I861073

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I861073 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：109109133 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 19 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61K9/08 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/21 美國 62/821,661

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：胡 青燕 HU, QINGYAN (US)；劉 定江 LIU, DINGJIANG (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：67 項 圖式數：4 共 105 頁

(54)名稱

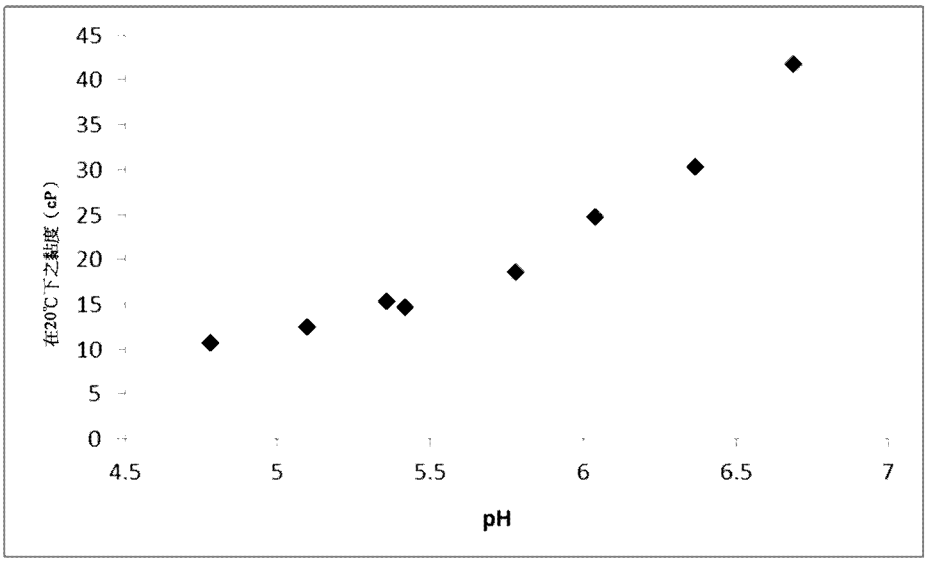
含有抗 IL-33 抗體之穩定調配物

(57)摘要

本發明提供醫藥調配物，所述醫藥調配物包括特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之抗體。除抗 IL-33 抗體之外，所述調配物可含有緩衝劑、至少一種胺基酸、至少一種糖或至少一種非離子界面活性劑。本發明之醫藥調配物在儲存數月之後且在經受熱應力及其他物理應力之後，係展現相當程度之抗體穩定性。

The present invention provides pharmaceutical formulations comprising an antibody that specifically binds to human interleukin-33 (hIL-33). The formulations may contain, in addition to an anti-IL-33 antibody, a buffer, at least one amino acid, at least one sugar, or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months and after being subjected to thermal and other physical stresses.

指定代表圖：



【圖1】

專利案號：109109133

公告本

I861073

【發明摘要】

【中文發明名稱】含有抗IL-33抗體之穩定調配物

【英文發明名稱】STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-IL-33 ANTIBODIES

【中文】

本發明提供醫藥調配物，所述醫藥調配物包括特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之抗體。除抗 IL-33 抗體之外，所述調配物可含有緩衝劑、至少一種胺基酸、至少一種糖或至少一種非離子界面活性劑。本發明之醫藥調配物在儲存數月之後且在經受熱應力及其他物理應力之後，係展現相當程度之抗體穩定性。

【英文】

The present invention provides pharmaceutical formulations comprising an antibody that specifically binds to human interleukin-33 (hIL-33). The formulations may contain, in addition to an anti-IL-33 antibody, a buffer, at least one amino acid, at least one sugar, or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months and after being subjected to thermal and other physical stresses.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】含有抗IL-33抗體之穩定調配物

【英文發明名稱】STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-IL-33 ANTIBODIES

序列表之引用

【0001】本申請案以引用之方式併入以電腦可讀形式所提交之文件10516WO01-Sequence.txt、於2020年2月20日創建且含有13,659個位元組之序列表。

【技術領域】

【0002】本發明係關於治療性抗體調配物之領域。更具體言之，本發明係關於醫藥調配物之領域，該醫藥調配物包括特異性結合至人類介白素-33 之人類抗體。

【先前技術】

【0003】介白素-33（IL-33）為用於與輔助蛋白 IL-1RAcP 締合之 ST2（亦即鐸樣/介白素-1 受體超家族成員）之配位體（對於綜述，參見例如，Kakkar 及 Lee，《自然綜述-藥物發現（*Nature Reviews - Drug Discovery*）》*7(10)*:827-840 (2008)，Schmitz 等人，Immunity 23:479-490 (2005)；Liew 等人，《自然綜述-免疫學（*Nature Reviews - Immunology*）》*10*:103-110 (2010)；US 2010/0260770；US 2009/0041718）。在 IL-33 活化 ST2/IL-1RAcP 後，經由諸如 MyD88（骨髓分化因子 88）及 TRAF6（TNF 受體相關因子 6）之下游分子觸發信號傳導級聯，引起 NFκB（核因子-κB）活化等。已有研究暗示 IL-33 信號傳導為各種疾病及病症中之因素。（Liew 等人，《自然綜述-免疫學》*10*:103-110 (2010)）。

【0004】治療性大分子（例如抗體）的調配方式，不僅必須使分子適用於投與

至患者，且亦必須使其在儲存期間維持穩定性。舉例而言，除非經過適當調配，否則液體溶液中之治療性抗體容易發生降解、聚集及/或非預期之化學修飾。液態調配物中之抗體其穩定性不僅視調配物中所使用之賦形劑之種類而定，且亦視賦形劑相對於彼此之量及比例而定。此外，當製備液態抗體調配物時，除穩定性之外，亦必須考慮其他考慮因素。所述額外考慮因素之實例，包含溶液之黏度及給定調配物可容納之抗體之濃度。因此，當調配治療性抗體時必須格外小心，以獲得保持穩定、含有充分濃度之抗體且具有合適黏度以及使得調配物能夠方便地投與至患者之其他特性的調配物。

【0005】 抗人類介白素-33（hIL-33）之抗體為需要適當調配之治療相關大分子之一個實例。

【0006】 儘管抗 hIL-33 抗體在本領域中已為人所知（參見例如 WO 2014/164959），但仍需要有足夠穩定且適用於投與至患者之包括抗 hIL-33 抗體之醫藥調配物。

【發明內容】

【0007】 本文提供包括抗 IL-33 抗體及一或多種賦形劑之穩定液體醫藥調配物以及包括所述調配物之套組及其用途。

【0008】 在一個態樣中，本文提供穩定液體醫藥調配物，其包括：（i）特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體；（ii）緩衝劑；（iii）胺基酸；（iv）熱穩定劑；及（v）有機共溶劑。在一些實施例中，緩衝劑為濃度為 1 mM 至 40 mM 之乙酸鹽或組胺酸。在一些實施例中，緩衝劑為濃度為 1 mM 至 20 mM 之乙酸鹽或組胺酸。在一些實施例中，胺基酸為濃度為 30 mM 至 110 mM 之精胺酸或麩胺酸。在一些實施例中，熱穩定劑為濃度為 1% w/v 至 20% w/v 之蔗糖。在一些情況下，熱穩定劑為濃度為 1% w/v 至 10% w/v 之蔗糖。在一些情況下，有機共溶劑為濃度為 0.01% w/v 至 0.15% w/v 之界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，抗體以 1 mg/ml 至 200 mg/ml

之濃度存在。在一些情況下，抗體以 15 mg/ml 至 150 mg/ml 之濃度存在。

【0009】在調配物之各種實施例中，抗體包括有重鏈可變區（HCVR）之互補決定區（HCDR1-HCDR2-HCDR3）及輕鏈可變區（LCVR）之互補決定區（LCDR1-LCDR2-LCDR3），該重鏈可變區包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些情況下，抗體包括 HCDR1-HCDR2-HCDR3 區及 LCDR1-LCDR2-LCDR3 區，該 HCDR1-HCDR2-HCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 4-6-8 之胺基酸序列，該 LCDR1-LCDR2-LCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 12-14-16 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包括有重鏈可變區（HCVR）及輕鏈可變區（LCVR），該重鏈可變區包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體具有人類 IgG 重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區屬於同型 IgG1。在一些實施例中，重鏈恆定區屬於同型 IgG4。在一些實施例中，抗體包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈。

【0010】在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，該人類抗體係特異性結合至 hIL-33；（ii）約 5 mM 至約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）約 60 mM 至約 80 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.06% w/v 至約 0.1% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些情況下，調配物之 pH 為約 5 至約 5.6。

【0011】在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）

約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 1 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 1 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 1 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些情況下，調配物之 pH 為 5.2 至 5.4。在一些實施例中，調配物之 pH 為約 5.3。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/之 v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.04% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 75 mg/ml ± 8 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.04% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（iv）約 0.08% w/v ± 0.04% w/v 之聚山梨醇酯 80。在一些情況下，調配物之 pH 為 5.2 至 5.4。在一些實施例中，調配物之 pH 為約 5.3。

【0012】 在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中

抗體包括有包括 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 區和 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 區，該 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 4、6 及 8 之胺基酸序列，該 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 12、14 及 16 之胺基酸序列；（ii）10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中抗體包括有 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 區和 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 區，該 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 4、6 及 8 之胺基酸序列，該 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 區分別包括 SEQ ID NO: 12、14 及 16 之胺基酸序列；（ii）10 mM ± 1 mM 之乙酸鹽；（iii）70 mM ± 7 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）5% w/v ± 0.5% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 之聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。在一些情況下，抗體包括有重鏈可變區（HCVR）及輕鏈可變區（LCVR），該重鏈可變區包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體具有人類 IgG 重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區屬於同型 IgG1。在一些實施例中，重鏈恆定區屬於同型 IgG4。

【0013】 在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中抗體包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）70 mM ± 14 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物包括：（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中抗體包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）10 mM ± 1

mM 之乙酸鹽；（iii）70 mM ± 7 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）5% w/v ± 0.5% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 之聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。

【0014】 在一些實施例中，如藉由尺寸排阻-超高效液相層析法（SE-UPLC）所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，穩定液體醫藥調配物含有至少 90%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。

【0015】 在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 12 個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，-20℃下儲存 12 個月之後，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%在天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，-20℃下儲存 12 個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 18 個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，在-20℃下儲存 18 個月之後，如藉由 SE-UPLC 所測定，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 18 個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。

【0016】 在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，如藉由 SE-UPLC 所測定，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九

個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，如藉由 SE-UPLC 所測定，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，調配物含有至少 95%天然形式之抗體。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，穩定液體醫藥調配物含有至少 97.5%天然形式之抗體。在一些情況下，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，如藉由 SE-UPLC 所測定，調配物含有至少 99%天然形式之抗體。

【0017】 在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%的高分子量（HMW）物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，調配物包括不超過 1%的 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，調配物包括不超過 0.6%的 HMW 物種。

【0018】 在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%的 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，調配物包括不超過 1%的 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，調配物包括不超過 0.5%的 HMW 物種。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 12 個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%的 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 12 個月之後，調配物包括不超過 1%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 12 個月之後，調配物包括不超過 0.5%之 HMW 物種。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 18 個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%之 HMW 物種。在一些情況下，在-20℃下儲存 18 個月之後，如藉

由 SE-UPLC 所測定，調配物包括不超過 1%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存 18 個月之後，調配物包括不超過 0.5%之 HMW 物種。

【0019】在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，調配物包括不超過 1%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，調配物包括不超過 0.7%之 HMW 物種。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，調配物包括不超過 1%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 12 個月之後，調配物包括不超過 0.7%之 HMW 物種。在一些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，穩定液體醫藥調配物包括不超過 2%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，調配物包括不超過 1%之 HMW 物種。在一些情況下，如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存 18 個月之後，調配物包括不超過 0.7%之 HMW 物種。

