] 本发明尤其提供了稳定制剂,其包含抗制瘤素M受体(OSMR)抗体并且具有范围为大约6.0-7.6的pH,其中小于5%的抗OSMR抗体作为高分子量(HMW)种类存在于制剂中。还提供的是稳定制剂,其包含具有范围为大约6.0-7.6的pH的抗OSMR抗体,其中所述抗OSMR抗体具有范围为约6.5-8.5的pI。在一些实施例中,该制剂包含精氨酸和任选的NaCl。在一些实施例中,该制剂适合于皮下递送。在一些实施例中,本发明的稳定制剂适合于治疗瘙痒或与OSMR相关的其它疾病和病症。

[0064] 在下述节段中详细描述了本发明的各个方面。节段的使用并不意欲限制本发明。每个节段可以应用于本发明的任何方面。在本专利申请中,除非另有说明,否则“或”的使用意指“和/或”。

[0065] 抗制瘤素M受体(OSMR)抗体

[0066] 在一些实施例中,由本发明提供的发明性组合物和方法用于将抗OSMR抗体递送至有需要的受试者。在本发明的某些实施例中,抗OSB抗体是全人单克隆抗体,其通过与OSMR(两种受体共同的亚基)结合,分别特异性抑制IL-31和制瘤素M(OSM)诱导的IL-31受体和II型OSM受体的活化。抗体包含两条轻链和两条重链。在一些实施例中,轻链包含 λ 恒定区。重链的恒定区含有与人IgG1抗体的CH3结构域融合的人免疫球蛋白IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域。在其它实施例中,抗OSMR抗体的重链含有改善稳定性的S228P修饰和去除N联糖基化位点的N297Q修饰。

[0067] 抗OSMR重链氨基酸序列

[0068] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGYTGIAQKFQGRV
TMRDTSISTAYMEMSSLRSEDVAVYYCARDIVAANTDYYFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
SESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS
LSPG (SEQ ID NO:1)

[0069] 抗OSMR轻链氨基酸序列

[0070] QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRPSGVPDRFSGSKS
GSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY
PGAFTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ
ID NO:2)

[0071] 抗OSMR重链可变结构域氨基酸序列

[0072] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGYTGIAQKFQGRV
TMRDTSISTAYMEMSSLRSEDVAVYYCARDIVAANTDYYFYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:3)

[0073] 抗OSMR轻链可变结构域氨基酸序列

[0074] QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRPSGVPDRFSGSKS
GSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO:4)

[0075] 抗OSMR重链可变结构域CDR 1 (HCDR1) 氨基酸序列

[0076] SYEIN (SEQ ID NO:5)

[0077] 抗OSMR重链可变结构域CDR 2 (HCDR2) 氨基酸序列

[0078] WMGWMNPNSGYTGIAQKFQGR (SEQ ID NO:6)

[0079] 抗OSMR重链可变结构域CDR 3 (HCDR3) 氨基酸序列

[0080] DIVAANTDYYFYYGMDV (SEQ ID NO:7)

[0081] 抗OSMR轻链可变结构域CDR1 (LCDR1) 氨基酸序列

[0082] SGSNSNIGSNTVN (SEQ ID NO:8)

[0083] 抗OSMR轻链可变结构域CDR2 (LCDR2) 氨基酸序列

[0084] NINKRPS (SEQ ID NO:9)

[0085] 抗OSMR轻链可变结构域CDR3 (LCDR3) 氨基酸序列

[0086] STWDDSLDGVV (SEQ ID NO:10)

[0087] 抗OSMR重链信号肽氨基酸序列

[0088] MDFGLSLVFLVLILKGVQC (SEQ ID NO:11)

[0089] 抗OSMR轻链信号肽氨基酸序列

[0090] MATGSRTSLLLAFGLLCLSWLQEGSA (SEQ ID NO:12)

[0091] 抗OSMR重链氨基酸序列-IgG4 CH1、铰链和CH2结构域

[0092] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK

(SEQ ID NO:13)

[0093] 抗OSMR重链氨基酸序列-IgG1 CH3结构域

[0094] GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:14)

[0095] 抗OSMR重链氨基酸序列-恒定结构域

[0096] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:15)

[0097] 抗OSMR轻链氨基酸序列-IgG λ 恒定结构域

[0098] QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS

[0099] NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:16)

[0100] 在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含由SEQ ID NO:8定义的轻链互补决定区1(LCDR1)、由SEQ ID NO:9定义的轻链互补决定区2(LCDR2)、以及由SEQ ID NO:10定义的轻链互补决定区3(LCDR3);以及由SEQ ID NO:5定义的重链互补决定区1(HCDR1)、由SEQ ID NO:6定义的重链互补决定区2(HCDR2)、以及由SEQ ID NO:7定义的重链互补决定区3(HCDR3)。

[0101] 在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含与以下中的一个或多个具有至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的CDR氨基酸序列:SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7。

[0102] 在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:4至少90%相同的氨基酸序列的轻链可变结构域、以及具有与SEQ ID NO:3至少90%相同的氨基酸序列的重链可变结构域。在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体具有的轻链可变结构域氨基酸序列与SEQ ID NO:4具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的同一性,并且具有的重链可变结构域氨基酸序列与SEQ ID NO:3具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的同一性。在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域、以及具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的重链可变结构域。

[0103] 在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含具有与SEQ ID NO:2至少90%相同的氨基酸序列的轻链、以及具有与SEQ ID NO:1至少90%相同的氨基酸序列的重链。在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体具有的轻链氨基酸序列与SEQ ID NO:2具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的同一性,并且具有的重链氨基酸序列与SEQ ID NO:1具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的同一性。在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体包含具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的轻链、以及具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链。

[0104] 在本发明的一些实施例中,抗OSMR抗体的重链恒定区包含与源自IgG1抗体的CH3结构域融合的,源自IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域。在一些实施例中,源自IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域包含SEQ ID NO:13。在一些实施例中,源自IgG1抗体的CH3结构域包含SEQ ID NO:14。在一些实施例中,根据本发明的抗OSMR抗体的重链恒定区包含与SEQ ID NO:13具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,根据本发明的抗OSMR抗体的重链恒定区包含与SEQ ID NO:14具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,根据本发明的抗OSMR抗体的重链恒定区包含与SEQ ID NO:15具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,根据本发明的抗OSMR抗体包含源自IgG抗体的 λ 恒定结构域。在一些实施例中,源自IgG的 λ 恒定结构域包含SEQ ID NO:16。在一些实施例中,根据本发明的抗OSMR抗体包含与SEQ ID NO:16具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。

[0105] 制剂

[0106] 本文描述了本发明的示例性制剂。本发明的制剂包含如上所述的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂是用于皮下递送的稳定制剂。本文所述的制剂尤其能够溶解高浓度的抗OSMR抗体,并且适合于皮下、皮内、肌内和/或关节内递送。

[0107] 在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约50mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约60mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约70mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约80mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约90mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约100mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约110mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约120mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约130mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约140mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约150mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约160mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约170mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约180mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约190mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约200mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约210mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约220mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约230mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约240mg/mL的抗OSMR抗体。在本发明的一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约250mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,该制剂包含约180mg/mL的抗OSMR抗体。

[0108] 在一些实施例中,在包装或填充之前的制剂包含比最终产品制剂中预期的浓度

(靶浓度)多约5%的原料药。在药物产品包装或填充后,用安慰剂即相同的制剂缓冲液,但缺乏原料药(例如20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80、pH 6.6-6.8),将包含多约5%的原料药的制剂稀释至靶浓度。

[0109] 氨基酸

[0110] 在本发明的一些实施例中,制剂包含一种或多种氨基酸。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至225mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至200mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至175mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至150mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至125mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至100mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至75mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至50mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以10mM至25mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以20mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以25mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以50mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以75mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以100mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以125mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以150mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以175mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以200mM至250mM的浓度存在。在一些实施例中,一种或多种氨基酸以5mM至35mM、10mM至35mM、或15mM至30mM的浓度存在。

[0111] 在本发明的一些实施例中,制剂包含选自精氨酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸及其组合的一种或多种氨基酸。在一些实施例中,该制剂包含精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含甘氨酸。

[0112] 在一些实施例中,包含精氨酸的制剂包含L-精氨酸或D-精氨酸。在一些实施例中,包含精氨酸的制剂包含L-精氨酸盐酸盐或D-精氨酸盐酸盐。在一些实施例中,该制剂包含L-精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含L-精氨酸盐酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至225mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至200mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至175mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至150mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至125mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至100mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至75mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至50mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至25mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至20mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为25mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为75mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为100mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为125mM至250mM的精氨酸。在一些

实施例,该制剂包含浓度范围为150mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为175mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为200mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为225mM至250mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至30mM、或15mM至35mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为25mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为50mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为75mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为100mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为125mM的精氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为150mM的精氨酸。

[0113] 在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至200mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至150mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至100mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至75mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至50mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至25mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至20mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为25mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为75mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为100mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为125mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为150mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为200mM至250mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为50mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为75mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为100mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为125mM的谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为150mM的谷氨酸。

[0114] 在一些实施例中,该制剂包含比率为至少10:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率大于或等于1:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率等于1:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率等于2:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率等于3:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率等于4:1的精氨酸和谷氨酸。在一些实施例中,该制剂包含比率为至少10:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1的谷氨酸和精氨酸。

[0115] 在一些实施例中,该制剂包含L-组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至25mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至20mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至15mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至10mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至25mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为15mM至25mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至25mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为15mM至25mM、或10mM至30mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为10mM的组氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为20mM的组氨酸。

[0116] 在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为100mM至250mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为100mM至200mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围

为100mM至150mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为150mM至250mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为200mM至250mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为150mM的甘氨酸。在一些实施例中,该制剂包含浓度为200mM的甘氨酸。

[0117] 缓冲剂

[0118] 在本发明的一些实施例中,制剂包含控制pH的缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、磷酸盐、琥珀酸盐、三(羟甲基)氨基甲烷("Tris")及其它有机酸。在一些实施例中,该制剂包含选自柠檬酸盐、组氨酸、磷酸盐和琥珀酸盐的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至75mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至50mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至40mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至30mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至20mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至10mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为30mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为40mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为75mM至100mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度为10mM的缓冲剂。在一些实施例中,该制剂包含浓度为20mM的缓冲剂。

[0119] 在一些实施例中,该制剂包含磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至50mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至40mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至30mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至20mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至10mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至50mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至50mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为30mM至50mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为40mM至50mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度为10mM的磷酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度为20mM的磷酸盐。

[0120] 在一些实施例中,该制剂包含柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至50mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至40mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至30mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至20mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至10mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至50mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为20mM至50mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为30mM至50mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为40mM至50mM的柠檬酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度为20mM的柠檬酸盐。

[0121] 在一些实施例中,该制剂包含琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至50mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至40mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至30mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至20mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为5mM至10mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为10mM至50mM的琥珀酸盐。在一些实施

例中,该制剂包含浓度范围为20mM至50mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为30mM至50mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为40mM至50mM的琥珀酸盐。在一些实施例中,该制剂包含浓度为20mM的琥珀酸盐。

[0122] 盐

[0123] 在本发明的一些实施例中,制剂还包含盐。合适的盐包括例如氯化钠、氯化钾、硫酸钠和氯化镁。在一些实施例中,该制剂包含卤化物。在一些实施例中,卤化物包含碱金属卤化物。在一些实施例中,盐是氯化钠(NaCl)。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至175mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至150mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至125mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至100mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至75mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为75mM至175mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为100mM至175mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为125mM至175mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为150mM至175mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为120mM至130mM、或125mM至135mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度为75mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度为125mM的NaCl。在一些实施例中,该制剂包含浓度为150mM的NaCl。在一个实施例中,NaCl/精氨酸的摩尔比为大约5:1。在另一个实施例中,NaCl/组氨酸的摩尔比为大约6:1。

[0124] 表面活性剂

[0125] 在本发明的一些实施例中,制剂还包含表面活性剂。示例性的表面活性剂包括非离子型表面活性剂,例如聚山梨酸酯(例如,聚山梨酸酯20、聚山梨酸酯40或聚山梨酸酯80);和/或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188);曲拉通;十二烷基硫酸钠(SDS);月桂基硫酸钠;辛基糖苷钠;月桂基、肉豆蔻基、亚油基或硬脂基磺基甜菜碱;月桂基、肉豆蔻基、亚油酰基或硬脂基肌氨酸;亚油基、肉豆蔻基或鲸蜡基甜菜碱;月桂酰胺基丙基、椰油酰胺基丙基、亚油酰胺基丙基、肉豆蔻酰胺基丙基、棕榈酰胺基丙基或异硬脂酰胺基丙基甜菜碱(例如月桂酰胺基丙基);肉豆蔻酰胺基丙基、棕榈酰胺基丙基或异硬脂酰胺基丙基二甲胺;甲基椰油酰基-牛磺酸钠或甲基油酰基(ofeyl)牛磺酸二钠;以及MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇以及乙烯和丙二醇的共聚物(例如, Pluronic、PF68等)。通常,添加的表面活性剂的量是这样的,使得它减少抗体的聚集并且使颗粒的形成最小化。例如,表面活性剂可以以约0.001-0.5%(例如约0.075%)的浓度存在于制剂中。特别地,表面活性剂可以以大约0.005%、0.01%、0.02%、0.05%、0.1%等的浓度存在于制剂中。在一些实施例中,表面活性剂可以以大约0.03%的浓度存在于制剂中。在一些实施例中,表面活性剂可以以大约0.07%的浓度存在于制剂中。在一些实施例中,表面活性剂可以以大约0.1%的浓度存在于制剂中。在一些实施例中,该制剂包含浓度为大约0.03%的聚山梨醇酯80(PS80)。在一些实施例中,该制剂包含浓度为大约0.07%的聚山梨醇酯80(PS80)。在一些实施例中,该制剂包含浓度为大约0.05%的聚山梨醇酯80(PS80)。在一些实施例中,该制剂包含浓度为大约0.1%的聚山梨醇酯80(PS80)。可替代地,或另外,可以将表面活性剂加入冻干制剂、预冻干制剂和/或重构制剂中。