【0020】在一些實施例中，當在 20℃下量測時，醫藥調配物展現小於約 15 厘泊（cPoise）、小於約 12 厘泊或小於約 10 厘泊之黏度。

【0021】在一些實施例中，穩定液體醫藥調配物含於玻璃小瓶、注射器（syringe）或大容量裝置或快速注射器（bolus injector）內。在一些實施例中，注射器包括塗有氟碳化物之柱塞。在一些實施例中，注射器為低鎢注射器。在一些實施例中，注射器含有至多 2500 ppb 的鎢。在一些實施例中，注射器含有約 250 至 750 ppb 的鎢。在一些實施例中，注射器為預填充注射器。在一些實施例中，注射器為預填充立椿針注射器（staked needle syringe）。

【0022】在另一態樣中，在上文或本文所述之實施例中之任一個中，本文提供

含有穩定液體醫藥調配物之筆型或自動注射器式遞送裝置。在一些情況下，遞送裝置為拋棄式筆型遞送裝置。在一些情況下，遞送裝置為可重複使用之筆型遞送裝置。

【0023】在另一態樣中，在上文或本文所述之實施例中之任一個中，本文提供含有穩定液體醫藥調配物之容器。

【0024】在另一態樣中，在上文或本文所述之實施例中之任一個中，本文提供含有穩定液體醫藥調配物之安全系統遞送裝置。在一些實施例中，安全系統遞送裝置包含經配置以藉由手動操作延伸之安全套筒。在一些實施例中，安全系統遞送裝置包含經配置以在注射穩定液體醫藥調配物之後自動延伸之安全套筒。

【0025】在另一態樣中，本文提供套組，其包括（i）含有如上文或本文所述之穩定液體醫藥調配物之容器，及（ii）醫藥調配物的使用標籤。在一些實施例中，標籤係說明醫藥調配物之皮下投與。在一些實施例中，標籤係說明醫藥調配物之靜脈內投與。

【0026】在另一態樣中，本發明提供單位劑型，其包括如上文或本文所述之穩定液體醫藥調配物，其中抗 IL-33 抗體以 1 mg 至 500 mg 之量存在。在一些情況下，抗 IL-33 抗體以約 150 mg 之量存在。在一些情況下，抗 IL-33 抗體以約 300 mg 之量存在。在單位劑型之一些實施例中，調配物含於注射器內。在一些情況下，注射器為預填充注射器。

【0027】在各種實施例中，上文或本文所述之實施例之特徵或組分中之任一者皆可組合，且所述組合涵蓋於本文之範疇內。上文或本文所述之任何具體值可與上文或本文所述之另一相關值組合，以說明範圍，其數值代表範圍之上端點及下端點之值，且所述範圍涵蓋於本文之範疇內。上文或本文所述之各值可用 1%、5%、10%或 20%之變化表示。舉例而言，10 mM 濃度可表示為 10 mM ± 0.1 mM（1%變化）、10 mM ± 0.5 mM（5%變化）、10 mM ± 1 mM（10%變化）或 10 mM ± 2 mM（20%變化）。

【0028】其他實施例將自具體實施方式之綜述變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0029】圖 1 顯示 150 mg/mL 的抗 IL-33 抗體（mAb1）其 pH 依賴之黏度。

【0030】圖 2 顯示利用不同濃度之黏度修飾劑，150 mg/mL 的抗 IL-33 抗體（mAb1）之黏度。

【0031】圖 3 顯示各種黏度修飾劑，對在 37℃下孵育 34 天之抗 IL-33 抗體（mAb1）其穩定性之影響。為清楚說明，圖 3 之最右側處之點由上至下之次序為：F13、F4、F12、F3、F2、F7、F1、F5、F8、F6 及 F9。

【0032】圖 4A 說明調配物參數對抗 IL-33 抗體（mAb1）其黏度之影響。

【0033】圖 4B 說明調配物參數對抗 IL-33 抗體（mAb1）其高分子量（HMW）變異體之形成的影響。

【實施方式】

【0034】在描述本發明之前，應理解本發明不限於所描述之特定方法及實驗條件，因而方法及條件可改變。亦應理解，本文所使用之術語僅用於描述特定實施例之目的，且不意欲為限制性的，此係因為本發明之範疇將僅受所附申請專利範圍限制。

【0035】除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語之含義，均與本發明所屬領域中之普通技術人員通常所理解之含義相同。如本文所使用，當使用關於特定敍述數值或值範圍時，術語「約」意謂該值自所述值之變化可不超過 1%。舉例而言，如本文所使用，表述「約 100」包含 99 及 101 以及其間之所有值（例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等）。

【0036】儘管類似或等同於本文所描述之方法及材料之任何方法及材料，均可用來實踐或測試本發明，但目前係描述例示性的方法及材料。本說明書中所提及之所有專利、申請案及非專利公開文獻均以全文引用之方式併入本文中。

醫藥調配物

【0037】如本文所使用，用語「醫藥調配物」意謂至少一種活性成分（例如抗IL-33抗體等，其能夠在人類或非人類動物中發揮生物作用）與至少一種非活性成分的組合，該至少一種非活性成分在與所述活性成分及/或一或多種額外非活性成分組合時係適用於治療性投與至人類或非人類動物。除非另外具體指示，否則如本文所使用之術語「調配物」意謂「醫藥調配物」。本發明提供包括至少一種治療性多肽之醫藥調配物。根據本發明之某些實施例，治療性多肽為特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）或其抗原結合片段之抗體。更具體言之，本發明包含醫藥調配物，其包括：（i）特異性結合至hIL-33之人類抗體；（ii）緩衝劑；（iii）熱穩定劑；（iv）界面活性劑（亦為有機共溶劑或界面穩定劑）；及（v）黏度修飾劑。若額外組分不顯著地干擾調配物之黏度及穩定性，則所述組分可包含在本發明之調配物中。下文詳細描述本發明內所包含之特定例示性組分及調配物。

【0038】在某些實施例中，本發明之醫藥調配物可為流體調配物。如本文所使用，用語「流體調配物」意謂在約2℃至約45℃下主要以流體狀態存在之至少兩種組分之混合物。流體調配物尤其包含液體調配物。流體調配物可視其特定成分而具有低黏度、中等黏度或高黏度。

特異性結合至人類IL-33之抗體

【0039】本發明之醫藥調配物可包括特異性結合至hIL-33之人類抗體或其抗原結合片段。如本文所使用，術語「hIL-33」係指人類IL-33蛋白。

【0040】如本文所使用，術語「抗體」通常意欲指包括藉由二硫鍵互連之四個多肽鏈、兩個重（H）鏈及兩個輕（L）鏈之免疫球蛋白分子以及其多聚體（例如IgM）；然而，在術語「抗體」之定義內亦涵蓋僅由重鏈組成（亦即缺乏輕鏈）之免疫球蛋白分子。各重鏈包括重鏈可變區（在本文中縮寫為HCVR或VH）

及重鏈恆定區。重鏈恆定區包括三個結構域，亦即 CH1、CH2 及 CH3。各輕鏈包括輕鏈可變區（在本文中縮寫為 LCVR 或 VL）及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包括一個結構域（CL1）。VH 及 VL 區可進一步細分成高變區，所述高變區稱為互補決定區（CDR），穿插有稱為構架區（FR）之較保守區。各 VH 及 VL 由自胺基端至羧基端按以下次序排列之三個 CDR 及四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0041】在本發明之某些實施例中，本發明之抗 IL-33 抗體為人類抗體。如本文所使用，術語「人類抗體」意欲包含具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包含例如 CDR 且詳言之 CDR3 中之不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基（例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變）。然而，如本文所使用，術語「人類抗體」不意欲包含其中來源於諸如小鼠之另一哺乳動物物種之生殖系之 CDR 序列已移植至人類構架序列上的抗體。在各種實施例中，抗 IL-33 抗體為人類 IgG 抗體。在各種實施例中，抗 IL-33 抗體為同型 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 或混合同型之人類抗體。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體為人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體為人類 IgG4 抗體。在上文或本文所論述之實施例中之任一個中，抗 IL-33 抗體可包括人類 κ 輕鏈。在上文或本文所論述之實施例中之任一個中，抗 IL-33 抗體可包括人類 λ 輕鏈。

【0042】在一些實施例中，本發明之抗體可為重組人類抗體。如本文所使用，術語「重組人類抗體」意欲包含藉由重組手段製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體、自重組組合性人類抗體庫分離之抗體、自具有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因之動物（例如小鼠）分離之抗體（參見例如 Taylor 等人(1992)《核酸研究（Nucl.Acids Res. 20:6287-6295）》或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他 DNA 序列之任何其他手段製備、表現、產生或分離之抗體。所述重組人類抗體具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，所

述重組人類抗體經受活體外突變誘發（或當使用具有人類 Ig 序列之轉殖基因之動物時為活體內體細胞突變誘發），且因此重組抗體之 V_H 及 V_L 區之胺基酸序列為儘管來源於人類生殖系 V_H 及 V_L 序列且與其相關，但可能不天然地存在於活體內人類抗體生殖系組庫內的序列。

【0043】 如本文所使用，術語抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」（或簡言之「抗體部分」或「抗體片段」）係指保持特異性結合至 hIL-33 之能力之抗體的一或多個片段。

【0044】 如本文所使用，「經單離之抗體」意欲指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體（例如特異性結合 hIL-33 之經單離之抗體，實質上不含特異性結合除 hIL-33 以外之抗原的抗體）。

【0045】 術語「特異性結合」或其類似術語意謂抗體或其抗原結合片段與在生理條件下相對穩定之抗原形成複合物。特異性結合之特徵可在於解離常數為至少約 1×10^{-6} M 或更大。用於確定兩個分子是否特異性結合之方法為此項技術中熟知的，且包含例如平衡透析、表面電漿共振及其類似方法。然而，特異性結合 hIL-33 之經單離之抗體可與諸如來自其他物種（異種同源物）之 IL-33 分子之其他抗原具有交叉反應性。在本發明之上下文中，結合至 hIL-33 以及一或多個其他抗原之多特異性（例如雙特異性）抗體視為「特異性結合」hIL-33。此外，經單離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

【0046】 可包含在本發明之醫藥調配物中之例示性抗 hIL-33 抗體，係闡述於 WO 2014/164959 中，所述申請案之揭露內容以全文引用之方式併入本文。

【0047】 根據本發明之某些實施例，抗 hIL-33 抗體或其抗原結合片段包括重鏈互補決定區 HCDR1-HCDR2-HCDR3，該 HCDR1-HCDR2-HCDR3 分別包括 SEQ ID NO: 4-6-8 之胺基酸序列。根據本發明之某些實施例，抗 hIL-33 抗體或其抗原結合片段包括輕鏈互補決定區 LCDR1-LCDR2-LCDR3，該 LCDR1-LCDR2-LCDR3 分別包括 SEQ ID NO: 12-14-16 之胺基酸序列。

【0048】 在某些實施例中，抗 hIL-33 抗體或其抗原結合片段包括有重鏈可變區

（HCVR），該重鏈可變區包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 hIL-33 抗體或其抗原結合片段包括有輕鏈可變區（LCVR），該輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在某些實施例中，抗 hIL-33 抗體或其抗原結合片段包括有 HCVR/LCVR 胺基酸序列對，該 HCVR/LCVR 胺基酸序列對包括 SEQ ID NO: 2/10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體包括 HCVR/LCVR 及人類 IgG1 重鏈恆定區，該 HCVR/LCVR 分別包括 SEQ ID NO: 2/10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體包括 HCVR/LCVR 及人類 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR/LCVR 分別包括 SEQ ID NO: 2/10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體包括 HCVR/LCVR 及人類 IgG 重鏈恆定區，該 HCVR/LCVR 分別包括 SEQ ID NO: 2/10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體包括 HCVR/LCVR 及人類 IgG1 或 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR/LCVR 分別包括 SEQ ID NO: 2/10 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 IL-33 抗體包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈。具有包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 HCVR 及包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之 LCVR 的抗 IL-33 抗體，在本文中稱為 mAb1。此抗體具有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈。