[0126] 其它药学可接受的载体、赋形剂或稳定剂,例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编辑(1980)中描述的那些,可以包括在制剂(和/或冻干制剂和/

或重构制剂)中,条件是它们不会不利地影响制剂的所需特征。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度下对接受者是无毒的,并且包括但不限于另外缓冲试剂;防腐剂;共溶剂;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;螯合剂,例如EDTA;金属络合物(例如锌蛋白络合物);可生物降解的聚合物,例如聚酯;和/或成盐抗衡离子,例如钠。在本发明的一些实施例中,制剂包括赋形剂,其中所述赋形剂是多元醇。合适的多元醇赋形剂包括例如甘露醇和山梨糖醇。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为50mM至200mM的甘露醇。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为60mM至170mM的甘露醇。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为按重量计2-8%的山梨醇。在一些实施例中,该制剂包含浓度范围为按重量计2.5-5%的山梨糖醇。

[0127] pH和等电点(pI)

[0128] 在本发明的一些实施例中,产生具有不同pH水平的制剂,以便确定pH对制剂特性例如粘度和稳定性(例如单体纯度、高分子量(HMW)种类中的增加、主电荷变体的损失和电荷分布)的作用。通常,当产生制剂时,避免接近于等电点(pI)(在其下蛋白质上的有效电荷为零的pH)的pH值,因为溶解度在pI值下或接近pI值通常是最低限度的。实际上所有蛋白质都展示溶解度相对于pH的V形或U形图,其底部在pI值下。这种行为是由于在pI下存在最低限度的静电排斥,从而减少蛋白质的胶体稳定性,其导致溶解度降低、粘度增加和聚集的可能性升高。一般地,随着制剂的pH增加或降低,蛋白质上的总电荷增加,导致增加的静电排斥和改善的胶体稳定性。值得注意的是,当测试包含抗OSMR抗体的不同制剂时,确定不仅接近于pI,而且实际上与pI重叠的pH值(例如,6.0至7.5的pH和7.0-8.0的pI)在保持稳定性方面是有效的,同时仍允许实现 $\geq 200\text{mg/mL}$ 的抗体浓度。另外,在这些pH条件下的制剂展示对于单克隆抗体的高浓度制剂令人惊讶的低粘度。这是出乎预料的,因为本领域技术人员已预测在这些条件下较低的溶解度和/或较高的粘度。

[0129] 在一些实施例中,当抗体浓度例如在大约150mg/mL至大约250mg/mL的范围内时,在6.0-7.6的范围内的pH值使制剂的粘度保持在允许皮下施用的水平(例如,小于30mPa*s)。在一些实施例中,抗OSMR抗体的HMW种类中的增加在 $\text{pH} \leq 6.0$ 的制剂中发生。在一些实施例中,该制剂中抗OSMR抗体的主电荷变体峰的损失与制剂的pH相关联。在一些实施例中,较高pH的制剂在贮存数周后具有更大的主电荷变体峰损失,其中该损失主要是由于酸性种类的形成。在某些实施例中,在贮存2、4、6或8周时以及在大约5°C、25°C或40°C下,确定在贮存中的抗OSMR抗体的HMW种类中的增加或电荷变体峰的损失。在一些实施例中,根据本发明的制剂具有范围为大约6.0-7.6的pH。在一些实施例中,根据本发明的制剂具有范围为大约6.6-7.2的pH。在一些实施例中,根据本发明的制剂具有选自6.6、6.8、7.0、7.2和7.6的pH。

[0130] 在一些实施例中,根据本发明的制剂包含抗OSMR抗体,其具有范围为大约6.5-8.5的pI。在一些实施例中,根据本发明的制剂包含抗OSMR抗体,其具有范围为大约7.2至8.0的pI。在一些实施例中,根据本发明的制剂包含抗OSMR抗体,其具有范围为大约6.5-8.5的pI,并且具有与抗OSMR抗体的pI重叠的pH。在一些实施例中,根据本发明的制剂具有至少150mg/mL(例如,约150mg/mL至约175mg/mL、约175mg/mL至200mg/mL、约200mg/mL至225mg/mL、以及约225mg/mL至250mg/mL)的抗OSMR抗体浓度,范围为6.0至7.6的pH,以及范围为7至8的pI。在一个实施例中,抗OSMR抗体以约150mg/mL至210mg/mL的浓度存在,具有范围为大约6.6至6.8的pH,以及范围为大约7.2至8.0的pI。

[0131] 在一些实施例中,该制剂是等渗溶液。在一些实施例中,等渗制剂包含范围为250至350mOsm的渗透压。在一些实施例中,该制剂的渗透压范围为260-330mOsm。在一些实施例中,该制剂的渗透压范围为250、260、270、280、290、300、310、320、330、340或350mOsm之间的任何地方。在一些实施例中,该制剂的渗透压范围为270-300mOsm。

[0132] 粘度

[0133] 在本发明的一些实施例中,制剂是液体。在本发明的一些实施例中,优化制剂以便减少粘度,同时维持高抗体浓度。使用0.1mL/分钟的恒定速率,可以记录将材料从注射器中抽吸(或通针性)或排出到注射器内(可注射性)所需的力。在一些实施例中,较低的粘度允许增加的制剂可注射性或在制造过程中有效的样品转移和制备。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有范围为1mPa*s至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有小于25mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有小于20mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有小于15mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约1至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约2至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约4至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约6至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约8至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约10至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约12至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约14至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约16至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约18至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约20至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约22至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约24至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约26至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,如通过微流体流变仪测量的,制剂具有大约28至30mPa*s的粘度。在一些实施例中,制剂具有在25℃下小于1000s⁻¹的剪切速率。

[0134] 在一些实施例中,该制剂具有这样的粘度,使得它可经由常规注射器和针组合注射,所述针具有约0.1至约0.6mm的标称内径。在一些实施例中,该制剂可通过具有约0.1、或约0.2或约0.3、或约0.4或约0.5、或约0.6mm的内径的针注射。在一些实施例中,该制剂具有这样的粘度,使得它可经由常规注射器和针组合注射,所述针具有约0.18至约0.3mm的标称内径。在一些实施例中,该制剂具有这样的粘度,使得它可使用约0.184mm至约0.260mm直径的内径的针注射。在一些实施例中,该制剂具有这样的粘度,使得它可经由常规注射器和针组合注射,所述针具有约0.184mm至约0.210mm的标称内径。在一些实施例中,该制剂具有这样的粘度,使得它可使用27G 1/2"号针和2ml注射器注射。在一些实施例中,以0.1mL/秒的恒定速率注射制剂所需的磅力小于约8.0磅力。在一些实施例中,以0.1mL/秒的恒定速率注射制剂所需的磅力小于约8磅力、小于约7.5磅力、或小于约6.9磅力、小于约6.8磅力、小于约6.7磅力、小于约6.7磅力、小于约6.6磅力或小于约6.5磅力。

[0135] 稳定性

[0136] 在本发明的一些实施例中,优化制剂以便增加稳定性。抗体制剂的稳定性可以以几种方式定量。在一些实施例中,抗体制剂的稳定性的特征在于抗OSMR抗体的HMW种类的量或抗OSMR抗体的HMW种类的量的增加速率。在某些实施例中,在贮存2、4、6或8周时以及在大约5℃、25℃或40℃下确定HMW种类的增加速率。在一些实施例中,抗体制剂的稳定性的特征在于电荷分布,例如抗体的电荷变体峰的量中的变化。在一些实施例中,抗体制剂的稳定性的特征在于动态光散射、分析超离心(AUC)、场流分离(FFF)、等电聚焦和离子交换色谱(IEX)。在一些实施例中,抗体制剂的稳定性的特征在于部分解离,如通过十二烷基硫酸钠毛细管电泳(CE-SDS)和/或十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)所测量的。

[0137] 可以在延长的时间段(例如,数周或数月)内评价抗OSMR抗体的稳定性、以及制剂维持抗OSMR抗体的稳定性的能力。在制剂的上下文中,稳定制剂是其中在其中的抗体在贮存后和在加工(例如冷冻/融解、机械混合和冻干)期间基本上保持其物理和/或化学完整性和生物活性的制剂。抗体稳定性可以通过高分子量(HMW)聚集体的形成、电荷分布的转变和粒径中的改变来测量。

[0138] 可以在延长的时间段内相对于抗体的生物活性或生理化学完整性来评价抗体的稳定性。例如,在给定时间点下的稳定性可以针对在较早时间点(例如,在配制第0天时)下的稳定性、未配制的抗体或不同配制的抗体进行比较,并且该比较的结果表示为百分比。优选地,本发明的抗体制剂在延长的时间段内(例如,如在室温或加速贮存条件下,在至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24或36个月内测量的),维持至少100%、至少99%、至少98%、至少97%至少95%、至少90%、至少85%、至少80%、至少75%、至少70%、至少65%、至少60%、至少55%或至少50%的抗体的生物活性、生理化学完整性和/或粒径。在一些实施例中,如本文或说明书自始至终所公开的,指示蛋白质水平的百分比值相对于制剂中的总蛋白质表示。在一些实施例中,如本文或说明书自始至终所公开的,产物的任何特定种类的相对值,例如单体IgG形式或种类、或高分子量(HMW)形式、或聚集形式,关于总产物的分别值表示。在一些实施例中,抗体的任何特定种类的百分比值相对于制剂中的所有抗体相关种类的总量表示。在一些实施例中,小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%的抗OSMR抗体作为HMW种类存在于制剂中。在一些实施例中,当在25℃下贮存多于2周后,制剂中的HMW种类的量增加小于5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在一些实施例中,在25℃下贮存4周后,制剂中的HMW种类的量增加大约0.3%至0.7%、大约0.3%至0.6%、或大约0.3%至0.5%。在一些实施例中,至少90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的抗OSMR抗体作为单体存在于稳定制剂中。在一些实施例中,例如,在25℃下贮存多于2周,例如4周后,单体的量降低小于10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。

[0139] 递送

[0140] 在本发明的一些实施例中,制剂包含适合于皮下、皮内、肌肉和/或关节内递送的高抗OSMR抗体浓度。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约50mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约75mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约100mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约125mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约150mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约175mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约200mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少

大约225mg/mL的抗OSMR抗体。在一些实施例中,制剂包含浓度为至少大约250mg/mL的抗OSMR抗体。

[0141] 在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为10mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为5mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为4mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为3mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为2mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为1mL或更少。在一些实施例中,通过皮下、皮内、肌内和/或关节内注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为0.5mL或更少。

[0142] 在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为10mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为5mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为4mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为3mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为2mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为1mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为0.5mL或更少。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为3mL。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为2mL。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为1mL。在一些实施例中,通过皮下注射递送的抗OSMR抗体制剂的体积为0.5mL。

[0143] 在一些实施例中,可以在上臂、大腿的前表面、腹部的下部部分、臀部的上背部或上部区域中执行抗OSMR抗体制剂的皮下注射。在一些实施例中,注射部位是旋转的。

[0144] 在一些实施例中,本发明的制剂可以设计用于通过任何合适的途径递送,包括但不限于皮下、皮内、关节内、经口、直肠和阴道,以及肠胃外途径,包括静脉内和动脉内注射、以及肌内注射。

[0145] 试剂盒

[0146] 本发明还提供了试剂盒或其它制造物品,其含有本发明的制剂并且提供了关于其重构(如果冻干的话)和/或使用的说明书。试剂盒或其它制造物品可以包括容器,针,以及可用于皮下施用中的任何其它制品、装置或设备。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器(例如,预填充注射器)、皮下泵、安瓿、药筒、储液器或冻干注射剂(lyo-ject)。容器可以由各种材料例如玻璃或塑料形成。在一些实施例中,容器是预填充注射器。合适的预填充注射器包括但不限于具有烘烤的硅酮涂层的硼硅酸盐玻璃注射器、具有喷涂的硅酮的硼硅酸盐玻璃注射器、或不具有硅酮的塑料树脂注射器。

[0147] 通常,容器可以容纳制剂以及在容器上或与容器结合的标签,其可以指示关于重构和/或使用的方向。例如,标签可以指示制剂被重构为如上所述的抗体浓度。标签还可以指示该制剂可用于或预期用于例如皮下施用。在一些实施例中,容器可以含有单剂量的稳定制剂,其含有治疗性抗体(例如,抗OSMR抗体)。在各种实施例中,单剂量的稳定制剂以小于约10mL、5.0mL、4.0mL、3.5mL、3.0mL、2.5mL、2.0mL、1.5mL、1.0mL或0.5mL的体积存在。