【0049】 本發明之醫藥調配物內所含有之抗體或其抗原結合片段之量，可視調配物所期望之特定特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物可含有約 1 mg/mL 至約 500 mg/mL 抗體；約 5 mg/mL 至約 400 mg/mL 抗體；約 5 mg/mL 至約 200 mg/mL 抗體；約 15 mg/mL 至約 150 mg/mL；約 25 mg/mL 至約 180 mg/mL 抗體；約 25 mg/mL 至約 150 mg/mL 抗體；約 50 mg/mL 至約 100 mg/mL；約 50 mg/mL 至約 150 mg/mL；或約 140 mg/mL 至約 160 mg/mL 抗體。舉例而言，本發明之調配物可為液態調配物，其包括約 1 mg/mL；約 2 mg/mL；約 5 mg/mL；約 10 mg/mL；約 15 mg/mL；約 20 mg/mL；約 25 mg/mL；約 30 mg/mL；約 35 mg/mL；約 40 mg/mL；約 45 mg/mL；約 50 mg/mL；約 55 mg/mL；約 60 mg/mL；約 65 mg/mL；約 70 mg/mL；約 75 mg/mL；

約 80 mg/mL；約 85 mg/mL；約 90 mg/mL；約 95 mg/mL；約 100 mg/mL；約 105 mg/mL；約 110 mg/mL；約 115 mg/mL；約 120 mg/mL；約 125 mg/mL；約 130 mg/mL；約 131 mg/mL；約 132 mg/mL；約 133 mg/mL；約 134 mg/mL；約 135 mg/mL；約 140 mg/mL；約 145 mg/mL；約 150 mg/mL；約 155 mg/mL；約 160 mg/mL；約 165 mg/mL；約 170 mg/mL；約 175 mg/mL；約 180 mg/mL；約 185 mg/mL；約 190 mg/mL；約 195 mg/mL；或約 200 mg/mL 特異性結合至 hIL-33 之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，醫藥調配物為可含有以下之液體調配物：5 ± 0.75 mg/mL 至 150 ± 22.5 mg/mL 之抗體；7.5 ± 1.125 mg/mL 至 140 ± 21 mg/mL 之抗體；10 ± 1.5 mg/mL 至 130 ± 19.5 mg/mL 之抗體；12.5 ± 1.875 mg/mL 至 120 ± 18 mg/mL 之抗體；15 ± 2.25 mg/mL 至 110 ± 16.5 mg/mL 之抗體；17.5 ± 2.625 mg/mL 至 100 ± 15 mg/mL 之抗體；20 ± 3 mg/mL 至 90 ± 13.5 mg/mL 之抗體；22.5 ± 3.375 mg/mL 至 80 ± 12 mg/mL 之抗體；25 ± 3.75 mg/mL 至 70 ± 10.5 mg/mL 之抗體；27.5 ± 4.125 mg/mL 至 60 ± 9 mg/mL 之抗體；30 ± 4.5 mg/mL 至 50 ± 7.5 mg/mL 之抗體；25 ± 3.75 mg/mL 之抗體；或 50 ± 7.5 mg/ml。在一些實施例中，醫藥調配物含有 15 ± 0.15 mg/ml 至 150 ± 1.5 mg/ml 之抗 IL-33 抗體。在一些情況下，醫藥調配物含有 75 mg/mL ± 3.75 mg/mL 之抗 IL-33 抗體。在一些情況下，醫藥調配物含有 150 mg/mL ± 7.5 mg/mL 之抗 IL-33 抗體。

生物等效物

【0050】本發明涵蓋以下抗體：其具有之胺基酸序列不同於本文所揭示之例示性分子的胺基酸序列，但保留結合 hIL-33 之能力。當與親本序列比較時，所述變異分子可包括胺基酸之一或多個添加、刪除或取代，但所展現之生物活性係與本文所述之抗體生物活性基本上等效。

【0051】本發明包含與本文所闡述之例示性抗體中之任一種為生物等效之抗原結合分子。舉例而言，如果兩種抗體是藥物等效物或藥物替代品，在類似的實驗條件下以相同莫耳劑量給藥時，無論是單次還是多次給藥，其吸收率

和吸收程度都沒有表現出明顯的差異，則該兩種抗體被認為是生物等效物。若一些抗體在其吸收程度方面為等效但在其吸收速率方面不等效，則將其視為等效物或醫藥替代物，而仍可將其視為生物等效的，此係因為此種吸收速率之差異為既定的且反映在標籤中，對於在例如慢性使用方面達到有效體內藥物濃度並非必要，且在醫藥上對於所研究之特定藥品而言被認為並不重要。

【0052】在一個實施例中，若兩種抗體在其安全性、純度及效力方面不存在臨床上有意義之差異，則其為生物等效的。

【0053】在一個實施例中，如果患者可以在參考產品和生物產品之間切換一次或多次，與不切換的持續治療相比，不會增加不良反應的風險，其包括臨床上有免疫原性的顯著變化或較低的有效性，則兩種抗體為生物等效。

【0054】生物等效性可藉由活體內及活體外方法證實。舉例來說，生物等效性量測包含：（a）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其量測血液、血漿、血清或其他生物液體中隨時間而變之抗體或其代謝物的濃度；（b）與人類活體內生體可用性數據相關，且合理預測人類活體內生體可用性資料數據的活體外測試；（c）人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其量測隨時間而變之抗體（或其目標）的適當急性藥理學作用；以及（d）在良好受控之臨床試驗中，建立抗原結合蛋白之安全性、功效或生體可用性或生物等效性。

調配物賦形劑及 pH

【0055】本發明之醫藥調配物包括一或多種賦形劑。如本文所使用，術語「賦形劑」意謂添加至調配物中以提供期望稠度、黏度或穩定作用之任何非治療劑。

【0056】在某些實施例中，本發明之醫藥調配物包括至少一種胺基酸（例如精胺酸、組胺酸或麩胺酸）。在一些實施例中，胺基酸為精胺酸。在一些實施例中，精胺酸係以精胺酸鹽酸鹽之形式提供。在一些實施例中，胺基酸為精胺酸與麩胺酸之組合。在一些情況下，胺基酸（例如精胺酸）充當抗 IL-33 抗體調配物之黏度修飾劑。

【0057】本發明之醫藥調配物內所含之胺基酸之量，可視調配物所期望之特定特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 1 mM 至約 200 mM 之胺基酸；約 5 mM 至約 150 mM 之胺基酸；約 25 mM 至約 125 mM 之胺基酸；約 50 mM 至約 100 mM 之胺基酸；約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸；約 60 mM 至約 80 mM 之胺基酸；或約 65 mM 至約 75 mM 之胺基酸。舉例而言，本發明之醫藥調配物可包括約 1 mM；約 5 mM；約 10 mM；約 15 mM；約 20 mM；約 25 mM；約 30 mM；約 35 mM；約 40 mM；約 45 mM；約 50 mM；約 55 mM；約 60 mM；約 65 mM；約 70 mM；約 75 mM；約 80 mM；約 85 mM；約 90 mM；約 95 mM；約 100 mM；約 105 mM；約 110 mM；約 115 mM；約 120 mM；或約 125 mM 之胺基酸（例如精胺酸）。在一些實施例中，調配物含有約 70 mM 之胺基酸（例如精胺酸）。

【0058】本發明之醫藥調配物亦可包括一或多種碳水化合物，例如一或多種糖。糖可為還原糖或非還原糖。「還原糖」包含例如具有酮基或醛基且含有允許糖充當還原劑之反應性半縮醛基之糖。還原糖之具體實例包含果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及麥芽糖。非還原糖可包括變旋異構碳，所述變旋異構碳為縮醛且實質上不與胺基酸或多肽反應而觸發梅納反應（Maillard reaction）。非還原糖之具體實例包含蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素（sucralose）、松三糖（melezitose）及棉子糖（raffinose）。糖酸包含例如葡萄糖二酸、葡萄糖酸鹽及其他多羥基糖及其鹽。在一些實施例中，糖為蔗糖。在一些情況下，糖（例如蔗糖）充當抗 IL-33 抗體之熱穩定劑。

【0059】本發明之醫藥調配物內所含之糖（例如蔗糖）之量，視使用調配物之特定情況及預期目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 0.1%至約 20%的糖；約 0.5%至約 20%的糖；約 1%至約 20%的糖；約 2%至約 15%的糖；約 3%至約 10%的糖；約 3%至約 7%的糖；或約 4%至約 6%的糖。舉例而言，本發明之醫藥調配物可包括約 0.5%；約 1.0%；約 1.5%；約 2.0%；約 2.5%；約 3.0%；約 3.5%；約 4.0%；約 4.5%；約 5.0%；約 5.5%；約 6.0%；約 6.5%；約 7.0%；

約 7.5%；約 8.0%；約 8.5%；約 9.0%；約 9.5%；約 10.0%；約 15%；或約 20%的糖（例如蔗糖）。在一些實施例中，調配物含有約 5%的糖（例如蔗糖）。

【0060】 本發明之醫藥調配物亦可包括一或多種有機共溶劑（或界面穩定劑），其類型及量係在粗糙處置或攪動（諸如迴轉式搖晃）的條件下來穩定抗 IL-33 抗體。在一些實施例中，有機共溶劑為界面活性劑。如本文所使用，術語「界面活性劑」意謂降低物質所溶解之流體其表面張力，及/或降低油與水之間之界面張力的物質。界面活性劑可為離子性或非離子性的。可包含於本發明之調配物中之例示性非離子界面活性劑，包含例如烷基聚(環氧乙烷)、烷基聚葡萄糖苷（例如辛基葡萄糖苷及癸基麥芽糖苷）、脂肪醇（諸如鯨蠟醇及油醇）、椰油醯胺 MEA、椰油醯胺 DEA 及椰油醯胺 TEA。可包含於本發明之調配物中之特定非離子界面活性劑，包含例如聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 28、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 及聚山梨醇酯 85；泊洛沙姆（poloxamer），諸如泊洛沙姆 188（亦稱為 Pluronic F68）、泊洛沙姆 407；聚乙烯-聚丙二醇；或聚乙二醇（PEG）。聚山梨醇酯 20 亦稱為 TWEEN 20、去水山梨糖醇單月桂酸酯及聚氧乙烯去水山梨糖醇單月桂酸酯。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 80。

【0061】 本發明之醫藥調配物內所含之界面活性劑之量，可視調配物所期望之特定特性以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，調配物可含有約 0.05%至約 5%之界面活性劑；約 0.05%至約 0.15%之界面活性劑；約 0.04%至約 0.12%之界面活性劑；約 0.05%至約 0.11%之界面活性劑；約 0.06%至約 0.1%之界面活性劑；或約 0.07%至約 0.09%之界面活性劑。舉例而言，本發明之調配物可包括約 0.05%；約 0.06%；約 0.07%；約 0.08%；約 0.09%；約 0.10%；約 0.11%；約 0.12%；約 0.13%；約 0.14%；約 0.15%；約 0.16%；約 0.17%；約 0.18%；約 0.19%；約 0.20%；約 0.21%；約 0.22%；約 0.23%；約 0.24%；約 0.25%；約 0.26%；約 0.27%；約 0.28%；約 0.29%；或約 0.30%之界面活性劑（例如聚山梨醇酯 80）。在一些實施例中，調配物含有約 0.08%之界面活性劑（例