[0148] 可替代地,容纳制剂的容器可以是可重复使用的小瓶,其允许制剂的反复施用(例如2-6次施用)。试剂盒或其它制造物品还可以包括第二容器,其包含合适的稀释剂(例如,BWFI、盐水、缓冲盐水)。在稀释剂和制剂混合后,重构制剂中的最终抗体浓度一般为至少150mg/mL(例如,至少160mg/mL、至少170mg/mL、至少180mg/mL、至少190mg/mL、至少200mg/mL)。试剂盒或其它制造物品还可以包括从商业和用户角度看来期望的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、防腐剂、滤器、针、注射器和具有使用说明书的包装插页。

[0149] 与OSMR相关的疾病和病症的治疗

[0150] 本发明的抗OSMR抗体制剂和组合物用于治疗自身免疫病症、炎性病症、或者与细胞外基质沉积或重塑相关的病症。在治疗这些病症时,抗OSMR抗体可以靶向免疫系统中的表达OSMR的细胞用于破坏,和/或可以阻断OSMR与OSM和/或IL-31的相互作用。与OSMR介导的信号传导相关的疾病或病症特别顺应用本发明的抗OSMR抗体的治疗。一种此类病症是瘙痒。与OSMR介导的信号传导相关,且特别顺应用本发明的抗OSMR抗体的治疗的其它疾病和病症,包括但不限于炎症、疼痛、结节性痒疹、皮炎、特应性皮炎、哮喘、自身免疫性疾病、副肿瘤性自身免疫性疾病、软骨炎症、纤维化(包括但不限于肺纤维化和皮肤纤维化)、纤维化疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺炎、异常胶原沉积、全身性皮肤淀粉样变性、原发性皮肤淀粉样变性、白塞氏病、鼻息肉病、肝硬化、软骨退化、骨退化、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、少关节性幼年型类风湿性关节炎、多关节性幼年型类风湿性关节炎、全身发作性幼年型类风湿性关节炎、幼年型强直性脊柱炎、幼年型肠病性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型瑞特氏综合征、SEA综合征(血清阴性、肌腱端病、关节病综合症)、幼年型皮炎、幼年型银屑病关节炎、幼年型硬皮病、幼年型系统性红斑狼疮、幼年型血管炎、少关节性类风湿性关节炎、多关节性类风湿性关节炎、全身发作性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、瑞特氏综合征、SEA综合征(血清阴性、肌腱端病、关节病综合症)、皮炎、银屑病关节炎、硬皮病、硬皮病相关的间质性肺病、血管炎、肌炎、多肌炎、皮炎、多发性动脉炎、韦格纳氏肉芽肿、动脉炎、风湿性多肌痛、肉瘤样病、硬皮病、硬化、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、干燥综合征、银屑病、斑块状银屑病、点滴状银屑病、反转型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、皮炎、动脉粥样硬化、狼疮、斯蒂尔氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、炎性肠病(IBD)、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、多发性硬化(MS)、哮喘、COPD、鼻-鼻窦炎、鼻-鼻窦炎伴息肉、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性支气管炎、支气管炎、格林-巴利病、I型糖尿病、甲状腺炎(例如格雷夫斯氏病)、艾迪生氏病、雷诺现象、自身免疫性肝炎、GVHD、移植排斥、肾损害、心血管疾病、感染、败血症、HIV感染、创伤、肾同种异体移植肾病、IgA肾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病、黄斑变性、胆道闭锁、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、再狭窄、辐射诱导纤维化、化学疗法诱导纤维化、烧伤、手术创伤、肾小球硬化等等。

[0151] 本发明的制剂、组合物和方法可以用于有效治疗患有瘙痒或易受瘙痒影响的个体。如本文使用的,术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”指与瘙痒相关的一种或多种症状的减轻、瘙痒的一种或多种症状的发作预防或延迟、和/或瘙痒的一种或多种症状的严重性或频率减少。

[0152] 实例

[0153] 尽管已根据某些实施例特异性地描述了本发明的某些制剂、组合物和方法,下述

实例仅作用于示出本发明的化合物,并不预期限制本发明。

[0154] 实例1:抗OSMR抗体的表征

[0155] 本文所述的示例性的抗-OSMR抗体是全人单克隆抗体,其通过与OSMR(两种受体共同的亚基)结合,分别特异性抑制IL-31和制瘤素M(OSM)诱导的IL-31受体和II型OSM受体的活化。抗体包含两条轻链和两条重链。轻链包含 λ 恒定区。重链的恒定区含有与人IgG1抗体的CH3结构域融合的人免疫球蛋白IgG4抗体的CH1、铰链和CH2结构域。另外,抗OSMR抗体的重链含有改善稳定性的S228P修饰和去除N联糖基化位点的N297Q修饰。

[0156] 示例性的抗-OSMR抗体包含SEQ ID NO:1的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:2的轻链氨基酸序列。示例性的抗-OSMR抗体还包含SEQ ID NO:3的重链可变结构域氨基酸序列、以及SEQ ID NO:4的轻链可变结构域氨基酸序列。示例性的抗OSMR抗体还包含SEQ ID NO:5的重链可变结构域CDR1(HCDR1)、SEQ ID NO:6的重链可变结构域CDR2(HCDR2)、SEQ ID NO:7的重链可变结构域CDR3(HCDR3)、SEQ ID NO:8的轻链可变结构域CDR1(LCDR1)、SEQ ID NO:9的轻链可变结构域CDR2(LCDR2)、以及SEQ ID NO:10的轻链可变结构域CDR3(LCDR3)。示例性的抗OSMR抗体还包含SEQ ID NO:11的重链信号肽氨基酸序列,包含SEQ ID NO:12的IgG4CH1、铰链和CH2结构域的重链氨基酸序列,SEQ ID NO:13的重链IgG1CH3结构域氨基酸序列,以及SEQ ID NO:14的轻链IgG λ 恒定结构域氨基酸序列。

[0157] 通过成像毛细管等电聚焦(icIEF)评价电荷异质性。基于pI分离蛋白质同种型,并且通过在280nm处的UV吸光度监测洗脱曲线。

[0158] 实例2:制剂设计和制备

[0159] 产生了四轮制剂,以便测试蛋白质浓度、缓冲液种类、pH和赋形剂的包括对变量如粘度和稳定性的作用。下文的表1、表2、表3和表4详细描述了关于四轮制剂的制剂设计。

[0160] 表1-第1轮制剂设计

[0161]

样品	靶蛋白 (mg/ml)	靶 pH	柠檬 酸盐 (mM)	His (mM)	磷酸盐 (mM)	琥珀酸 盐 (mM)	Arg (mM)	NaCl (mM)	山梨 糖醇 (重 量%)	PS 80 (%)
F01	100	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F02	125	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F03	150	6.6	20	0	0	0	150	0	0	0.075
F04	150	6	0	0	0	20	0	75	2.5	0.075
F05	50	6.6	0	20	0	0	0	150	0	0.075
F06	100	7.6	0	20	0	0	0	0	5	0.075
F07	100	7.2	0	0	20	0	0	0	5	0.075
F08	150	7.2	0	20	0	0	0	0	5	0.075
F09	175	7.6	0	20	0	0	75	75	0	0.075
F10	125	7.2	0	20	0	0	25	0	5	0.075
F11	50	6.6	0	0	20	0	0	150	0	0.075
F12	100	6	0	0	20	0	0	0	5	0.075
F13	50	7.6	0	0	20	0	0	150	0	0.075
F14	150	6.6	0	0	0	20	25	0	5	0.075
F15	125	5.4	20	0	0	0	0	0	5	0.075
F16	100	5.4	0	0	0	20	0	75	2.5	0.075

[0162] 表2-第2轮制剂设计

[0163]

样品	靶蛋白 (mg/ml)	pH	柠檬 酸盐 (mM)	His (mM)	磷酸盐 (mM)	琥珀酸 盐 (mM)	Arg (mM)	Glu (mM)	Gly (mM)	NaCl (mM)	甘露 醇 (mM)	PS 80 (%)
F01	200	6.5 7	20	0	0	0	150	0	0	0	0	0.1
F02	200	6.7 5	0	0	0	0	150	0	0	0	0	0.1
F03	200	6.5 8	0	0	10	0	50	0	0	75	0	0.1
F04	200	6.7 4	0	0	0	0	25	0	200	0	0	0.1
F05	200	6.6	0	20	0	0	0	150	0	0	0	0.1

[0164]

		6										
F06	200	6.5 6	0	0	0	20	150	0	0	0	0	0.1
F07	200	6.9 8	0	20	0	0	50	0	150	0	0	0.1
F08	200	7.1 2	0	0	20	0	50	0	0	0	170	0.1
F09	200	6.8 4	0	0	0	20	25	0	0	125	0	0.1
F10	200	6.5 9	0	0	0	0	25	0	0	125	0	0.1
F11	200	6.6 8	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1
F12	200	6.9 5	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1
F13	200	7.0 8	0	10	0	0	50	50	0	0	60	0.1
F14	200	6.9 7	0	0	10	0	100	100	0	0	0	0.1
F15	200	6.6 6	0	10	0	0	100	100	0	0	0	0.1
F16	200	6.6 0	0	10	0	0	0	0	0	75	120	0.1
F17	200	6.5 7	0	10	0	0	0	0	0	150	0	0.1
F18	200	6.5 8	0	10	0	0	150	0	0	0	0	0.1

[0165] 表3-第3轮制剂设计

[0166]

样品	靶 pH	柠檬酸盐 (mM)	His (mM)	磷酸盐 (mM)	琥珀酸盐 (mM)	Arg (mM)	Glu (mM)	Gly (mM)	NaCl (mM)	甘露醇 (mM)	PS 80 (%)
F01	6.6	0	20	0	0	25	0	0	125	0	0.075

[0167]

F02	6.6	0	20	0	0	150	0	0	0	0	0.075
F03	6.6	0	20	0	0	75	0	0	75	0	0.075

[0168] 表4-第4轮制剂设计

	样品	靶蛋白 (mg/ml)	靶 pH	柠檬 酸盐 (mM)	His (mM)	磷酸盐 (mM)	琥珀酸 盐 (mM)	Arg (mM)	Glu (mM)	Gly (mM)	NaCl (mM)	甘露 醇 (mM)	PS 80 (%)
[0169]	F01	200	6.6	0	20	0	0	25	0	0	125	0	可变的
	F02	200	6.6	0	20	0	0	150	0	0	0	0	可变的

[0170] 通过用Slide-A-Lyzer Mini Dialysis装置(20kD MWC0, 2mL容量), 针对制剂安慰剂(缓冲剂和张力调节剂)透析原料药物质(BDS), 制备用于第1、2和3轮的制剂。利用下述透析程序: 针对milliQ水4小时, 在室温下针对安慰剂2小时, 伴随以300rpm的轨道振荡(3mm轨道半径振荡器), 随后为针对安慰剂的另外2次交换, 以及在室温下的另外4小时(2小时/交换, 300rpm轨道振荡), 以及最后的在2-8℃下的另一次缓冲液交换和透析(轨道振荡, 300rpm)共另外17-24小时。需要时, 可以将聚山梨醇酯80(PS80)掺料到来自在milliQ水中制备的10% (w/v) 储备溶液的给定制剂内。以类似的方式制备用于第4轮的制剂, 其中除了用Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette进行透析, 以减少在透析期间由不含PS80的蛋白质所经历的剪切之外。使用离心旋转浓缩仪, 将所有样品浓缩至靶浓度。

[0171] 在包含20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸盐酸盐、125mM氯化钠、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯80, pH 6.6-6.8的制剂缓冲液中, 包含209mg/mL的API浓度的药物经受了应激、稳定性、冻融和药物生产应激研究。对于使用中的相容性研究, 通过制剂缓冲液将药物稀释至180mg/mL。安慰剂对照是20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% (w/v) PS80, pH 6.6。

[0172] 亚环境差示扫描量热法(DSC)分析确定该制剂在208.8mg/mL和180mg/mL两者下的玻璃化转变温度(T_g')均为 $\sim -34.3^\circ\text{C}$ 。在25℃下通过密度计对以180mg/mL的制剂以及安慰剂获取的密度测量分别为 $1.0588\text{g}/\text{cm}^3$ 和 $1.0050\text{g}/\text{cm}^3$ 。所有样品都不含可见微粒。在24小时过程内, 与时间零相比, 未检测到外观中的变化。

[0173] 对于各个稳定性样品的制备, 使用Millipore Millex-GV注射器式滤器(0.22 μm), 对每种制剂(散装材料)进行无菌过滤。过滤后, 将0.5mL等分到1mL玻璃小瓶内, 用塞子(13mm橡胶塞)塞住, 并且用卷曲的铝盖密封。使用先前已灭菌的材料(例如, 小瓶、塞子等), 在生物安全柜中进行无菌过滤和等分。

[0174] 通过Instron Mechanical Tester评价可注射性, 使用不同的针规和长度以及18℃和25℃的样品温度, 检查以0.1-mL/分钟的恒定速率排出药物产品所需的磅力。结果显示经由27G 1/2"针在25℃下排出的以180mg/mL的药物产品需要6.5磅力。