如聚山梨醇酯 80）。上面所提及之百分比中之各者係對應於重量/體積百分比（w/v）。

【0062】本發明之醫藥調配物亦可包括緩衝劑或緩衝劑系統，其用於維持穩定 pH 且用於協助穩定抗 IL-33 抗體。在一些實施例中，緩衝劑或緩衝劑系統包括至少一種緩衝劑，其緩衝範圍完全或部分覆蓋 pH 4.9 至 5.7 之範圍。在某些實施例中，緩衝劑包括組胺酸緩衝劑。在某些實施例中，緩衝劑為乙酸鹽緩衝劑。在某些實施例中，緩衝劑（例如乙酸鹽）係以約 1 mM 至約 40 mM、約 1 mM 至約 30 mM、約 1 mM 至約 20 mM、約 3 mM 至約 18 mM、約 5 mM 至約 15 mM 或約 8 mM 至約 12 mM 之濃度存在。在一些實施例中，緩衝劑（例如乙酸鹽）係以 5.3 mM ± 0.3 mM、5.3 mM ± 0.2 mM 或 5.3 mM ± 0.1 mM 之濃度存在。在一些實施例中，緩衝劑係以約 4.6 mM、約 4.7 mM、約 4.8 mM、約 4.9 mM、約 5.0 mM、約 5.1 mM、約 5.2 mM、約 5.3 mM、約 5.4 mM、約 5.5 mM、約 5.6 mM、約 5.7 mM、約 5.8 mM、約 5.9 mM 或約 6.0 mM 之濃度存在。

例示性調配物

【0063】根據本發明之一個態樣，醫藥調配物包括：（i）特異性結合至 hIL-33 之人類抗體（例如 mAb1）；（ii）緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）胺基酸（例如精胺酸）；（iv）熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0064】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之人類抗體（例如 mAb1），其特異性結合至 hIL-33；（ii）濃度為約 1 mM 至約 20 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 30 mM 至約 110 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 1% w/v 至約 10% w/v 之熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）濃度為約 0.01% w/v 至約 0.15% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0065】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約

150 mg/ml 之人類抗體（例如 mAb1），其特異性結合至 hIL-33；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0066】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0067】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0068】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之熱穩定劑（例如蔗

糖）；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0069】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之緩衝劑（例如乙酸鹽）；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之胺基酸（例如精胺酸）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之熱穩定劑（例如蔗糖）；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之有機共溶劑（例如聚山梨醇酯 80）。

【0070】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0071】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0072】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 5 mM 至

約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0073】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）濃度為約 5 mM 至約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 50 mM 至約 90 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.05% w/v 至約 0.11% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0074】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）濃度為約 8 mM 至約 12 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 65 mM 至約 75 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 4% w/v 至約 6% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.07% w/v 至約 0.09% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0075】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 8 mM 至約 12 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 65 mM 至約 75 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 4% w/v 至約 6% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.07% w/v 至約 0.09% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0076】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 8 mM 至

約 12 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 65 mM 至約 75 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 4% w/v 至約 6% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.07% w/v 至約 0.09% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0077】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）濃度為約 8 mM 至約 12 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 65 mM 至約 75 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 4% w/v 至約 6% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.07% w/v 至約 0.09% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0078】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）濃度為約 10 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 70 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 5% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.08% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0079】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG1 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 10 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 70 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 5% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.08% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0080】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，其中所述抗體具有同型 IgG4 之重鏈恆定區；（ii）濃度為約 10 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 70 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度

為約 5% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.08% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0081】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）濃度為約 10 mM 之乙酸鹽；（iii）濃度為約 70 mM 之精胺酸（例如精胺酸鹽酸鹽）；（iv）濃度為約 5% w/v 之蔗糖；及（v）濃度為約 0.08% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【0082】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0083】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0084】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0085】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR 及 LCVR，該 HCVR

包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0086】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR、LCVR 及人類 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0087】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR、LCVR 及人類 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0088】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR、LCVR 及人類 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0089】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有 HCVR、LCVR 及人類 IgG4 重鏈恆定區，該 HCVR 包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，該 LCVR 包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM

精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0090】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0091】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0092】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0093】在一些情況下，穩定液體醫藥調配物包括（i）濃度為約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之人類抗體，其特異性結合至 hIL-33 且包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；（ii）約 10 mM ± 1 mM 乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 7 mM 精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 0.5% w/v 蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.008% w/v 聚山梨醇酯 80，其中調配物之 pH 為 5.3 ± 0.1。

【0094】本發明所涵蓋之醫藥調配物之額外非限制性實例，係在本文其他地方闡述，包含下文所呈現之工作實例。

醫藥調配物之穩定性及黏度

【0095】本發明之醫藥調配物係展現出高度穩定性。如關於醫藥調配物本文所使用，術語「穩定」意謂醫藥調配物內之抗體在儲存一定量的時間之後，保持可接受之結構及/或功能及/或生物活性的程度。即使調配物中所含之抗體在儲存一定量時間之後，不能維持其 100%的結構及/或功能及/或生物活性，所述調配物亦可能為穩定的。在某些情況下，在儲存一定量時間之後，約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之抗體維持其結構及/或功能及/或生物活性係可視為「穩定的」。

【0096】穩定性可尤其藉由測定在特定溫度下儲存一定量時間之後，調配物中剩餘之天然抗體其百分比來量測。天然抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC]）來測定。當本文使用「可接受之穩定度」時，彼片語意謂可在特定溫度下儲存一定量時間之後，在調配物中偵測到至少 90%天然形式之抗體。在某些實施例中，可在特定溫度下儲存一定量時間之後，在調配物中偵測到至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%天然形式之抗體。量測穩定性之前的一定量時間可為至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評估穩定性時，醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80℃至約 45℃之任何溫度，例如儲存在約-80℃、約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃至 8℃、約 5℃、約 25℃、約 35℃、約 37℃或約 45℃下。舉例而言，若在 5℃下儲存 3 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%或 97%天然抗體，則醫藥調配物可視為穩定的。若在 5℃下儲存 6 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、

96%或 97%天然抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 5℃下儲存 9 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%天然抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25℃下儲存 3 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%天然抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25℃下儲存 6 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%天然抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25℃下儲存 9 個月之後，藉由 SE-HPLC 偵測到大於約 90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或 99.5%天然抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。

【0097】 可使用其他方法以評估本發明之調配物之穩定性，諸如用以測定熱穩定性之差示掃描量熱法（DSC）、用以測定機械穩定性之受控攪動及用以測定溶液混濁度之在約 350 nm 或約 405 nm 處之吸光度。舉例而言，若在約 5℃至約 25℃下儲存 6 個月或更多個月之後，本發明之調配物之 OD_{405} 相對於 t=0 時之調配物之 OD_{405} 的變化小於約 0.05（例如 0.04、0.03、0.02、0.01 或更小），則調配物可視為穩定的。

【0098】 量測抗體與其目標之結合親和力亦可用於評估穩定性。舉例而言，若在例如-80℃、-30℃、-20℃、5℃、25℃、37℃、45℃等下儲存一定量的時間（例如 14 天至 9 個月）之後，本發明之調配物內所含有之抗 IL-33 抗體以抗體在所述儲存前結合親和力的至少 80%、85%、90%、95%或更多來結合至 hIL-33，則調配物可視為穩定的。結合親和力可藉由諸如 ELISA 或電漿共振等任何方法來測定。生物活性可藉由 IL-33 活性分析來測定，諸如藉由使表現 IL-33 之細胞與包括抗 IL-33 抗體之調配物接觸。抗體與此類細胞之結合可諸如經由 FACS 分析來直接量測。可替代地，可在存在抗體之情況下量測 IL-33 系統之下游活性，且與在不存在抗體之情況下 IL-33 系統之活性進行比較。

【0099】 穩定性可尤其藉由測定在特定溫度下儲存一定量時間之後，在調配物

內形成聚集物之抗體的百分比來量測，其中穩定性與所形成之聚集物百分比成反比。經聚集之抗體之百分比可尤其藉由尺寸排阻層析法（例如尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC]或尺寸排阻超高效液相層析法[SE-UPLC]）來測定。當本文中使用「可接受之穩定度」時，彼片語意謂在特定溫度下儲存一定量時間之後，至多6%抗體在調配物中被偵測到為聚集形式。在某些實施例中，可接受之穩定度意謂可在特定溫度下儲存一定量時間之後，在調配物中偵測到至多約6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%抗體為聚集物。量測穩定性之前之一定量時間可為至少2週、至少28天、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月、至少30個月、至少36個月或更長時間。當評估穩定性時，醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80℃至約45℃之任何溫度，例如儲存在約-80℃、約-30℃、約-20℃、約0℃、約4℃至8℃、約5℃、約25℃、約35℃、約37℃或約45℃下。舉例而言，若在5℃下儲存九個月之後，偵測到少於約2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物可視為穩定的。若在25℃下儲存六個月之後，偵測到少於約2%、1.75%、1.5%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或 0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在45℃下儲存28天之後，偵測到少於約4%、3.5%、3%、2.5%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在-20℃、-30℃或-80℃下儲存三個月之後，偵測到少於約 2%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1%、0.5%或0.1%呈聚集形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。

【0100】 穩定性可尤其藉由測定在離子交換期間在比抗體之主要溶離份（「主要電荷形式」）更加酸性之溶離份（「酸形式」）中遷移之抗體的百分比來量測，其中穩定性與呈酸形式之抗體之比例成反比。當不希望受理論束縛時，相對於未去醯胺化抗體而言，抗體去醯胺化可能使抗體變得更加帶負電且因此更具酸性（參見例如 Robinson, N.,《蛋白質去醯胺化（Protein Deamidation）》, PNAS,

2002 年 4 月 16 日, 99(8):5283-5288）。「酸化」抗體之百分比可藉由離子交換層析法（例如陽離子交換高效液相層析法[CEX-HPLC]或陽離子交換超高效液相層析法[CEX-UPLC]）來測定。當本文中使用「可接受之穩定度」時，彼片語意謂在限定溫度下儲存一定量時間之後，至多 52%抗體在調配物中被偵測到為更酸性形式。在某些實施例中，可接受穩定度意謂可在特定溫度下儲存一定量時間之後，在調配物中偵測到至多約 52%、50%、45%、40%、35%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%呈酸形式之抗體。量測穩定性之前之一定量時間可為至少 2 週、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月或更長時間。當評估穩定性時，醫藥調配物可儲存之溫度可為約-80℃至約 45℃之任何溫度，例如儲存在約-80℃、約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃至 8℃、約 5℃、約 25℃或約 45℃下。舉例而言，若在-80℃、-30℃或-20℃下儲存三個月之後，少於約 29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈更酸性形式，則醫藥調配物可視為穩定的。若在 5℃下儲存九個月之後，少於約 28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈更酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 25℃下儲存 28 天之後，少於約 30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈更酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在 37℃下儲存 28 天之後，少於約 37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、

16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%之抗體呈更酸性形式，則醫藥調配物亦可視為穩定的。若在45℃下儲存 28 天之後，可偵測到少於約 52%、51%、50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%呈更酸性形式之抗體，則醫藥調配物亦可視為穩定的。

【0101】 在某些實施例中，如藉由尺寸排阻超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在-80℃、-30℃或-20℃下儲存 24 個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 2%、不超過 1.9%、不超過 1.8%、不超過 1.7%、不超過 1.6%或不超過 1.5% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在-80℃、-30℃或-20℃下儲存九個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 1%、不超過 0.9%、不超過 0.8%、不超過 0.7%、不超過 0.6%或不超過 0.5% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 5℃下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 1%、不超過 0.9%、不超過 0.8%、不超過 0.7%或不超過 0.6% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 25℃及 60%相對濕度下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 2%、不超過 1.8%、不超過 1.6%、不超過 1.4%、不超過 1.2%或不超過 1.0% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 40℃及 75%相對濕度下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 6%、不超過 5.5%、不超過 5.4%、不超過 5.3%、不超過 5.2%或不超過 5.1% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 1%、不超過 0.9%、不超過 0.8%或不超過 0.7% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，

在 2 至 8℃下儲存 24 個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 3%、不超過 2.8%、不超過 2.6%、不超過 2.4%、不超過 2.2%或不超過 2.0% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 25℃及 60% 相對濕度下儲存六個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 2%、不超過 1.8%、不超過 1.6%、不超過 1.5%、不超過 1.4%或不超過 1.3% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 2 至 8℃下儲存六個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 1%、不超過 0.9%、不超過 0.8%或不超過 0.7% 之 HMW 物種。在某些實施例中，如藉由 SE-UPLC 所量測，在 2 至 8℃下儲存三個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括不超過 1%、不超過 0.9%、不超過 0.8%、不超過 0.7%、不超過 0.6%或不超過 0.5% HMW 物種。

【0102】在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在-80℃、-30℃或-20℃下儲存 24 個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 97.5%或至少 97.9% 天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在-80℃、-30℃或-20℃下儲存九個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 5℃下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99% 天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 25℃及 60%相對濕度下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 98.5%或至少 98.8%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 40℃及 75%相對濕度下儲存兩個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 90%、至少 91%、至

少 92%、至少 93%、至少 94%或至少 94.1%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 2 至 8℃下儲存 24 個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 97.5%或至少 97.6%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 25℃及 60%相對濕度下儲存六個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 98.4%天然形式之抗體。在某些實施例中，如藉由尺寸篩析超高效液相層析法（SE-UPLC）所量測，在 2 至 8℃下儲存三個月之後或六個月之後，本發明之「穩定」醫藥組合物或醫藥調配物包括至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%天然形式之抗體。

【0103】 述及「在指定時間段之後」醫藥調配物之穩定性，意謂在所述特定時間段結束時或特定時間段大約結束時量測穩定性參數（例如天然形式%、HMW 物種%或酸形式%），且並非意謂對於其後所量測之參數必定維持相同穩定度。舉例而言，述及 9 個月之後的特定穩定性，意謂在研究開始之後 9 個月時或大約 9 個月時測量穩定性。用於評估調配物中抗體穩定性之額外方法，係展示於下文所呈現的實例中。

【0104】 在某些實施例中，呈流體形式之本發明之醫藥調配物可展現低黏度至中等黏度。如本文所使用之「黏度」可為「運動黏度」或「絕對黏度」。「運動黏度」為在重力影響下流體之阻力流之量度。當將相等體積之兩種流體置放於相同毛細管黏度計中且允許藉由重力流動時，黏性流體流過毛細管所花費之時間長於較低黏性流體。舉例而言，若一種流體花費 200 秒完成其流動，而另一流體花費 400 秒，則在運動黏度規模上第二流體之黏度為第一流體之兩倍。「絕對黏度」有時稱為動態黏度或簡單黏度，為運動黏度及流體密度之乘積（絕

對黏度=運動黏度×密度）。運動黏度之尺寸為 L^2/T，其中 L 為長度且 T 為時間。通常，運動黏度係以厘拖（cSt）為單位表示。運動黏度之 SI 單位為 mm^2/s，亦即 1 cSt。絕對黏度係以厘泊（cP）為單位表示。絕對黏度之 SI 單位為毫帕斯卡-秒（mPa-s），其中 1 cP = 1 mPa-s。

【0105】如本文所使用，關於本發明之流體調配物，低黏度在 20℃下展現小於約 20 厘泊（cP）之絕對黏度。舉例而言，若當使用標準黏度量測技術來量測時，本發明之流體調配物展現約 19 cP、約 18 cP、約 17 cP、約 16 cP、約 15 cP、約 14 cP、約 13 cP、約 12 cP、約 11 cP、約 10 cP、約 9 cP、約 8 cP、約 7 cP、約 6 cP、約 5 cP、約 4 cP 或更小之絕對黏度，則調配物視為具有「低黏度」。如本文所使用，關於本發明之流體調配物，中等黏度位準展現介於約 30 cP 與約 20 cP 之間之絕對黏度。舉例而言，若當使用標準黏度量測技術來量測時，本發明之流體調配物展現約 30 cP、約 29 cP、約 28 cP、約 27 cP、約 26 cP、約 25 cP、約 24 cP、約 23 cP、約 22 cP、約 21 cP 或約 20 cP 之絕對黏度，則調配物視為具有「中等黏度」。此等值中之各者均指在 20℃下獲得之量測結果。

【0106】如下文實例中所說明，本發明部分基於以下發現：所主張之賦形劑與抗 IL-33 抗體之組合產生穩定且具有期望黏度之調配物。

容器及投與方法

【0107】本發明之醫藥調配物可含於適用於儲存藥劑及其他治療性組合物之任何容器內。舉例而言，醫藥調配物可含於具有限定體積、經密封且經滅菌之塑膠或玻璃容器（諸如小瓶、安瓿、注射器、卡匣、瓶或 IV 袋）內。可使用包含例如澄清且不透明（例如琥珀色）玻璃或塑膠小瓶之不同類型之小瓶以含有本發明之調配物。同樣地，可使用任何類型之注射器以含有且/或投與本發明之醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物含於預填充注射器中。在一些實施例中，醫藥調配物含於預填充立椿針注射器中。

【0108】本發明之醫藥調配物可含於「正常鎢」注射器或「低鎢」注射器內。

如本領域中普通技術人員應瞭解，製造玻璃注射器之方法一般涉及使用熱鎢棒，其用以刺穿玻璃，由此產生可自其中抽吸液體且自注射器排出之洞。此過程引起痕量的鎢沈積於注射器之內表面上。後續洗滌及其他處理步驟可用於減少注射器中之鎢量。如本文所使用，術語「正常鎢」意謂注射器含有大於 500 十億分率（ppb）的鎢。術語「低鎢」意謂注射器含有少於 500 ppb 的鎢。舉例而言，根據本發明，低鎢注射器可含有少於約 490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10 ppb 或更少之鎢。

【0109】 用於注射器中之橡膠柱塞及用於封閉小瓶開口之橡膠塞，可經塗佈以防止注射器或小瓶之藥用內容物污染且/或保留其穩定性。因此，根據某些實施例，本發明之醫藥調配物可含於包括經塗佈之柱塞之注射器內，或含於以經塗佈橡膠塞所密封之小瓶內。舉例而言，柱塞或塞子可塗佈有氟碳化物的膜。適合於與含有本發明之醫藥調配物之小瓶及注射器一起使用之經塗佈之塞子及/或柱塞之實例，係在下列中提及，例如：美國專利第 4,997,423 號；第 5,908,686 號；第 6,286,699 號；第 6,645,635 號；及第 7,226,554 號，所述專利之內容以全文引用之方式併入本文中。可在本發明之上下文中使用之特定例示性經塗佈之橡膠塞及柱塞，可以自賓夕法尼亞州萊昂維爾之西氏醫藥服務公司（West Pharmaceutical Services, Inc.，Lionville, PA）商購獲得，商品名「FluroTec®」。根據本發明之某些實施例，醫藥調配物可含於包括經氟碳化物塗佈之柱塞之低鎢注射器內。在一些實施例中，容器為諸如 Ompi EZ-Fill™ 注射器或 BD Neopak™ 注射器之注射器。在一些情況下，注射器為具有 1 mL iWest 活塞、27G 薄壁針及 FM30 針套或 BD260 針套之 1 mL 長玻璃注射器。在一些情況下，注射器為具有 West NovaPure™ 1-3 mL 活塞、27G 薄壁針及 FM30 針套或 BD260 針套之 2.25 mL 玻璃注射器。在各種實施例中，注射器為 0.5 mL、0.6 mL、0.7 mL、0.8 mL、0.9 mL、1.0 mL、1.1 mL、1.2 mL、1.3 mL、1.4 mL、1.5 mL、1.6 mL、1.7 mL、1.8 mL、1.9 mL、2.0 mL、2.1 mL、2.2 mL、2.3 mL、2.4 mL、2.5 mL、2.6 mL、

2.7 mL、2.8 mL、2.9 mL、3.0 mL、3.5 mL、4.0 mL、4.5 mL、5.0 mL、5.5 mL、6.0 mL、6.5 mL、7.0 mL、7.5 mL、8.0 mL、8.5 mL、9.0 mL、9.5 mL 或 10 mL 注射器（例如玻璃注射器）。

【0110】醫藥調配物可藉由諸如注射（例如皮下、靜脈內、肌內、腹膜內等）或經皮、經黏膜、經鼻、經肺及/或經口投與之非經腸途徑投與至患者。大量可重複使用之筆型及/或自動注射器式遞送裝置可用於皮下遞送本發明之醫藥調配物。試舉數例，實例包含但不限於 AUTOPEN™（Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK）、DISETRONIC™筆（Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland）、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆（印第安納州印第安納波利斯之禮來公司（Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN））、NOVOPEN™ I、NOVOPEN™ II 及 NOVOPEN™ III（丹麥哥本哈根之諾和諾德（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark））、NOVOPEN JUNIOR™（丹麥哥本哈根之諾和諾德）、BD™筆（新澤西州富蘭克林湖之 BD 公司（Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ））、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™ 及 OPTICLIK™（德國法蘭克福之賽諾菲-安萬特（sanofi-aventis, Frankfurt, Germany））。試舉數例，應用於本發明之醫藥組合物之皮下遞送中之拋棄式筆型及/或自動注射器式遞送裝置之實例包含但不限於 SOLOSTAR™筆（賽諾菲-安萬特）、FLEXPEN™（諾和諾德）及 KWIKPEN™（禮來）、SURECLICK™ 自動注射器（加利福尼亞州紹曾德奧克斯之安進（Amgen, Thousand Oaks, CA））、筆 LET™（Haselmeier, Stuttgart, Germany）、EPIPEN（Dey, L.P.）及 HUMIRA™筆（伊利諾伊州雅培園區之雅培（Abbott Labs, Abbott Park, IL））。在一些情況下，醫藥調配物含於特別適於與自動注射器一起使用之注射器中。皮下注射可使用 20 至 30 號針或 25 至 30 號針來投與。在一些情況下，皮下注射可使用 25 號針來投與。在一些情況下，皮下注射可使用 27 號針來投與。在一些情況下，皮下注射可使用 29 號針來投與。

【0111】另一類型之遞送裝置可包含安全系統。所述器件可為相對便宜的，且

一旦注射完成，則操作以手動或自動地將安全套筒延伸至針上。安全系統之實例可包含西氏醫藥之 ERIS 器件或 BD 公司之 UltraSafe 器件。另外，本文亦考慮使用大容量裝置（「LVD」）或快速注射器來遞送本發明之醫藥調配物。在一些情況下，LVD 或快速注射器可經配置以將藥劑注射至患者中。舉例而言，LVD 或快速注射器可經配置以遞送「大」容量藥劑（通常約 2 ml 至約 10 ml）。

【0112】本發明之醫藥調配物亦可含於單位劑型中。如本文所使用，術語「單位劑型」係指適用作待治療之患者之單位劑量之物理離散單位，各單位含有之預定量之活性化合物，其經計算以與所需醫藥載劑、稀釋劑或賦形劑結合產生預期治療效果。在各種實施例中，單位劑型含於如本文所述之容器內。本發明之調配物中之活性成分（例如抗 IL-33 抗體）其實際劑量水準可有所變化，以便使其活性成分的量能讓特定患者、組合物及投與模式達成所期望之治療反應，且對患者不具有副作用。所選劑量水準將視各種藥物動力學因素而定，所述因素包含所採用之本發明特定組合物的活性；投與途徑；投與時間；所採用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用之特定組合物組合使用的其他藥物、化合物及/或材料；所治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所使用之術語「稀釋劑」係指適用於更改或達成如本文所描述之例示性或適當濃度之溶液。