[0175] 实例3: 粘度

[0176] 对于非应激材料(标称为t0), 测量来自第1轮和第2轮的样品的粘度。使用Rheosense m-VROC流变仪, 在 1000s^{-1} 的剪切速率和25℃的温度下测量粘度。填充有100 μL (标称地)给定制剂的100 μL Hamilton气密注射器用于执行测量。一般地, 收集4个测量值/制剂, 其中最后2次求平均值, 并且记录为制剂粘度。来自第1轮的粘度结果显示于下表5中, 来自第2轮的粘度结果显示于下表6中, 而来自第3轮的粘度结果显示于下表7中。示出了蛋白质浓度对来自两种第3轮制剂的粘度的作用的图显示于图1中。

[0177] 使用UV吸收光谱法确定抗OSMR抗体的浓度。简言之,在1cm光程的UV透明比色杯中,在280nm处确定稀释的抗OSMR抗体的吸光度,并且通过减去在320nm处的样品吸光度来校正散射。吸光度针对不含蛋白质的空白样品进行确定,并且利用比尔定律 ($\epsilon_{280,1\text{cm}} = 1.62\text{ml/mg*cm}$) 转换为蛋白质含量。由于样品进行稀释以进行测量,因此必须将该浓度乘以稀释倍数(比重测定),以获得实际浓度。

[0178] 表5-第1轮粘度

[0179]	样品	实际 pH	实际浓度 (mg/mL)	粘度 (mPa*s)
	F01	6.60	96.0	2.3
	F02	6.59	126.0	3.2
	F03	6.57	144.6	5.3
	F04	6.01	145.0	6.3
	F05	6.57	49.4	1.3
[0180]	F06	6.89	98.8	3.3
	F07	7.17	100.7	3.1
	F08	6.60	147.4	8.2
	F09	7.50	166.7	8.3
	F10	7.19	126.5	4.5
	F11	6.54	51.2	1.4
	F12	6.09	95.9	3.1
	F13	7.47	49.6	1.4
	F14	6.56	149.9	7.0
	F15	5.48	119.6	5.1
	F16	5.39	100.6	2.8

[0181] 表6-第2轮粘度

[0182]

样品	实际 pH	实际浓度 (mg/mL)	粘度 (mPa*s)
F01	6.57	206.0	15.4
F02	6.75	205.7	15.9
F03	6.58	200.7	16.2
F04	6.74	197.6	22.3
F05	6.66	201.2	22.3
F06	6.56	204.0	15.4
F07	6.98	201.0	20.0
F08	7.12	201.4	20.9
F09	6.84	201.3	16.7
F10	6.59	195.2	14.6
F11	6.68	190.5	16.3
F12	6.95	195.0	19.9
F13	7.08	191.0	18.5
F14	6.97	193.8	17.2
F15	6.66	195.5	16.9
F16	6.60	196.0	18.9
F17	6.57	199.8	17.1
F18	6.58	198.5	15.1

[0183] 表7-第3轮粘度

[0184]

样品	实际浓度 (mg/mL)	温度 (° C)	剪切速率 (1/s)	粘度 (mPa*s)
F01	175.97	25	1000	10.81
F01	206.91	25	1000	19.40
F01	229.02	25	700	38.11
F01	253.07	25	500	75.27
F02	179.0	25	1000	9.63
F02	201.7	25	1000	16.65
F02	230.6	25	700	32.29
F02	252.2	25	500	59.47

[0185] 粘度对于在第1轮中的所有制剂都相对很低,即使对于高于150mg/mL蛋白质的那

些制剂(例如,F09的粘度在166mg/ml下仅为8.3mPa*s)。关于赋形剂的粘度调节效应,在相等的蛋白质浓度下,Arg*HCl看起来对粘度减少具有最大影响。NaCl看起来也减少粘度,尽管不如Arg*HCl有效。含有山梨糖醇作为张力调节剂的制剂一般显示出较高的粘度。pH和缓冲剂对粘度的作用尚不明显。一般而言,粘度以蛋白质浓度依赖性方式增加,显然在很大程度上不依赖于pH。

[0186] 在第2轮中,发现当蛋白质浓度为大约200mg/mL时,较低的pH值(在6.6-7.2的范围内)减少粘度。还发现Arg和NaCl在降低粘度方面特别有效。所有第2轮制剂都显示出<23cP的粘度值,其对于以200mg/mL的单克隆抗体视为极佳的。图1示出了这两种制剂的粘度在某些浓度下可以高于30cp。

[0187] 在各种受控温度(4°C、15°C、18°C、25°C和35°C)下,测量在20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸盐酸盐、125mM氯化钠、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯80,pH 6.6中的原料药的粘度。对于每个温度测量了三(3)个数据集。表8和9分别概述了关于以208mg/mL和180mg/mL分析的样品的表格结果。图2示出了在所示温度范围内两种制剂样品的粘度变化。如图2中所示,在各种受控温度(4°C、15°C、18°C、25°C和35°C)下,在180mg/mL和209mg/mL两者下,通过流变法测试的粘度结果显示随着温度增加和/或活性药物梯度(API)浓度降低在粘度中的显著降低。

[0188] 表8. 208.8mg/mL靶蛋白浓度在不同温度下的粘度

[0189]

在 208.8 mg/mL 下通过流变法的粘度						
温度 (°C)	测试#	速度 (RPM)	剪切应力 (达 因/cm ²)	剪切速率 (1/s)	转矩 (%)	粘度 (cP)
5° C	1	2.5	14.81	18.8	62.9	79.1
	2	3.0	18.07	22.5	78.5	80.0
	3	3.5	21.27	26.3	92.5	81.0
15° C	1	6.5	19.01	48.8	82.4	39.4
	2	7.0	20.88	52.5	90.7	39.8
	3	7.5	22.28	56.3	96.8	39.7
18° C	1	7.5	18.55	56.3	80.6	33.0
	2	8.2	20.23	61.5	87.8	32.9
	3	8.6	21.50	64.5	93.5	33.3
25° C	1	12.0	21.15	90.0	91.9	23.5
	2	12.2	21.70	91.5	94.3	23.8
	3	12.4	22.23	93.0	96.7	23.9
35° C	1	15.0	21.01	112.5	91.3	18.9
	2	15.5	21.84	116.3	94.8	18.9
	3	16.0	23.02	120.0	99.2	19.1

[0190] 表9. 180mg/mL靶蛋白浓度在不同温度下的粘度

在 180 mg/mL 下通过流变法的粘度						
温度 (°C)	测试#	速度 (RPM)	剪切应力 (达因/cm ²)	剪切 速率 (1/s)	转矩 (%)	粘度 (cP)
5° C	1	7.3	20.51	54.8	88.9	37.5
	2	7.5	21.15	56.3	91.8	37.6
	3	7.7	21.82	57.8	94.9	37.8
15° C	1	13.0	20.03	97.5	87.1	20.6
	2	13.5	20.97	101.3	91.2	20.7
	3	14.0	21.82	105	94.9	20.8
18° C	1	15.0	19.93	112.5	86.7	17.6
	2	15.5	20.58	116.3	89.7	17.7
	3	16.0	21.22	120	92.3	17.7
25° C	1	20.0	19.50	150	84.3	13.0
	2	20.7	19.91	155.3	86.9	12.8
	3	21.4	20.67	160.5	90.0	12.9
35° C	1	30.0	20.72	225	90.1	9.2
	2	31.0	21.45	232.5	93.2	9.2
	3	32.0	22.46	240	97.5	9.4

[0193] 实例4:在4周过程内不同制剂的稳定性

[0194] 测试了来自第1轮的样品,以确定蛋白质浓度、缓冲剂种类、pH以及其它赋形剂(Arg、NaCl、山梨糖醇)的包括对抗OSMR抗体的贮存稳定性的作用。样品在40°C下贮存两周(t₂)或在25°C下贮存四周(t₄)后进行分析。来自第1轮的样品的初始渗透压显示于下表10中,并且来自第2轮的样品的初始渗透压显示于下表11中。来自第1轮和第2轮样品的实际pH值和蛋白质浓度分别包括在上文的表5和表6中。在40°C下贮存2周的第1轮F15和F16样品中可见蛋白质沉淀。

[0195] 表10-第1轮渗透压

样品	渗透压 (mOsm/kg)
F01	336
F02	340
F03	341
F04	363
F05	319

F06	345
F07	357
F08	359
F09	315
F10	388
F11	334
F12	351
F13	341
F14	423
F15	372
F16	349

[0197] 表11-第2轮渗透压

样品	渗透压 (mOsm/kg)
F01	341
F02	288
F03	283
F04	N/A
F05	N/A
F06	347
F07	N/A
F08	N/A
F09	369
F10	317
F11	203
F12	N/A
F13	N/A
F14	237
F15	229
F16	322
F17	323
F18	311

[0199] 单体纯度

[0200] 还对第1轮和第2轮样品执行尺寸排阻色谱,以确定在 t_0 时、在两周(t_2)和四周(t_4)后的单体纯度,而第4轮样品在冻融和搅动后测试单体纯度。尺寸排阻色谱(SEC)通过经由凝胶过滤基于其大小分离分子。凝胶由球形珠组成,所述球形珠含有特定大小分布的孔。当从基质内的孔中包括或排除不同大小的分子时,就发生分离。小分子扩散到孔内,并且它们通过色谱柱的流动根据其大小而受阻,而大分子则不进入孔中并且洗脱到柱的空体积中。因而,分子在通过柱时基于其大小进行分离,并且按分子量(MW)递减的次序洗脱。操作条件和凝胶选择取决于应用和所需的分辨率。由SEC执行的两种常见的分离类型是分馏

和脱盐(或缓冲液交换)。

[0201] 表12中提供了来自第1轮比较在40℃下的t0和t2、在25℃下的t0和t4、以及在5℃下的t0和t4的示例性单体纯度数据。表13中提供了来自第2轮比较在40℃下的t0和t4、在25℃下的t0和t4、以及在5℃下的t0和t4的示例性单体纯度数据。表14中提供了比较搅动和冷冻/融解(F/T)样品与对照的示例性单体纯度数据。还通过SEC确定了第1轮和第2轮样品中的低分子量(LMW)种类和高分子量(HMW)种类的百分比。表15中提供了比较来自第1轮的t0和t2的示例性LMW数据。表16中提供了比较在25℃下来自第2轮的t0和t4的示例性LMW数据。表17中提供了比较在5℃下来自第2轮的t0和t4的示例性LMW数据。表18中提供了比较来自第1轮的t0和t2的示例性HMW数据。表19中提供了比较在25℃下来自第1轮的t0和t4的示例性HMW数据。表20中提供了比较在5℃下来自第1轮的t0和t4的示例性HMW数据。表21中提供了比较在40℃下来自第2轮的t0和t2的示例性HMW数据。表22中提供了比较在25℃下来自第2轮的t0和t4的示例性HMW数据。表23中提供了比较在5℃下来自第2轮的t0和t4的示例性HMW数据。表24和表25提供了比较搅动样品和F/T样品与对照的示例性HMW数据。显示应激样品(在40℃下的F02)中的HMW种类的示例性色谱图呈现于图3中。

[0202] 来自第1轮的t2的SEC数据指示,抗OSMR抗体在应激条件下易于高分子量形成,并且低分子量种类的形成对于大多数样品是最低限度的。来自第1轮的t2的SEC数据指示,当琥珀酸盐在pH 6.0下使用时,在样品F04中观察到最高的单体损失。在第1轮中,在样品F05、F06和F10中观察到最小的单体损失,其含有蛋白质浓度分别为50、100和125mg/mL的组氨酸缓冲液。在150mg/mL的蛋白质浓度下,含有山梨糖醇的样品(F08和F14)中的单体损失比具有精氨酸的样品(F03)中更少。

[0203] 对于第1轮在25℃下来自t4的SEC数据指示与来自t2数据的那些相似的趋势,因为在pH≤6.0下在制剂中可见更高的单体损失。另外,在pH 7.2和7.6的磷酸盐制剂(分别为F07和F13)中可见更高的单体损失。组氨酸和柠檬酸盐制剂在单体损失方面进行类似地比较。单体损失几乎完全是由于HMW形成(主要是HMW 2)。对于贮存在2-8℃下的几乎所有制剂,观察到可忽略不计的单体损失。

[0204] 来自搅动和F/T样品(第4轮)的SEC数据指示,除了不包含PS80的搅动样品之外,纯度对于所有样品实际上都是未改变的(相对于t0)。对于这些样品,在HMW 1(聚集体)和HMW 2(可能是二聚体)两者中均存在增加。这些变化对于F02比F01大得多。

[0205] 表12-在t0、t2(40℃)、t4(25℃)和t4(5℃)时的第1轮单体纯度(%)

[0206]