【0113】在各種實施例中，單位劑型含有預期單次使用量之活性成分（例如抗 IL-33 抗體）。在各種實施例中，單位劑型中之活性成分量為約 0.1 mg 至約 5000 mg、約 100 mg 至約 1000 mg 及約 100 mg 至約 500 mg、約 100 mg 至約 400 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 250 mg 至約 350 mg、約 125 mg 至約 175 mg、約 275 mg 至約 325 mg 或其範圍或其間的值。上文所述量其中間的範圍，例如約 135 mg 至約 165 mg 或 285 mg 至 315 mg，亦意欲成為本發明之一部分。舉例而言，意欲包含使用上文所述值（或含於上文所敍述範圍內之值）中之任一個之組合作為上限值及/或下限值之值範圍。在一特定實施例中，調配物常常以呈單位劑型之液體形式提供。在一些實施例中，單位劑型含有約 150 mg。在一些實施例中，

單位劑型含有約 300 mg。在一些實施例中，本發明之單位劑型適用於皮下投與至患者。

【0114】本發明亦包含製備單位劑型之方法。在一例示性實施例中，用於製備醫藥單位劑型之方法，包含在合適容器（例如本文所述之彼等容器）中組合前述實施例中之任一個之調配物。

醫藥調配物之治療用途

【0115】本發明之醫藥調配物尤其適用於治療、預防及/或改善與 IL-33 活性相關之任何疾病或病症。明確而言，本發明之醫藥調配物尤其適用於治療、預防及/或改善與 IL-33 表現、信號傳導或活性相關或由其介導、或可藉由阻斷 IL-33 與 IL-33 配位體（例如 ST2）之間之相互作用治療、或以其他方式抑制 IL-33 活性及/或信號傳導的任何疾病或病症。

【0116】本發明之治療方法包括向個體投與包括如本文所揭示之抗 hIL-33 抗體之任何調配物。投與醫藥調配物之個體可為例如需要所述治療、預防及/或改善之任何人類或非人類動物，或在其他方面受益於 IL-33 及/或 IL-33 介導之活性之抑制或減弱的任何人類或非人類動物。舉例而言，個體可為診斷患有上述疾病或病症中之任一者或視為處於罹患上述疾病或病症中之任一者之風險下的個體。本發明進一步包含本文所揭示之醫藥調配物中之任一種在製造用於治療、預防及/或改善與 IL-33 活性有關之任何疾病或病症之藥劑中的用途，所述任何疾病或病症包含上文所提及之例示性疾病、病症及病況中之任一種。

【0117】在一些實施例中，本發明提供包括如本文所述之醫藥調配物（例如具有調配物或單位劑型之容器）及封裝或標籤（例如藥品說明書）之套組，該封裝或標籤具有將醫藥調配物用以治療如上文所述之疾病或病症的使用說明。在一些情況下，使用說明係提供如本文所述之單位劑型用於治療疾病或病症之用途。

【0118】本文所述且示於所附序列表中之序列，係對應於 mAb1，亦即具有 IgG4

重鏈恆定區之完全人類抗體，其用於以下所有實例中。序列識別號係顯示如下。

序列表（SEQ ID NO）

HCVR		HCDR1		HCDR2		HCDR3		重鏈	
DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質
1	2	3	4	5	6	7	8	17	18
LCVR		LCDR1		LCDR2		LCDR3		輕鏈	
DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質
9	10	11	12	13	14	15	16	19	20

實例

【0119】提出以下實例以便為本領域普通技術人員提供如何製造及使用本發明之方法及組合物之完整揭示內容及描述，且不意欲限制本發明人視作其發明之物之範疇。已努力確保就所用數值（例如量、溫度等）而言之精確度，但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另外指示，否則份數為重量份，分子量為平均分子量，溫度係以攝氏度為單位，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：緩衝劑及 pH 對抗 IL-33 抗體之穩定性之影響

【0120】將 5 mg/mL mAb1 在 45℃下、於一系列緩衝劑系統中，在不同 pH 範圍下孵育 28 天，以檢驗緩衝劑及 pH 對在液體調配物中的 mAb1 其熱穩定性影響。對以下 pH 及緩衝劑系統進行研究：乙酸鹽（pH 4.5 至 5.5）、L-組胺酸（pH 5.5 至 6.5）及磷酸鹽（pH 6.0 至 7.0）。基於 SE-UPLC 分析之結果，當在 L-組胺酸緩衝劑中調配介於 pH 6.0 與 pH 6.5 之間之 mAb1 時，觀測到最高蛋白質穩定性。基於 CEX-UPLC 分析之結果，當在 L-組胺酸或乙酸鹽緩衝劑中調配介於 pH 5.0 與 pH 6.0 之間之 mAb1 時，觀測到最高蛋白質穩定性。此等分析亦揭露，HMW 物種及電荷變異體之形成為主要降解路徑。結果示於表 1 中。

表 1：緩衝劑及 pH 對於 45℃下孵育 28 天之 5 mg/mL mAb1 其穩定性之影響

配方		5 mg/mL mAb1、20 mM 緩衝劑						
填充體積		0.2 mL						
容器/封閉件		具有 C4 蓋之 96 孔 CZ 盤						
pH/緩衝劑	混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	根據 SE-UPLC 之所回收之總蛋白質%[a]	根據 SE-UPLC 之純度變化[b]			根據 CEX-UPLC 之帶電變異體變化[b]		
			HMW %	天然%	LMW %	酸性%	主要%	鹼性%
pH 4.5，乙酸鹽	0.00	104	1.2	-2.2	1.0	16.3	-20.9	4.6
pH 5.0，乙酸鹽	0.00	103	2.3	-2.7	0.4	17.7	-19.9	2.2
pH 5.5，乙酸鹽	0.00	103	1.7	-1.9	0.2	20.2	-21.1	0.8
pH 5.5，L-組胺酸	0.00	103	2.0	-2.6	0.6	18.7	-20.3	2.8
pH 6.0，L-組胺酸	0.00	104	1.2	-1.4	0.2	21.1	-22.3	1.3
pH 6.5，L-組胺酸	0.00	103	1.2	-1.3	0.1	26.8	-22.1	-4.7
pH 6.0，磷酸鹽	0.00	104	3.3	-3.5	0.2	25.1	-20.9	-4.3
pH 6.5，磷酸鹽	0.01	101	3.6	-3.8	0.2	32.6	-32.2	-0.4
pH 7.0，磷酸鹽	0.11	101	2.6	-3.0	0.5	45.2	-42.2	-3.0

[a] 總蛋白質回收%定義為：在第 28 天由 SE-UPLC 測定之總峰面積/在第 0 天藉由 SE-UPLC 測定之總峰面積×100%。

[b] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。在所有調配物中起始物質（未孵育）含有≥ 97.2%的天然峰（以 SE-UPLC 測得）及≥ 56.5%的主峰（以 CEX-UPLC 測得）。

【0121】℃在 5%蔗糖作為熱穩定劑的情況下，將 150 mg/mL mAb1 在 37℃的一系列的 L-組胺酸和乙酸鹽緩衝液中，在 pH4.5、5.0 和 6.0 的範圍內孵育 28 天，研究 pH 和緩衝液對 mAb1 熱穩定性的影響。基於針對分子量物種之 SE-UPLC 分析及針對電荷變異體之 CEX-UPLC 分析之結果，聚集（亦即形成 HMW 物種）及形成電荷變異體為主要降解路徑。如表 2 中所示，在 pH 5.0 及 6.0 之 L-組胺酸緩衝劑及 pH 5.0 之乙酸鹽緩衝劑中，mAb1 穩定性相當。

表 2：pH 及緩衝劑對於 37℃下孵育 28 天之 150 mg/mL mAb1 之穩定性之影響

配方		150 mg/mL mAb1、10 mM L-組胺酸或 10 mM 乙酸鹽、5%蔗糖	
填充體積		0.3 mL	
容器/封閉件		具有經 FluroTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶	
pH/緩衝劑	根據 SE-UPLC 之所回收之總	根據 SE-UPLC 之純度變化[b]	根據 CEX-UPLC 之帶電變異體變化[b]

	蛋白質%[a]	HMW %	天然%	LMW %	酸性%	主要%	鹼性%
pH 6.0 L-組胺酸	100	1.4	-1.8	0.4	7.8	-8.2	0.4
pH 5.0 L-組胺酸	97	1.5	-2.0	0.5	5.3	-8.0	2.7
pH 5.0 乙酸鹽	100	1.6	-2.1	0.5	6.0	-8.7	2.7
pH 4.5 乙酸鹽	95	4.3	-5.8	1.5	8.4	-12.5	4.0

[a] 總蛋白質回收%定義為：在第 28 天由 SE-UPLC 測定之總峰面積/在第 0 天藉由 SE-UPLC 測定之總峰面積×100%。

[b] 報導為相對於起始物質而言之純度變化。在所有調配物中起始物質（未孵育）含有≥ 89.1%的天然峰（以 SE-UPLC 測得）及≥ 64.8%的主峰（以 CEX-UPLC 測得）。

實例 2：界面活性劑及熱穩定劑對抗 IL-33 抗體之穩定性之影響

【0122】 首先在液體調配物中使用研究批次之物質，檢驗兩種界面活性劑（亦即 0.1%聚山梨醇酯 20 及 0.1%聚山梨醇酯 80）對 5 mg/mL 的 mAb1 熱穩定性之影響。表 3 係總結熱穩定性研究之結果。當孵育在 45℃下時，相對於缺乏任何界面活性劑之對照調配物而言，添加聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 均對 mAb1 熱穩定性有不利的影響。觀察到高分子量物種及電荷變異體有增加。相較於添加 0.1%聚山梨醇酯 20，添加 0.1%聚山梨醇酯 80 係引起較少之 HMW 物種的相對增加及電荷變異體形式的形成。

【0123】 進行額外研究以使用 mAb1 濃度為 50 mg/mL 之代表性研究批次之物質研究聚山梨醇酯 80 濃度。研究中所包含之聚山梨醇酯 80 濃度為 0%、0.01%、0.02%、0.04%、0.06%、0.08%及 0.1%。結果總結於表 4 及 5 中。當攪動 60 分鐘時，不含聚山梨醇酯 80 之樣品係觀察到其 HMW 相對百分比增加 0.8%(表 4)。SE-UPLC 層析圖檢驗顯示，此增加係歸因於起始物質中不存在之高階聚集物峰之形成。添加≥0.02%聚山梨醇酯 80，在攪動 60 分鐘之後防止此聚集物物種形成。當在 45℃下孵育 28 天時，mAb1 熱穩定性不受所研究之聚山梨醇酯濃度影

響（表 5）。

【0124】如表 3 中所示，液體調配物中 5 mg/mL mAb1 在與 5%蔗糖一起調配且在加速條件下孵育時，係展現出經改善之穩定性。在 45℃下孵育 28 天之後，相較於不具有蔗糖之對照調配物相比（其 HMW 物種的相對量增加 1.2%），含有 5%蔗糖之調配物中其 HMW 物種的相對量係增加 0.7%。

表 3：界面活性劑對於 45℃下孵育 28 天之 5 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方		5 mg/mL mAb1、20 mM L-組胺酸 pH 6.0							
填充體積		0.2 mL							
容器/封閉件		具有 C4 蓋之 96 孔 CZ 盤							
共溶劑/界面活性劑	混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	pH	根據 SE-UPLC 之所回收之總蛋白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化 [a]			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化 [ab]		
				HMW %	天然%	LMW %	酸性%	主要%	鹼性%
無共溶劑/界面活性劑	0.00	6.0	104	1.2	-1.4	0.2	2.6	-3.9	1.4
5%（w/v）蔗糖、無共溶劑/界面活性劑	0.00	6.0	110	0.7	-0.9	0.1	3.8	-5.4	1.6
5%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 20	0.01	5.9	107	16.6	-16.7	0.2	1.9	-25.0	23.0
5%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80	0.01	5.9	109	11.5	-11.9	0.4	5.6	-11.8	6.2

[a] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。在所有四種調配物中，起始物質（未孵育）含有根據 SE-UPLC 之≥ 97.2%天然峰及根據 CEX-UPLC 之≥ 57.6%主峰。[b] 在此研究中在第 14 天的時間點分析資料，此係因為含有聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80 之調配物其 CEX 層析圖在第 28 天的時間點因各樣品嚴重降解而無法整合。

表 4：攪動後（渦旋 120 分鐘）聚山梨醇酯 80 的濃度對 50 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方		50 mg/mL mAb1、10 mM L-組胺酸 pH 6.0、5%（w/v）蔗糖								
填充體積		0.4 mL								
容器/封閉件		2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞								
聚山梨醇酯 80	顏色及外觀	混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	pH	根據 RP-UPLC 之所回收之總蛋白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化[a]			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化[a]		
					HMW %	天然%	LMW %	酸性%	主要%	鹼性%
無聚山梨醇酯 80	合格	0.01	6.0	96	0.8	-0.8	0.0	-0.2	0.7	-0.5
0.02%（w/v）	合格	0.00	6.1	97	0.0	0.0	0.0	-0.8	0.8	0.0
0.04%（w/v）	合格	0.01	6.0	102	0.0	0.0	0.0	0.7	-0.5	-0.1
0.06%（w/v）	合格	0.01	6.1	99	0.0	0.0	0.0	-0.2	0.2	0.1
0.08%（w/v）	合格	0.00	6.0	95	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1%（w/v）	合格	0.00	6.0	99	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	-0.1

[a] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。在所有六種調配物中，起始物質（未孵育）含有 97.9%的天然峰（以 SE-UPLC 測得）及≥68.7%的主峰（以 CEX-UPLC 測得）。

表 5：聚山梨醇酯 80 的濃度對於 45℃下孵育 28 天之 50 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方		50 mg/mL mAb1、10 mM L-組胺酸 pH 6.0、5%（w/v）蔗糖								
填充體積		0.4 mL								
容器/封閉件		具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞之 2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶								
聚山梨醇酯 80	顏色及外觀	混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	pH	根據 RP-UPLC 之所回收之總蛋白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化[a]			根據 CEX-UPLC 之電荷變異體變化[a]		
					HMW %	天然%	LMW %	酸性%	主要%	鹼性%
無 PS-80	合格	0.01	6.1	96	3.4	-4.9	1.5	31.7	-32.3	0.6
0.02%（w/v）	合格	0.01	6.1	96	3.5	-5.0	1.5	31.1	-31.6	0.5
0.04%（w/v）	合格	0.01	6.1	101	3.5	-5.0	1.5	32.4	-32.9	0.5
0.06%（w/v）	合格	0.01	6.1	99	3.4	-5.1	1.6	31.6	-32.3	0.8
0.08%（w/v）	合格	0.01	6.1	96	3.4	-5.0	1.7	30.1	-31.2	1.0
0.1%（w/v）	合格	0.01	6.1	98	3.6	-5.2	1.6	30.4	-31.0	0.6

[a] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。在所有六種調配物中，起始物質（未孵育）含有 97.9%的天然峰（以 SE-UPLC 測得）及≥68.7%的主峰（以 CEX-UPLC 測得）。

實例 3：黏度修飾劑對抗 IL-33 抗體之穩定性之影響

【0125】 mAb1 可含於預填充注射器（PFS）中，且經由遞送裝置（諸如自動注射器）來遞送。黏度與經由預填充注射器（PFS）進行之注射容易度相關。維持合理低黏度有利於遞送裝置的研發（諸如自動注射器）。

【0126】 檢驗 pH 對 10 mM L-組胺酸緩衝劑中之 150 mg/mL mAb1 其黏度之影響。如圖 1 中所示，mAb1 黏度與介於 4.8 至 6.7 之 pH 範圍內之 pH 值高度相關。pH 愈低，mAb1 黏度愈低。在 mAb1 液體調配物中，還檢測了賦形劑對調配物粘度的影響，以下是可能的粘度修飾劑：乙酸鈉、L-精胺酸鹽酸鹽、L-麩胺酸鈉和氯化鎂，其最高可達 200 mM。基礎調配物含有 150 mg/mL 的 mAb1、27 mM 的乙酸鹽及 5%的蔗糖（pH 5.3）。結果示於圖 2 中。所有此等 25 至 150 mM 的賦形劑係將 150 mg/mL、pH 5.3 的 mAb1 其黏度降低 2 至 5 cP。

【0127】 亦將調配物在 37℃下孵育 34 天，以檢驗黏度修飾劑對 150 mg/mL

mAb1 穩定性之影響。HMW 物種之形成為主要降解路徑，而結果係顯示在圖 3 中。相較於不含任何黏度修飾劑之對照調配物，添加氯化鎂或乙酸鈉係促進在孵育於 37℃後 HMW 之形成。在另一方面，L-精胺酸鹽酸鹽及 L-麩胺酸鈉未對 mAb1 穩定性造成不利影響。替代地，75 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽係改善 mAb1 穩定性，而抵抗 HMW 之形成。

【0128】 基於黏度降低之影響及對熱穩定性之影響，係選定 L-精胺酸鹽酸鹽作為 mAb1 調配物之黏度修飾劑。

實例 4：調配物參數對黏度及穩定性之影響

【0129】 採用客製化的實驗設計，瞭解調配物各成分以及 pH 值的影響，以及各參數對 mAb1 穩定性和粘度的相互作用。。此項研究中之調配物參數包含蛋白質濃度（135 至 165 mg/mL）、蔗糖濃度（5 至 9%）、L-精胺酸鹽酸鹽濃度（0 至 75 mM）及 pH。對於此研究中之所有調配物，界面活性劑係維持恆定在 0.1%。

【0130】 在 40℃/ 75% RH 下孵育 28 天之前及之後，調配物之黏度係保持不變。

【0131】 以擬合模型來分析主要調配物參數對黏度之關係，其係使用具有標準最小平方專用性（standard least squares personality）及效果槓桿強調（effect leverage emphasis）的 JMP 12 應用程式。如圖 4A 中所說明，影響調配物黏度之主要因素為 mAb1 濃度、pH 及 L-精胺酸鹽酸鹽濃度。

【0132】 亦在 40℃/ 75% RH 下孵育 28 天之後探討調配物之穩定性。對於 28 天 40℃/75% RH 孵育之後之 14 種調配物，在顏色及外觀、混濁度、pH 變化、蛋白質回收或電荷變異體變化中，未觀測到有意義的差異。主要穩定性之代表性屬性係為 HMW 物種的形成。

【0133】 以擬合模型來分析主要調配物參數對 HMW 形成之關係，其係使用具有標準最小平方專用性及效果槓桿強調之 JMP 12 應用程式。如圖 4B 中所說明，影響 HMW 形成之主要因素為 pH、L-精胺酸鹽酸鹽濃度及蔗糖濃度。

【0134】 調配物組合物之選擇，係基於使用 JMP12 期望函數之最小化調配物黏度及 HMW 形成速率。使用多參數分析以產生抗體（mAb1）濃度為 150 mg/ml 之含有 5%蔗糖及 70 mM L-精胺酸鹽酸鹽（pH 5.3）之組合物。此調配物係最小化調配物黏度以及 HMW 之形成。同時，其降低了黏度及穩定性變化對賦形劑組成變化之敏感性。

實例 5：界面活性劑濃度對抗 IL-33 抗體之穩定性之影響

【0135】 聚山梨醇酯 80 被認為是為上述實例 2 所述研究中的穩定界面活性劑。此研究之基礎調配物為 150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽緩衝劑、5%（w/v）的蔗糖及 70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽。在初始評估中，聚山梨醇酯 80 濃度為 0.01%、0.02%、0.04%、0.05%、0.06%、0.08%及 0.1%。結果總結於表 6 中。在以 250 rpm 迴轉式搖晃 48 小時之後，對於含有較低含量之聚山梨醇酯 80 之樣品，係觀測到 HMW 之相對百分比有增加。添加≥ 0.055%的聚山梨醇酯 80，在 48 小時迴轉式搖晃之後係防止形成此聚集物物種。

表 6：在 48 h 迴轉式搖晃之後聚山梨醇酯 80 之濃度對 150 mg/mL mAb1 穩定性之影響

配方		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸鹽緩衝劑、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精胺酸鹽酸鹽			
填充體積		2.5 mL			
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞			
顏色及外觀	根據 SEC-UPLC 之所回收之總蛋白質 %	藉由 CAD 量測之聚山梨醇酯 80 %	根據 SE-UPLC 之純度變化 [a]		
			HMW %	天然%	LMW %
合格	100	0.021	23.5	-23.5	0.0
合格	100	0.033	4.1	-4.1	0.0
合格	99	0.055	0.1	-0.1	0.0
合格	100	0.063	0.0	0.0	0.0
合格	99	0.070	0.0	0.0	0.0
合格	99	0.087	0.0	0.0	0.0
合格	99	0.102	0.0	0.0	0.0

[a] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。起始物質（未孵育）含有 98.6%的天然峰（以 SE-UPLC 測得）。

【0136】 藉由研究攪動穩定性以及熱穩定性，進一步檢驗 150 mg/mL mAb1 調配物中其聚山梨醇酯 80 之可接受範圍。在相同基礎調配物之情況下，在此範圍研究中，聚山梨醇酯 80 的濃度為 0.02%、0.05%、0.08%及 0.12%。使調配物在 40℃/ 75% RH 下經受 48 小時 250 rpm 迴轉式搖晃及熱應力達一個月。迴轉式搖晃之結果確認，在迴轉式搖晃 48 小時之後，≥ 0.05%的聚山梨醇酯 80 係防止此聚集物物種之形成（參見表 7）。mAb1 之熱穩定性不受所研究之聚山梨醇酯濃度的影響（參見表 7）。此等結果顯示，0.05% 至 0.12%的聚山梨醇酯 80 提供足以防止在攪動應力下形成聚集物之穩定性，且不會對調配物穩定性造成不利的影響。基於此等結果，係選擇 0.08%目標濃度之聚山梨醇酯 80，以用於 150 mg/mL mAb1 調配物。

表 7： 在 48 h 回轉式搖動之後聚山梨醇酯 80 濃度對 150 mg/mL mAb1 之穩定性之影響

配方	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸鹽緩衝劑、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精胺酸鹽酸鹽						
填充體積	2.5 mL						
容器/封閉件	5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，其具有經 FluorTec®塗佈之 4432/50 丁基橡膠塞						
聚山梨醇酯 80	顏色及外觀	混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）	pH	根據 SEC-UPLC 之所回收之總蛋白質%	根據 SE-UPLC 之純度變化 [a]		
					HMW %	天然%	LMW %
應力：48 h 250 rpm 迴轉式搖晃							
0.02%（w/v）	合格	0.01	5.4	100	6.4	-6.4	0.0
0.05%（w/v）	合格	0.00	5.4	100	0.1	-0.1	0.0
0.08%（w/v）	合格	0.00	5.4	100	0.0	-0.1	0.1
0.12%（w/v）	合格	0.00	5.4	99	0.0	0.0	0.1
應力：40℃/ 75% RH 達一個月							
0.02%（w/v）	合格	0.01	5.4	99	2.9	-3.5	0.6
0.05%（w/v）	合格	0.00	5.4	98	3.0	-3.7	0.7
0.08%（w/v）	合格	0.01	5.4	98	2.9	-3.6	0.7
0.12%（w/v）	合格	0.01	5.4	99	3.0	-3.6	0.7