样品	t0	t2 周 40℃	Δ t2 40° C	t4 周 25℃	Δ t4 25° C	t4 周 5℃	Δ t4 5° C
F01	98.73	96.63	2.10	98.56	0.18	98.70	0.03
F02	98.66	95.95	2.71	98.45	0.21	98.63	0.02
F03	98.61	94.86	3.74	98.31	0.30	98.56	0.04
F04	98.36	72.78	25.58	97.80	0.56	98.30	0.06
F05	98.86	97.73	1.13	98.76	0.09	98.83	0.03
F06	98.59	97.45	1.14	98.29	0.30	98.56	0.03
F07	97.92	95.88	2.04	97.10	0.82	97.80	0.12
F08	98.58	96.51	2.07	98.24	0.34	98.53	0.05
F09	98.47	96.37	2.10	98.10	0.38	98.39	0.08
F10	98.57	97.55	1.02	98.30	0.27	98.54	0.03
F11	98.54	97.24	1.30	98.22	0.31	98.49	0.05
F12	98.45	93.89	4.55	98.02	0.42	98.41	0.04
F13	98.22	96.35	1.87	97.60	0.62	98.12	0.10
F14	98.36	96.37	1.99	97.94	0.43	98.32	0.04
F15	98.56	沉淀的	沉淀的	97.25	1.31	98.51	0.05
F16	98.61	沉淀的	沉淀的	97.01	1.60	98.56	0.05

[0207] 表13-在t0、t2(40℃)、t4(25℃)和t4(5℃)时的第2轮单体纯度(%)

[0208]

样品	t0	t2 周 40℃	Δ t2 40° C	t4 周 25℃	Δ t4 25° C	t4 周 5℃	Δ t4 5° C
F01	98.48	91.41	7.07	98.08	0.40	98.42	0.05
F02	98.43	93.74	4.69	98.05	0.37	98.31	0.12
F03	98.35	93.31	5.05	97.81	0.54	98.22	0.14
F06	98.48	91.56	6.92	98.06	0.42	98.45	0.03
F09	98.10	94.71	3.39	97.47	0.63	97.98	0.12
F10	98.27	92.55	5.72	97.72	0.55	98.12	0.15
F11	98.58	95.06	3.52	98.11	0.47	98.48	0.10
F14	98.44	95.60	2.84	97.94	0.49	98.30	0.14
F15	98.62	94.98	3.64	98.24	0.38	98.54	0.08

[0209]

F16	98.40	94.66	3.75	97.79	0.61	98.34	0.06
F17	98.45	91.90	6.55	97.78	0.67	98.30	0.15
F18	98.66	91.47	7.19	98.31	0.36	98.56	0.10

[0210] 表14-关于对照、搅动和F/T样品的第4轮单体纯度(%)

[0211]

样品	对照	搅动的	Δ 搅动的	5x F/T	Δ 5x F/T
F01 不含 PS80	99.10	98.89	0.21	99.05	0.05
F01 0.03% PS80	98.53	98.59	-0.06	98.58	-0.05
F01 0.07% PS80	98.55	98.60	-0.06	98.47	0.07
F01 0.1% PS80	98.54	98.61	-0.07	98.59	-0.05
F02 不含 PS80	99.14	98.07	1.07	99.15	-0.01
F02 0.03% PS80	98.71	98.62	0.09	98.68	0.03
F02 0.07% PS80	98.63	98.61	0.03	98.59	0.04
F02 0.1% PS80	98.63	98.67	-0.04	98.69	-0.06

[0212] 表15-第1轮%LMW, t0和t2(40℃)

[0213]

% LMW t0	% LMW t2 周	Δ LMW
0.06	0.13	0.08
0.06	0.13	0.08
0.05	0.14	0.09
0.06	0.17	0.11
0.05	0.12	0.07
0.05	0.09	0.04
0.05	0.10	0.04
0.05	0.12	0.07
0.06	0.16	0.10

[0214]

0.06	0.10	0.04
0.05	0.10	0.05
0.05	0.15	0.10
0.05	0.16	0.10
0.06	0.11	0.05
0.06	沉淀的	沉淀的
0.06	沉淀的	沉淀的

[0215] 表16-第2轮%LMW,t0和t4(25℃)

[0216]

样品	% LMW t0	% LMW t4周	Δ LMW
F01	0.05	0.04	-0.01
F02	0.03	0.03	0.00
F03	0.03	0.04	0.00
F06	0.04	0.06	0.02
F09	0.04	0.05	0.01
F10	0.03	0.03	0.00
F11	0.03	0.05	0.02
F14	0.03	0.04	0.01
F15	0.03	0.04	0.01
F16	0.03	0.05	0.01
F17	0.02	0.05	0.03
F18	0.03	0.04	0.00

[0217] 表17-第2轮%LMW,t0和t4(5℃)

[0218]

样品	% LMW t0	% LMW t4 周	Δ LMW
F01	0.05	0.03	-0.02
F02	0.03	0.04	0.01
F03	0.03	0.04	0.01
F06	0.04	0.03	-0.01
F09	0.04	0.04	0.00
F10	0.03	0.04	0.01
F11	0.03	0.04	0.01
F14	0.03	0.04	0.00

[0219]

F15	0.03	0.04	0.00
F16	0.03	0.02	-0.01
F17	0.02	0.04	0.02
F18	0.03	0.04	0.01

[0220] 表18-第1轮%HMW, t0和t2(40℃)

[0221]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t2 周	Δ HMW 1	HMW 2 t0	HMW 2 t2 周	Δ HMW 2
F01	0	1.25	1.25	1.21	1.99	0.78
F02	0	1.76	1.76	1.28	2.16	0.88
F03	0	2.63	2.63	1.34	2.37	1.03
F04	0	23.75	23.75	1.58	3.31	1.72
F05	0	0.50	0.50	1.09	1.65	0.56
F06	0	0.29	0.29	1.35	2.17	0.82
F07	0	0.36	0.36	2.02	3.67	1.64
F08	0	0.74	0.74	1.37	2.63	1.26
F09	0	0.91	0.91	1.47	2.57	1.10
F10	0	0.27	0.27	1.37	2.07	0.70
F11	0	0.38	0.38	1.41	2.28	0.87
F12	0	2.69	2.69	1.50	3.27	1.77
F13	0	0.40	0.40	1.73	3.09	1.36
F14	0	0.69	0.69	1.58	2.83	1.25
F15	0	沉淀的	沉淀的	1.38	沉淀的	沉淀的
F16	0	沉淀的	沉淀的	1.33	沉淀的	沉淀的

[0222] 表19-第1轮%HMW, t0和t4(25℃)

[0223]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t4 周	Δ HMW 1 t4	HMW 2 t0	HMW 2 t4 周	Δ HMW 2 t4
F01	0	0.005	0.005	1.21	1.38	0.17
F02	0	0.004	0.004	1.28	1.49	0.20
F03	0	0.006	0.006	1.34	1.62	0.28
F04	0	0	0.00	1.58	2.12	0.54
F05	0	0	0.00	1.09	1.17	0.08

[0224]

F06	0	0	0.00	1.35	1.65	0.30
F07	0	0	0.00	2.02	2.83	0.81
F08	0	0	0.00	1.37	1.70	0.33
F09	0	0.020	0.020	1.47	1.82	0.35
F10	0	0.005	0.005	1.37	1.63	0.26
F11	0	0.002	0.002	1.41	1.72	0.31
F12	0	0	0.00	1.50	1.91	0.41
F13	0	0.006	0.006	1.73	2.33	0.60
F14	0	0	0.00	1.58	2.00	0.43
F15	0	0.59	0.59	1.38	2.04	0.67
F16	0	0.85	0.85	1.33	2.02	0.69

[0225] 表20-第1轮%HMW, t0和t4(5℃)

[0226]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t4 周	Δ HMW 1 t4	HMW 2 t0	HMW 2 t4周	Δ HMW 2 t4
F01	0	0	0	1.21	1.25	0.04
F02	0	0	0	1.28	1.32	0.04
F03	0	0	0	1.34	1.39	0.05
F04	0	0	0	1.58	1.65	0.07
F05	0	0	0	1.09	1.12	0.03
F06	0	0	0	1.35	1.39	0.04
F07	0	0	0	2.02	2.15	0.13
F08	0	0	0	1.37	1.42	0.05
F09	0	0	0	1.47	1.56	0.09
F10	0	0	0	1.37	1.41	0.04
F11	0	0	0	1.41	1.46	0.04
F12	0	0	0	1.50	1.55	0.05
F13	0	0	0	1.73	1.82	0.10
F14	0	0	0	1.58	1.63	0.05
F15	0	0	0	1.38	1.43	0.05
F16	0	0	0	1.33	1.37	0.04

[0227] 表21-第2轮%HMW, t0和t2(40℃)

[0228]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t2 周	Δ HMW 1 t2	HMW 2 t0	HMW 2 t2 周	Δ HMW 2 t2
F01	0	5.90	5.90	1.48	2.58	1.11
F02	0	3.65	3.65	1.54	2.53	0.99
F03	0	3.59	3.59	1.61	3.00	1.39
F06	0	5.78	5.78	1.48	2.56	1.08
F09	0	2.02	2.02	1.87	3.19	1.32
F10	0	4.17	4.17	1.70	3.17	1.47
F11	0	2.18	2.18	1.39	2.66	1.27
F14	0	1.52	1.52	1.53	2.80	1.26
F15	0	2.43	2.43	1.35	2.49	1.14
F16	0	2.04	2.04	1.56	3.18	1.62
F17	0	4.74	4.74	1.52	3.23	1.71
F18	0	6.10	6.10	1.30	2.33	1.02

[0229] 表22-第2轮%HMW, t0和t4 (25℃)

[0230]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t4 周	Δ HMW 1 t4	% HMW 2 t0	% HMW 2 t4 周	Δ HMW 2 t4
F01	0	0	0	1.48	1.88	0.41
F02	0	0	0	1.54	1.92	0.37
F03	0	0	0	1.61	2.15	0.54
F06	0	0	0	1.48	1.88	0.40
F09	0	0	0	1.87	2.49	0.62
F10	0	0	0	1.70	2.25	0.55
F11	0	0	0	1.39	1.84	0.45
F14	0	0	0	1.53	2.02	0.49
F15	0	0	0	1.35	1.72	0.38
F16	0	0	0	1.56	2.16	0.60
F17	0	0	0	1.52	2.17	0.64
F18	0	0	0	1.30	1.66	0.35

[0231] 表23-第2轮%HMW, t0和t4 (5℃)

[0232]

样品	HMW 1 t0	HMW 1 t4 周	Δ HMW 1 t4	% HMW t0	% HMW t4 周	Δ HMW
F01	0	0	0	1.48	1.55	0.07
F02	0	0	0	1.54	1.65	0.11
F03	0	0	0	1.61	1.74	0.13
F06	0	0	0	1.48	1.53	0.04
F09	0	0	0	1.87	1.98	0.11
F10	0	0	0	1.70	1.84	0.14
F11	0	0	0	1.39	1.49	0.10
F14	0	0	0	1.53	1.67	0.13
F15	0	0	0	1.35	1.42	0.08
F16	0	0	0	1.56	1.63	0.07
F17	0	0	0	1.52	1.66	0.14
F18	0	0	0	1.30	1.40	0.09

[0233] 表24-关于对照、搅动和F/T样品的第4轮%HMW 1

[0234]

样品	HMW1 对照	HMW1 搅动的	HMW1 Δ 搅动的	HMW1 5x F/T	HMW1 Δ 5x F/T
F01 不含 PS80	0.11	0.19	0.07	0.12	0.01
F01 0.03% PS80	0	0	0	0	0
F01 0.07% PS80	0	0	0	0	0
F01 0.1% PS80	0	0	0	0	0
F02 不含 PS80	0.14	0.65	0.51	0.12	-0.02
F02 0.03% PS80	0	0	0	0	0
F02 0.07% PS80	0	0	0	0	0
F02 0.1% PS80	0	0	0	0	0

[0235] 表25-关于对照、搅动和F/T样品的第4轮%HMW 2

[0236]	样品	HMW2 对照	HMW2 搅动的	HMW2 Δ 搅动的	HMW2 5x F/T	HMW2 Δ 5x F/T
	F01 不含 PS80	0.75	0.89	0.15	0.80	0.05
	F01 0.03% PS80	1.45	1.40	-0.05	1.41	-0.04
	F01 0.07% PS80	1.44	1.39	-0.05	1.51	0.07
	F01 0.1% PS80	1.44	1.38	-0.06	1.14	-0.04
	F02 不含 PS80	0.69	1.24	0.55	0.70	0.01
	F02 0.03% PS80	1.28	1.36	0.08	1.31	0.03
	F02 0.07% PS80	1.35	1.37	0.02	1.39	0.05
	F02 0.1% PS80	1.35	1.32	-0.03	1.31	-0.05

[0237] 执行偏最小二乘回归,以建模在t₂(在40℃下两周后的样品)时的单体含量。图4显示了描绘预测的相对于测量的单体含量的示例性图。

[0238] 在第1轮实验中,数据指示制剂4可能不是代表性的。数据指示组氨酸在该模型中看起来是稳定的,而柠檬酸盐和磷酸盐显示维持单体含量的很少能力。另外,虽然精氨酸看起来在较高的贮存温度(40℃)下使蛋白质不稳定,但它在较低的贮存温度(25℃或更低)下是保护性或稳定性的。可见山梨糖醇对抗体的稳定性几乎没有作用。NaCl看起来是所测试的那些中的最佳稳定剂。贮存稳定性看起来直到大约100mg/mL的蛋白质浓度是恒定的,但它高于该浓度降低。实际上,类似于第1轮,来自第2轮的SEC数据指示,抗体聚集的倾向随着抗体的较高浓度而增加,因为对于这些第2轮制剂(200mg/mL)形成的HMW组分的量大于对于来自第1轮的可比较的、较低蛋白质浓度的制剂测量的那些。

[0239] 电荷分布

[0240] 通过毛细管等电聚焦(cIEF)确定关于来自第1轮和第2轮的样品的主电荷变体(主峰)的纯度。使用Beckman Coulter试剂盒方法,在PA 800Plus仪器上进行cIEF。下表26中显示了在t₀时、在40℃下两周后(t₂)和在25℃下四周后(t₄),来自第1轮的主峰百分比的cIEF数据。下表27中显示了在t₀时、在40℃下两周后(t₂)和在25℃下四周后(t₄),来自第2轮的主峰百分比的cIEF数据。

[0241] 一般而言,主要同种型的损失与制剂的pH相关联。较高pH的制剂在t₂/40℃和t₄/25℃两者时均具有较大的主要同种型损失,其中损失主要表现为酸性电荷形式中的增加。第1轮中的一个例外是在t₂时的F04(pH6.0),其显示对主峰的酸性侧和碱性侧两者的主峰

损失。

[0242] 表26-第1轮%主峰,t0、t2和t4

			%主峰			%主峰		
样品	缓冲液	pH	t0	t2 周 40℃	Δ t2	t0	t4 周 25℃	Δ t4
F01	citrate	6.60	51.2	43.5	7.7	51.2	51.0	0.2
F02	citrate	6.59	50.9	43.5	7.4	50.9	50.7	0.2
F03	citrate	6.57	50.6	42.7	7.9	50.6	49.9	0.7
F04	succinate	6.01	49.0	36.8	12.2	49.0	48.8	0.2
F05	His	6.57	48.5	41.6	6.9	48.5	49.4	-0.9
F06	His	6.89	49.6	40.7	8.9	49.6	48.3	1.3
F07	phos	7.17	50.5	33.1	17.4	50.5	46.2	4.3
F08	His	6.60	50.5	41.8	8.7	50.5	51.0	-0.5
F09	His	7.50	50.1	34.5	15.6	50.1	46.1	4.0
F10	His	7.19	50.3	40.3	10.0	50.3	49.5	0.8
F11	phos	6.54	51.2	42.2	9.0	51.2	51.5	-0.3
F12	phos	6.09	51.4	41.4	10.0	51.4	51.5	-0.1
F13	phos	7.47	49.9	28.0	21.9	49.9	45.5	4.4
F14	succinate	6.56	51.0	43.4	7.6	51.0	51.8	-0.8
F15	citrate	5.48	50.5	沉淀	沉淀	50.5	49.0	1.5
F16	succinate	5.39	52.0	沉淀	沉淀	51.7	48.0	3.7

[0244] 表27-第2轮%主峰,t0、t2和t4

		%主峰			%主峰		
样品	pH	t0	t2 周 40℃	Δ t2	t0	t4 周 25℃	Δ t4
F01	6.57	51.1	42.4	8.7	51.1	50.6	0.5

[0246]	F02	6.75	50.8	44.4	6.4	50.8	48.8	2.0
	F03	6.58	50.9	42.6	8.3	50.9	49.6	1.3
	F06	6.56	50.7	44.2	6.5	50.7	50.1	0.6
	F09	6.84	50.5	45.2	5.3	50.5	49.4	1.1
	F10	6.59	51.1	45.0	6.1	51.1	49.2	1.9
	F11	6.68	50.3	44.4	5.9	50.3	49.2	1.1
	F14	6.97	49.8	39.1	10.7	49.8	47.0	2.8
	F15	6.66	50.3	43.9	6.4	50.3	49.0	1.3
	F16	6.60	49.6	43.7	5.9	49.6	48.7	0.9
	F17	6.57	49.4	42.1	7.3	49.4	48.7	0.7
	F18	6.58	50.4	44.3	6.1	50.4	48.8	1.6

[0247] 执行偏最小二乘回归,以建模在t2(在40℃下两周后的样品)和t4(在25℃下四周后的样品)两者时,来自第1轮的主峰百分比数据中的cIEF差异。关于t2的模型仅使用来自制剂1-13的数据。由t2/40℃数据生成的偏最小二乘(PLS)模型证实,与赋形剂如甘露醇相比,通过NaCl提供的稳定作用。图5显示了描绘在t2时主峰百分比中预测的相对于测量的cIEF差异的示例图。图6显示了描绘在t4时主峰百分比中预测的相对于测量的cIEF差异的示例图。图7显示了在t2和t4时,关于各种制剂变量的相关系数。

[0248] 对界面损伤的易感性

[0249] 测试了来自第4轮的样品,以确定当暴露于冻融(F/T)和搅动应激时,抗OSMR抗体(由不同水平的PS80配制)对界面损伤的易感性。通过将样品在-80℃下冷冻≥17小时,随后在室温下融解大约4小时来进行F/T研究。在冻融循环之间将样品混合(通过涡旋)。总共执行了5个F/T循环。搅动通过在25℃下以590rpm(在轨道振动器上,3mm轨道)振荡24小时进行。对于F/T和搅动研究两者,容器/封闭物由具有Fluorotec塞子的1mL 1型玻璃小瓶组成。填充体积为400μL,并且小瓶取向对于F/T和搅动研究分别为垂直和水平的。

[0250] 选择两种制剂以进行这项研究(基于它们的粘度和稳定性概况),并且其组成在上表4中列出。关于每个样品测量的PS80含量在下表28中给出。这些分析的结果概括于下文。使用PS80测定确定关于每种制剂的PS80含量,所述PS80测定由使用RP-HPLC的游离油酸测定组成,以间接测定PS80含量。通过水解给定制剂中包含的PS80获得游离油酸。然后经由反相高效液相色谱(RP-HPLC)分析该游离油酸,并且针对用PS80标准(水解以获得游离油酸)生成的标准曲线确定浓度,所述PS80标准由用于制备给定制剂的相同PS80(此处为JT Baker)制备。标准曲线由范围为0.0005-0.005%(w/v)PS80的5种PS80浓度组成。

[0251] 表28-第4轮测量的PS80含量

[0252]

样品	测量的 PS80 含量(% w/v)
F01 不含 PS80	N/A
F01 0.03% PS80	0.027
F01 0.07% PS80	0.068
F01 0.1% PS80	0.095
F02 不含 PS80	N/A
F02 0.03% PS80	0.027
F02 0.07% PS80	0.065
F02 0.1% PS80	0.091

[0253] 关于搅动和F/T样品从在280nm下的UV吸光度(A₂₈₀)获得的蛋白质含量显示于下表29中。与原材料(PS80前材料)相比,关于所有样品的蛋白质含量都是未改变的(在测量误差内),指示对于这些样品未发生能够改变蛋白质浓度的显著量的沉淀。

[0254] 表29-第4轮蛋白质含量(mg/mL)

[0255]

样品	原材料(mg/mL)	搅动的 (mg/mL)	5x F/T
F01 不含 PS80	191.42	191.60	190.01
F01 0.03% PS80	188.23	194.10	193.26
F01 0.07% PS80	188.23	194.71	192.81

[0256]	F01 0.1% PS80	188.23	194.01	191.14
	F02 不含 PS80	186.73	188.29	186.76
	F02 0.03% PS80	195.24	201.25	195.72
	F02 0.07% PS80	195.24	204.66	198.88
	F02 0.1% PS80	195.24	198.01	194.62

[0257] 第4轮研究,包括另外的亚可见颗粒 (SVP) 和动态光散射 (DLS) 分析 (数据未显示) 指示,在某些条件下,抗OSMR抗体在不存在PS80的情况下易于颗粒形成。特别地,该分子看起来在搅动过程期间最易于颗粒形成。在缺少PS80的样品中,SEC结果显示含有NaCl的F01能够压制杂质的形成至比缺乏NaCl的F02更大的程度。仅0.03% (w/v) 的PS80的包括显示足以保护不受聚集体的形成。具有以0.03%、0.07%和0.1% (w/v) 的PS80的F01和F02制剂通过SEC和SVP显示为保护不受聚集体形成至相似的程度。另外,在搅动后,与F02制剂相比, F01制剂看起来较不易于SVP形成 (总颗粒计数)。

[0258] 实例5:在不同温育温度下的延长时期内的原料药稳定性

[0259] 该实例示出了制剂缓冲液 (20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸盐酸盐、125mM氯化钠、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯80, pH 6.6) 中的抗OSMR β 抗体在-70℃或5℃的温度稳定至少3个月。从在不同温度下的贮存中取出样品,并且检查各种特征。图8示出了相对于基线 (时间=0), 来自-70℃和5℃的贮存温度在指示时间段下取出用于检查的两个示例性样品的观察特征。图9示出了相对于基线,来自25℃ (加速的) 和40℃ (应激条件) 的贮存温度在指示时间段下取出的两个示例性样品的观察特征。在-70℃和5℃的不同贮存温度下 (图8) 以及在通过在25℃下贮存的加速条件下 (图9), 在三个月的时期内的尺寸排阻色谱 (SEC) 结果指示聚集体的相对量对于长达3个月反复低于5%。另外,在指示时间下,在三个月的时期内,通过非还原毛细管凝胶电泳 (CE-SDS (NR)) 分析制剂样品,以检测完整的IgG单体和IgG片段,作为制剂稳定性的量度。图中的非还原SDS数据指示,在-70℃和5℃的贮存温度下 (图8) 以及在通过在25℃下贮存的加速条件下,大于90%的抗体 (原料药) 作为完整单体存在3个月的时期。然而,对于在40℃下的贮存 (图9), 样品显示更高的聚集体百分比和更低的完整IgG单体百分比。

[0260] 实例6:原料药生产应激-稳固性分析

[0261] 在该示例性研究中,使用在Sartorius Celsius Flexible Freeze and Thaw (FFT) 容器内的安慰剂 (20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸-HCl、125mM NaCl、0.05% PS80, pH 6.6) 生成冻融曲线。基于冻融曲线,使制剂缓冲液 (20mM L-组氨酸、25mM L-精氨酸盐酸盐、125mM氯化钠、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯80, pH 6.6-6.8) 中的原料药经受反复的冻/融循环,并且置于25℃下以评价在与原料药生产有关的应激条件后制剂的稳固性。

[0262] 在该原料药生产应激研究期间,通过经受三 (3) 次连续的冻/融循环,对原料药施

加应激,随后为在25℃下的三(3)个月温育。制剂的另外样品(对照)保持在2-8℃下,以充当不受应激的对照。

[0263] 在通过受控冷冻和融解的三(3)次循环施加应激后,通过外观、pH、API浓度、SE-UPLC、IE-HPLC或MFI,当前制剂中的API并未显示出与不受应激的对照的显著差异。

[0264] 在25℃下的3个月温育后,在受应激样品和对照样品之间没有注意到目视外观、pH或API浓度中的差异。通过由CE-SDS正交支持的SE-UPLC观察到轻微的物理降解。通过MFI与对照相比,受应激样品显示出亚可见颗粒计数中的增加。通过IE-HPLC观察到轻微的化学修饰。这些降解可能是由于热应激,而不是冻融循环的结果。主要降解物通过SE-UPLC鉴定为聚集体种类且通过IE-HPLC鉴定为酸性种类。

[0265] 实例7:原料药的使用相容性

[0266] 在该示例性研究中,经由21G 1 1/2”针,将1mL药物产品吸入一次性使用的3-cc和1-cc无菌注射器内。然后将填充注射器与附接的针一起在25℃±2℃和5±3℃稳定室中温育,并且在六(6)个时间点下进行分析:0、1、4、8、16和24小时。在每个时间点,将药物通过27G1/2”针从注射器中排出到无菌的2cc小瓶内。立即通过目视外观、浓度、SEC和MFI,对排出的样品进行分析。所有样品都不含可见颗粒。目视观察通过温度贮存条件或贮存持续时间保持不变。无论注射器大小或温育温度如何,关于所有样品的API浓度都保持在靶浓度下或附近($\Delta \leq 2.3\%$)。

[0267] 此外,无论注射器尺寸如何,与时间零值相比,在5℃或25℃下温育24小时后,未检测到在色谱概况或峰百分比中的显著变化。结果与时间零值以及不受应激的对照样品可比较。

[0268] 等价方案

[0269] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验确定本文所述本发明的特定实施例的许多等价方案。本发明的范围并不预期限于上文说明书,而是如下述权利要求中所述:

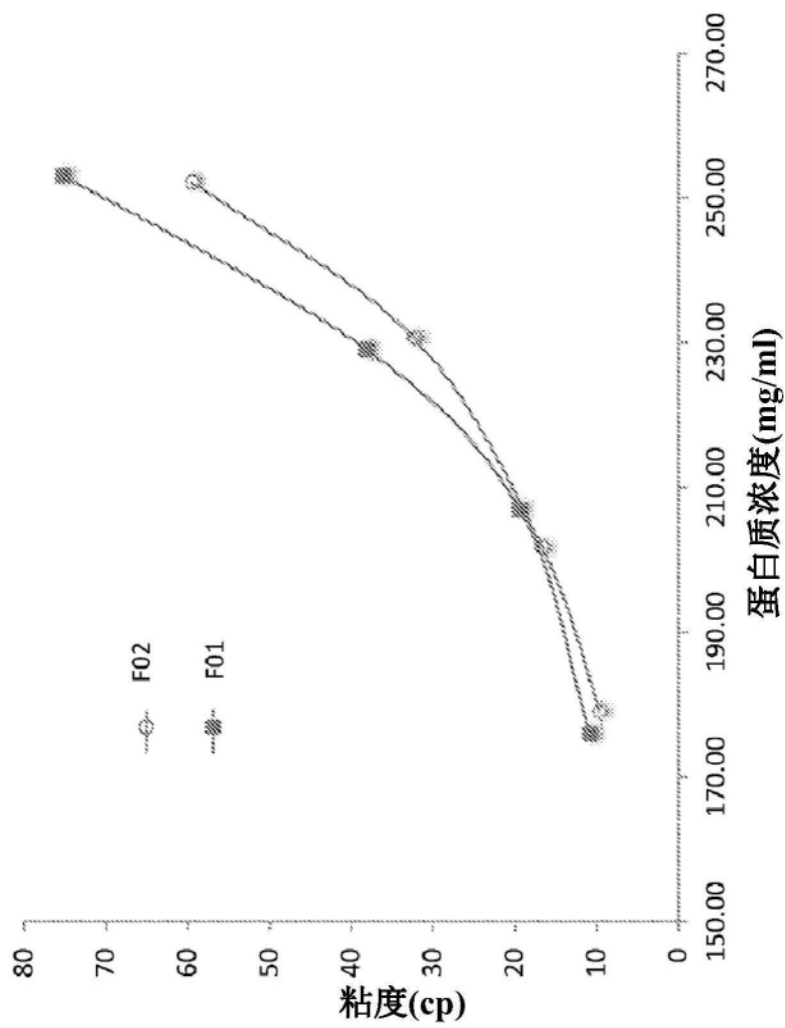


图1

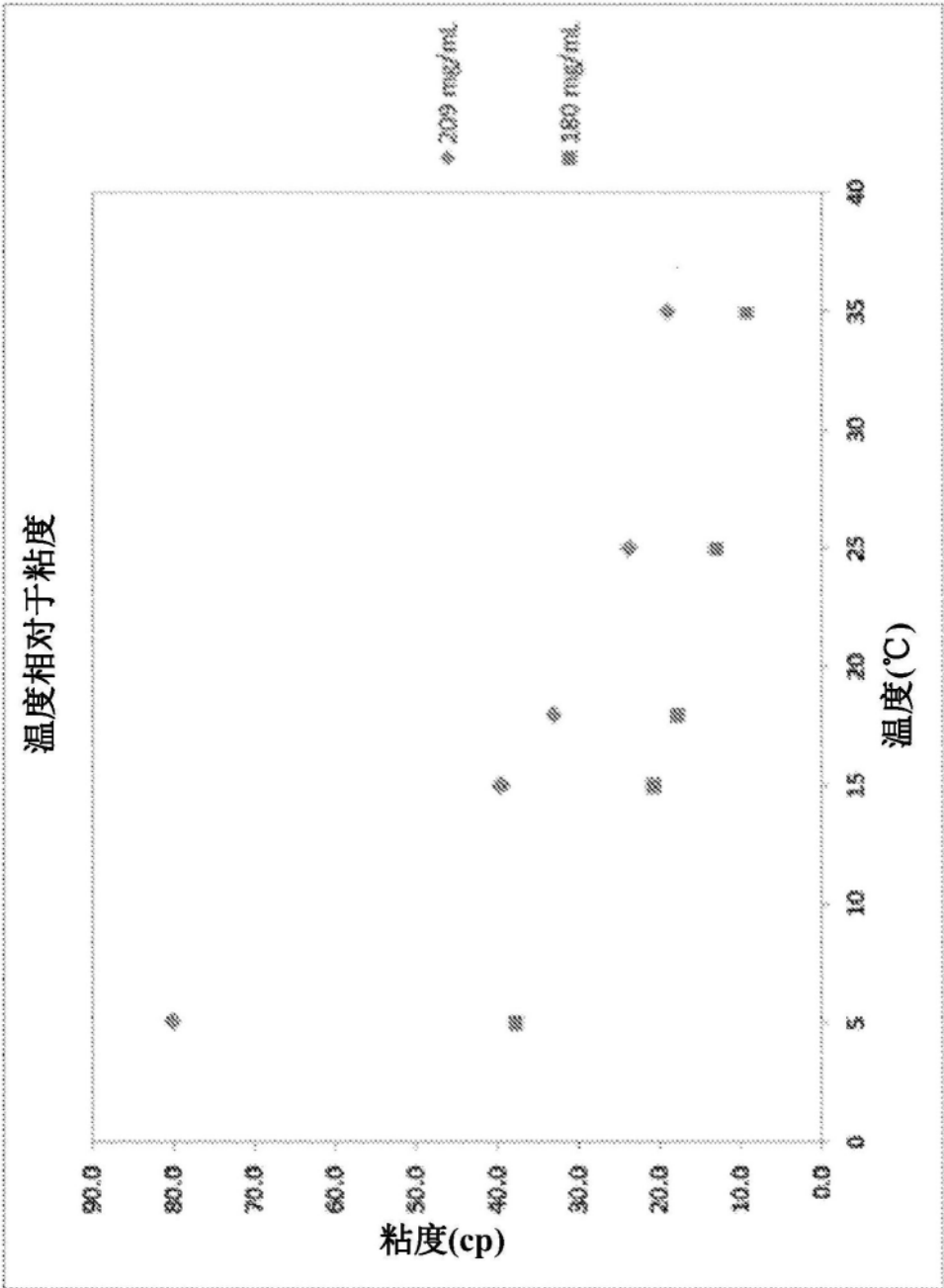


图2

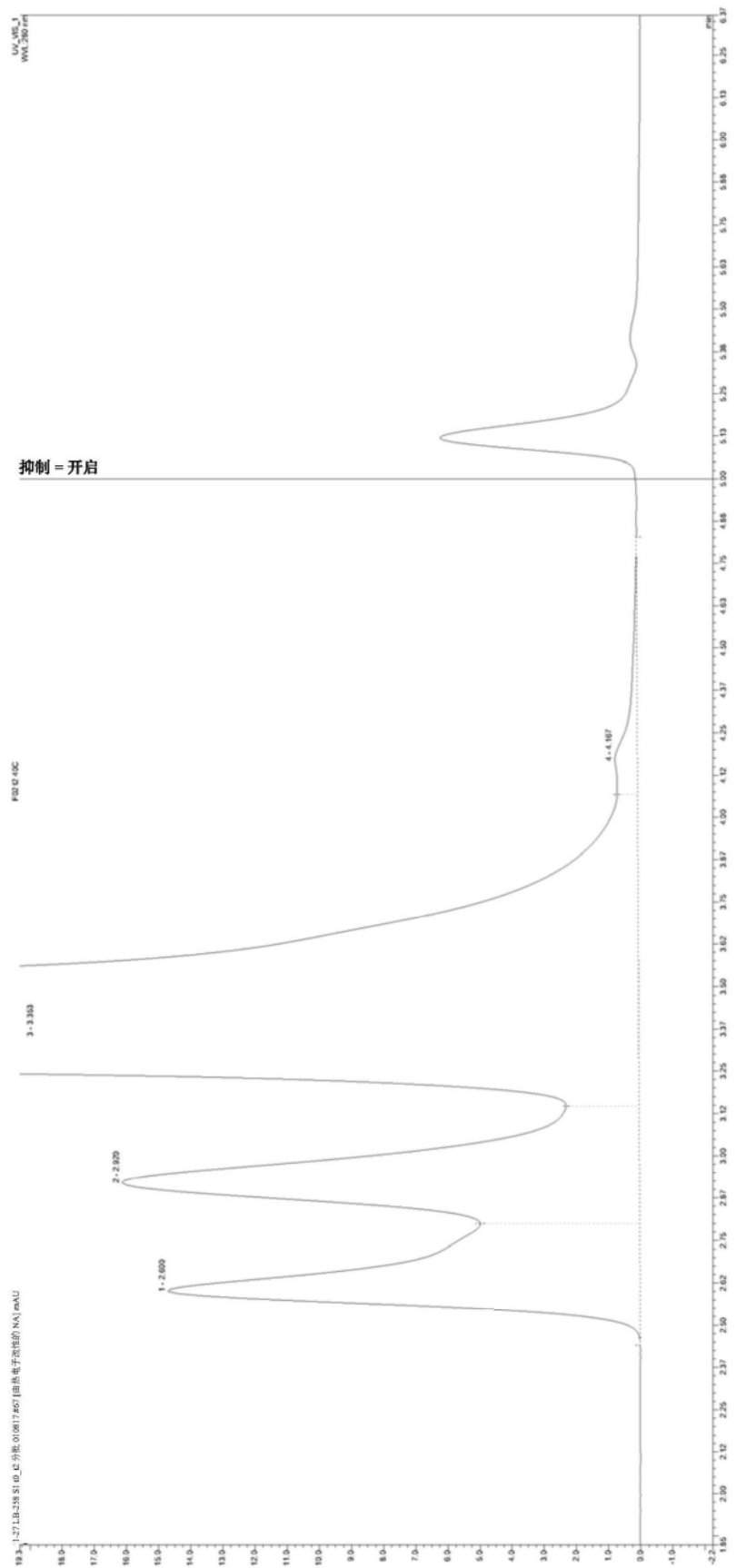


图3

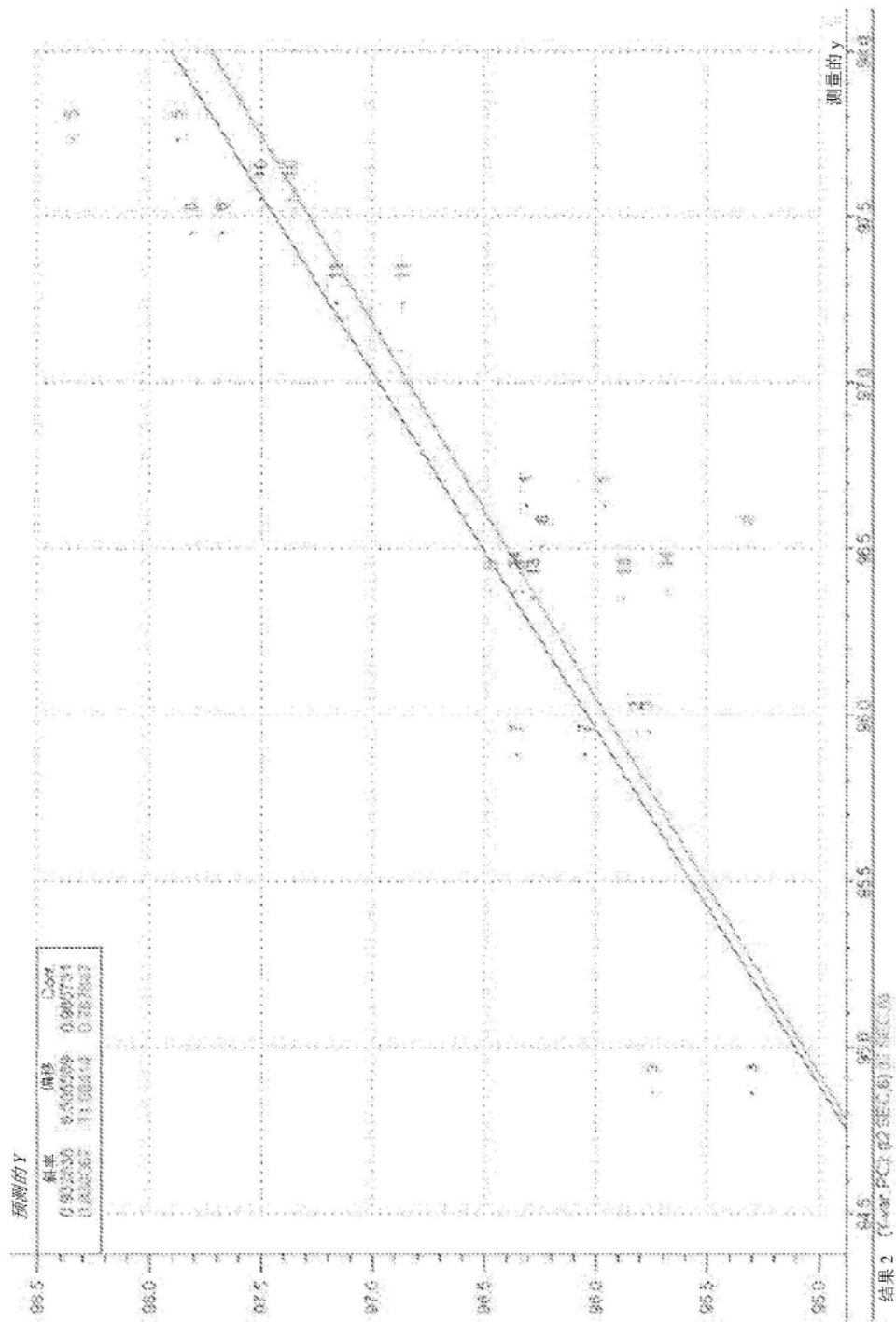


图4

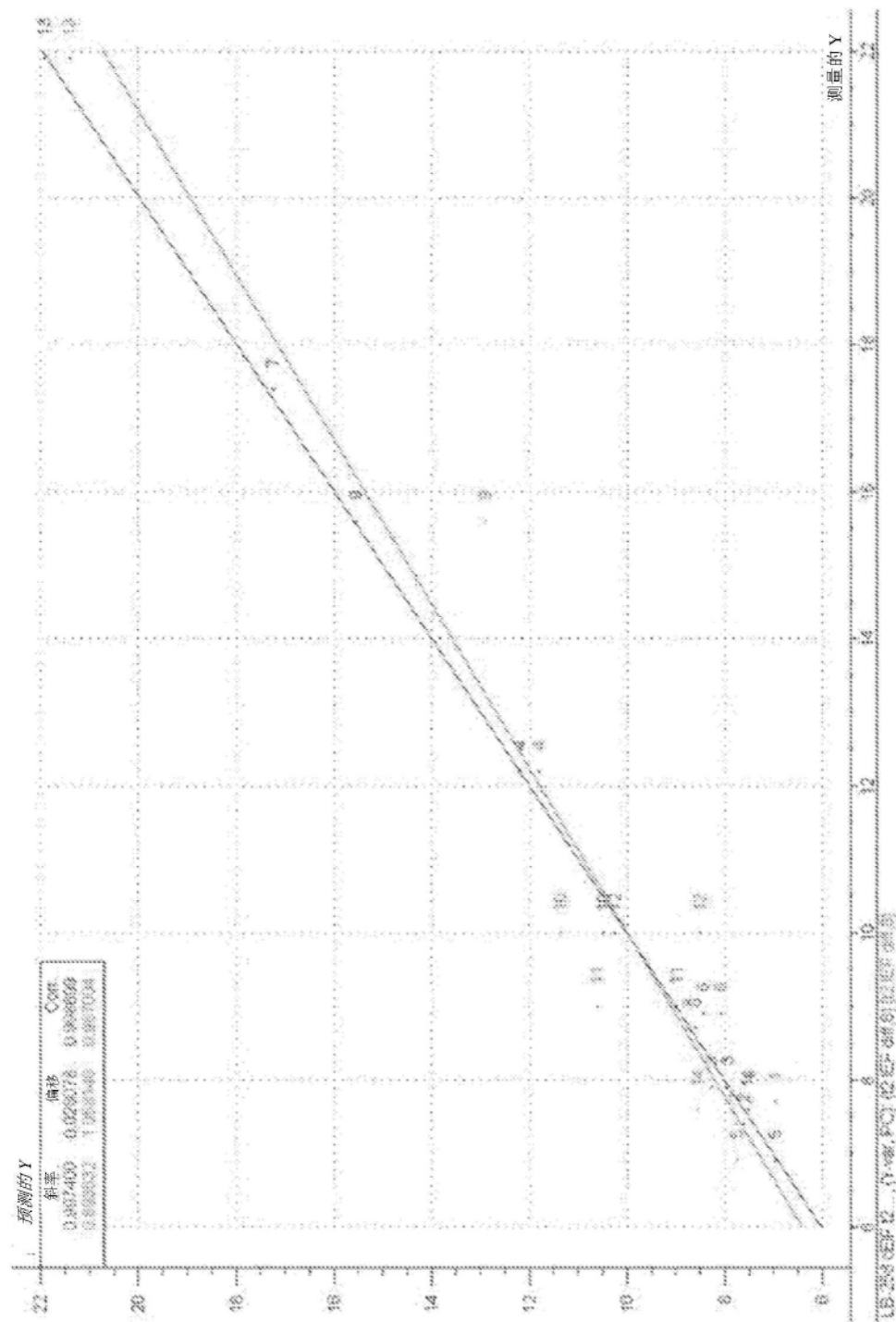


图5

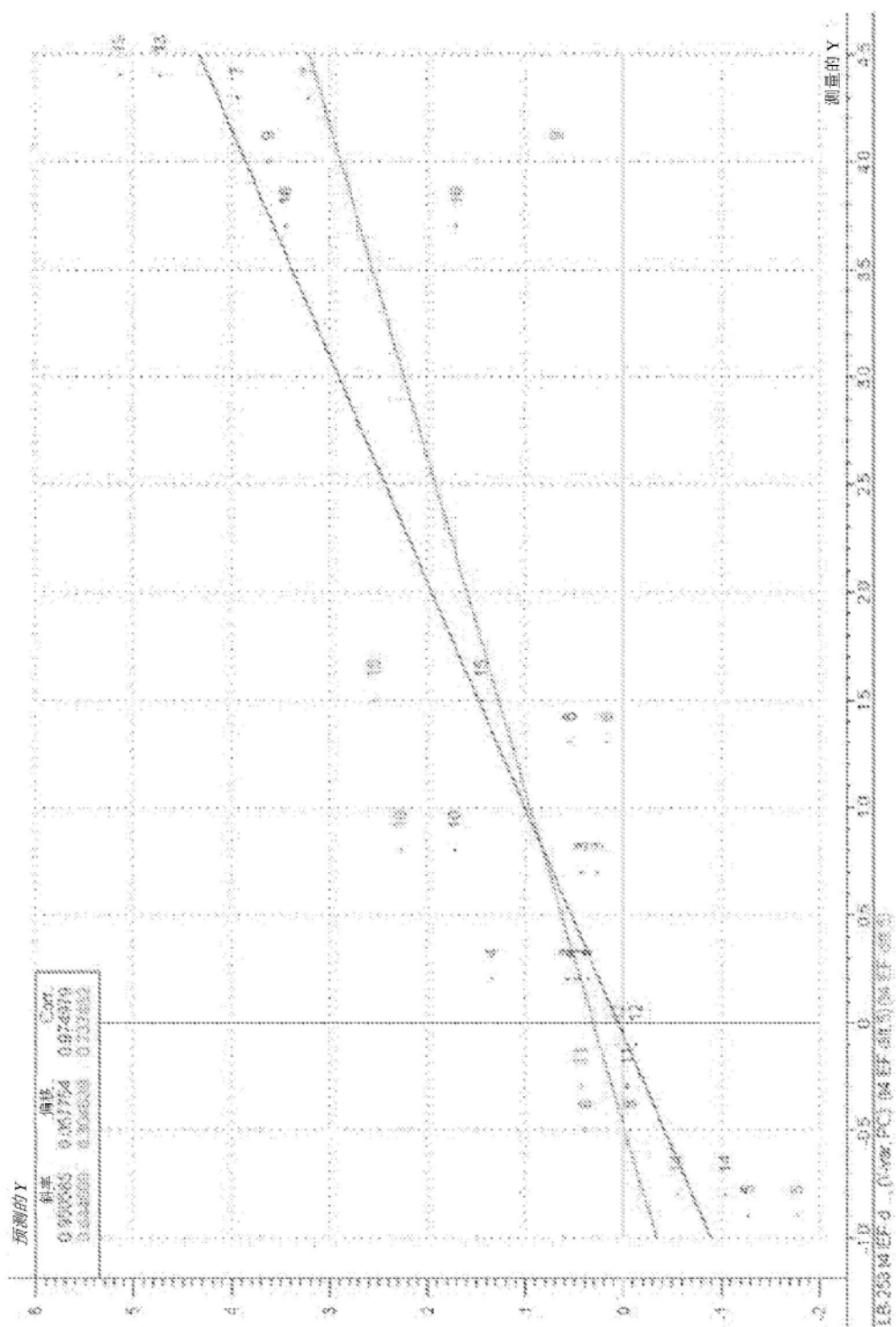


图6

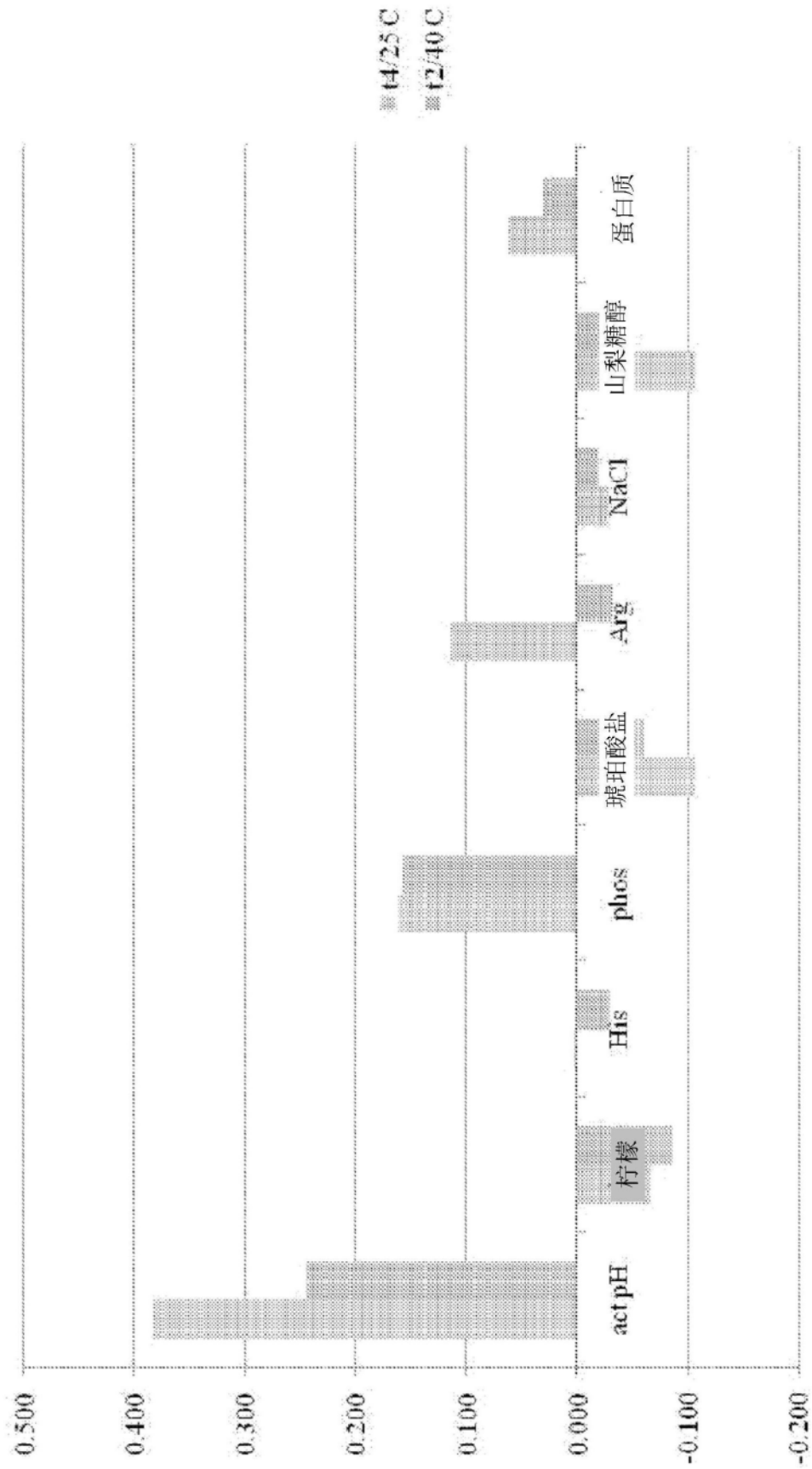


图7

样品 1

测试	基线	1 个月	3 个月	1 个月	3 个月
贮存温度	- 70°C	-70°C	-70°C	5°C	5°C
pH	6.7	6.7	6.6	6.6	6.6
蛋白质浓度(mg/ml)	201	211	182	209	186
SEC (%聚集体)	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
CE-SDS (NR) (%单体)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%

样品 2

测试	基线	0.5 个月	1 个月	3 个月	0.5 个月	1 个月	3 个月
贮存温度	- 70°C	-70°C	-70°C	-70°C	5°C	5°C	5°C
pH	6.7	6.8	6.7	6.6	6.8	6.7	6.6
蛋白质浓度(mg/ml)	178	178	185	177	179	183	171
SEC (%聚集体)	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
CE-SDS (NR) (%单体)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%

图8

样品 3

测试	基线	0.5 个月	1 个月	3 个月	0.5 个月	1 个月	3 个月
贮存温度	25°C	25°C	25°C	25°C	40°C	40°C	40°C
pH	6.8	6.6	6.6	6.6	6.7	6.6	6.6
蛋白质浓度(mg/ml)	187	200	184	181	195	171	180
SEC (%聚集体)	<5%	<5%	<5%	<5%	<10%	<15%	<40%
CE-SDS (NR) (%单体)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>80%

样品 4

测试	基线	0.5 个月	1 个月	3 个月	0.5 个月	1 个月	3 个月
贮存温度	25°C	25°C	25°C	25°C	40°C	40°C	40°C
pH	6.7	6.8	6.7	6.6	6.8	6.7	6.68
蛋白质浓度(mg/ml)	178	180	179	173	177	185	170
SEC (%聚集体)	<5%	<5%	<5%	<5%	<10%	<20%	<45%
CE-SDS (NR) (%单体)	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>90%	>80%

图9