[a] 表示為相對於起始物質而言之純度變化。起始物質（未孵育）含有 97.7%天然峰（以 SE-UPLC 測得）。

實例 6：液體經調配抗 IL-33 抗體藥物物質之穩定性

【0137】 研究持續性長期儲存穩定性，以評估具有 mAb1 之調配物經 36 個月儲存在-80℃、-30℃及-20℃下的穩定性。如表 9 至 10 中所示，含有 150 mg/ml mAb1 之組合物在儲存於-80℃、-30℃及-20℃下 24 個月時，係在物理上及化學上穩定。在所監測之屬性中任一者，並未在物理或化學性上偵測到可觀察到的穩定性變化。此外，含有 150 mg/ml mAb1 之組合物在儲存於-80℃、-30℃及-20℃下至少 9 個月時係顯示為穩定（參見表 11 至 13）。最後，含有 15 mg/ml mAb1 之組合物在儲存於-80℃、-30℃及-20℃下至少 9 個月時係顯示為穩定（參見表 16 至 18）。迄今為止所收集到的所有結果，均示於下表 8 至 20 中。

表 8：在-80℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、27 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.1%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		0.6 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-80℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	102	103	102	104	105	105	103	101
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	天然%	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.1
	LMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	29.4	29.7	29.4	29.4	29.8	29.7	29.5	30.0	29.3
	主要%	66.1	65.6	65.8	65.8	65.6	65.7	64.6	65.1	65.9
	鹼性%	4.5	4.7	4.8	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	4.8

表 9：在-30℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、27 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.1%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		0.6 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-30℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	103	104	104	103	106	107	104	104
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6
	天然%	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.0
	LMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	29.4	29.6	29.5	29.4	29.7	29.8	29.5	29.6	29.5
	主要%	66.1	65.8	65.8	65.8	65.6	65.6	64.7	65.6	65.7
	鹼性%	4.5	4.7	4.7	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	4.8

表 10：在-20℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、27 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.1%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		0.6 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-20℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
pH		5.2	5.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	103	104	105	107	108	110	108	107
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6
	天然%	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.0
	LMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	29.4	29.5	29.5	29.7	29.8	29.4	29.3	29.8	29.7
	主要%	66.1	65.8	65.7	65.6	65.5	65.9	64.7	65.3	65.6
	鹼性%	4.5	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	6.0	4.9	4.8

表 11：在-80℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-80℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	108	105	100	98	105	100		
根據非還原 MCE 之純度	主峰純度%	97.4	NR	96.1	96.0	NR	97.2	NR		
	LMW 物種%	2.5	NR	3.8	3.9	NR	2.7	NR		
	HMW 物種%	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
根據還原 MCE 之純度	純度%	94.2	NR	94.8	94.8	NR	94.2	NR		
	LMW 物種%	2.2	NR	1.7	2.1	NR	2.4	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.8	1.6	NR	1.7	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	天然%	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.1	19.0	21.4	20.0	19.6	19.7	17.6		
	主要%	66.8	66.6	66.0	67.8	67.8	67.1	70.1		
	鹼性%	14.1	14.4	12.6	12.2	12.6	13.2	12.3		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.3	NR	31.2	32.2	NR	30.4	NR		
	主要%	56.3	NR	56.0	55.8	NR	57.1	NR		
	鹼性%	12.4	NR	12.9	12.1	NR	12.6	NR		
相對效力%（生物分析）		116	NR	NR	NR	NR	101	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 12：在-30℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-30℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	108	107	101	99	106	99		
根據非還原 MCE 之純度	主峰純度%	97.4	NR	96.0	95.9	NR	97.2	NR		
	LMW 物種%	2.5	NR	4.0	4.0	NR	2.7	NR		
	HMW 物種%	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
根據還原 MCE 之純度	純度%	94.2	NR	94.3	94.6	NR	94.1	NR		
	LMW 物種%	2.2	NR	2.1	1.9	NR	2.6	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.7	1.7	NR	1.7	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	天然%	99.2	99.1	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.1	19.2	21.2	20.9	19.4	19.7	17.6		
	主要%	66.8	66.3	66.2	66.9	68.0	67.1	69.9		
	鹼性%	14.1	14.5	12.6	12.3	12.6	13.2	12.5		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.3	NR	30.5	30.8	NR	30.9	NR		
	主要%	56.3	NR	57.1	57.0	NR	57.0	NR		
	鹼性%	12.4	NR	12.4	12.3	NR	12.1	NR		
相對效力%（生物分析）		116	NR	NR	NR	NR	149	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 13：在-20℃下儲存之 150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-20℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度(在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	108	108	100	99	106	100		
非還原 MCE	主峰純度%	97.4	NR	96.0	96.1	NR	97.2	NR		
	LMW 物種%	2.5	NR	3.9	3.8	NR	2.7	NR		
	HMW 物種%	0.1	NR	0.0	0.1	NR	0.2	NR		
還原 MCE	純度%	94.2	NR	94.3	95.1	NR	95.1	NR		
	LMW 物種%	2.2	NR	2.3	1.9	NR	2.0	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	天然%	99.2	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3		
	LMW %	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.1	19.2	21.0	20.0	19.4	19.6	17.6		
	主要%	66.8	66.4	66.3	67.8	68.0	67.5	69.9		
	鹼性%	14.1	14.4	12.7	12.2	12.6	13.0	12.5		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.3	NR	31.7	31.8	NR	30.8	NR		
	主要%	56.3	NR	56.1	56.1	NR	56.5	NR		
	鹼性%	12.4	NR	12.1	12.2	NR	12.8	NR		
相對效力%（生物分析）		116	NR	NR	NR	NR	125	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 14：150 mg/mL mAb10 經調配藥物物質之穩定性-加速條件之影響研究

配方	150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3			
填充體積	2.0 mL			
容器/封閉件	具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶			
		5℃儲存	25℃/ 60% RH 儲	40℃/ 75% RH 儲

			（月）		存（月）		存（月）	
分析		T = 0	1	2	1	2	1	2
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	109	103	110	107	108	106
非還原 MCE	主峰純度%	97.4	96.3	96.4	96.1	95.7	93.8	92.7
	LMW 物種%	2.5	3.7	3.5	3.6	3.8	5.2	5.7
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.1	0.4	0.5	1.0	1.6
還原 MCE	純度%	94.2	94.2	94.8	94.5	94.5	94.1	92.1
	LMW 物種%	2.2	2.3	2.0	2.1	2.2	2.4	3.8
	NGHC %	1.7	1.7	1.7	1.8	1.6	1.7	1.8
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.8	1.0	2.4	5.1
	天然%	99.2	99.1	99.2	98.8	98.8	96.6	94.1
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.9	0.8
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.1	19.0	19.6	18.9	21.9	28.7	50.0
	主要%	66.8	66.6	67.9	66.3	64.9	55.7	36.5
	鹼性%	14.1	14.3	12.6	14.8	13.2	15.5	13.5
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.3	31.7	31.6	32.2	33.0	37.7	46.2
	主要%	56.3	55.5	56.3	54.6	53.5	46.3	35.6
	鹼性%	12.4	12.8	12.1	13.3	13.5	16.0	18.2

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 15：150 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性-應力條件之影響研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3				
填充體積		2.0 mL				
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶				
		無應力	迴轉式搖晃（小時）		冷凍/解凍（循環）	
分析		T = 0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	101	102	99	114
非還原 MCE	主峰純度%	97.4	NR	96.0	NR	97.4
	LMW 物種%	2.5	NR	3.9	NR	2.5
	HMW 物種%	0.1	NR	0.1	NR	0.1
還原 MCE	純度%	94.2	NR	94.5	NR	94.9
	LMW 物種%	2.2	NR	2.1	NR	2.2
	NGHC %	1.7	NR	1.7	NR	1.5
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	天然%	99.2	99.2	99.1	99.3	99.2
	LMW %	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.1	19.4	19.2	19.7	19.6
	主要%	66.8	66.5	66.5	66.6	66.7
	鹼性%	14.1	14.1	14.3	13.7	13.8
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.3	NR	31.2	NR	31.8
	主要%	56.3	NR	56.3	NR	56.0
	鹼性%	12.4	NR	12.6	NR	12.2

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR = 不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 16：在-80℃下儲存之 15 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-80℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	106	100	99	100	101	97		
非還原 MCE	主峰純度%	96.6	NR	96.8	96.5	NR	97.7	NR		
	LMW 物種%	3.4	NR	3.1	3.4	NR	2.2	NR		
	HMW 物種%	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
還原 MCE	純度%	94.5	NR	94.9	94.9	NR	95.0	NR		
	LMW 物種%	2.0	NR	2.0	2.2	NR	2.0	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.7	1.6	NR	1.6	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4		
	天然%	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.2	20.7	20.6	19.0	19.8	17.6		
	主要%	66.8	66.6	66.8	67.2	68.7	67.1	70.1		
	鹼性%	13.9	14.1	12.5	12.2	12.3	13.1	12.3		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.0	NR	30.7	30.6	NR	31.1	NR		
	主要%	56.9	NR	57.4	57.0	NR	56.2	NR		
	鹼性%	12.1	NR	12.0	12.4	NR	12.7	NR		
相對效力%（生物分析）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 17：在-30℃下儲存之 15 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-30℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度(在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	106	100	100	99	102	97		
非還原 MCE	主峰純度%	96.6	NR	96.8	96.7	NR	97.5	NR		
	LMW 物種%	3.4	NR	3.1	3.3	NR	2.4	NR		
	HMW 物種%	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
還原 MCE	純度%	94.5	NR	95.3	95.1	NR	94.5	NR		
	LMW 物種%	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.1	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.6	1.6	NR	1.7	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4		
	天然%	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.5	20.5	20.1	19.7	19.8	17.8		
	主要%	66.8	66.3	67.0	67.9	67.8	67.1	70.0		
	鹼性%	13.9	14.2	12.5	12.0	12.5	13.1	12.3		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.0	NR	30.3	30.5	NR	31.2	NR		
	主要%	56.9	NR	57.6	56.9	NR	55.9	NR		
	鹼性%	12.1	NR	12.1	12.6	NR	12.9	NR		
相對效力%（生物分析）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 18：在-20℃下儲存之 15 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.0 mL								
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶								
		在-20℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.4	5.3	5.4		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	107	100	100	99	102	98		
非還原 MCE	主峰純度%	96.6	NR	96.5	96.5	NR	97.8	NR		
	LMW 物種%	3.4	NR	3.3	3.5	NR	2.2	NR		
	HMW 物種%	0.0	NR	0.2	0.1	NR	0.1	NR		
還原 MCE	純度%	94.5	NR	94.9	94.8	NR	94.7	NR		
	LMW 物種%	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.0	NR		
	NGHC %	1.7	NR	1.7	1.8	NR	1.7	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4		
	天然%	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.3	20.3	19.7	19.2	19.6	17.6		
	主要%	66.8	66.5	67.2	68.1	68.1	67.2	69.9		
	鹼性%	13.9	14.1	12.6	12.2	12.7	13.2	12.5		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.0	NR	30.3	30.9	NR	30.9	NR		
	主要%	56.9	NR	56.9	57.1	NR	56.2	NR		
	鹼性%	12.1	NR	12.8	12.0	NR	13.0	NR		
相對效力%（生物分析）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 19：15 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性-加速條件之影響研究

配方	15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3
填充體積	2.0 mL
容器/封閉件	具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶

			5℃儲存（月）		25℃/ 60% RH 儲存（月）		40℃/ 75% RH 儲存（月）	
分析		T = 0	1	2	1	2	1	2
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	107	102	109	104	110	103
非還原 MCE	主峰純度%	96.6	96.8	96.8	96.6	96.6	95.4	94.6
	LMW 物種%	3.4	3.1	3.1	3.3	3.2	4.4	5.0
	HMW 物種%	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4
還原 MCE	純度%	94.5	94.4	94.6	95.3	94.7	93.4	93.5
	LMW 物種%	2.0	2.0	1.9	2.0	2.1	2.6	2.7
	NGHC %	1.7	1.8	1.7	1.7	1.6	1.8	1.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.9	2.0
	天然%	99.3	99.3	99.4	99.3	99.3	98.6	97.2
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.5	0.9
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.3	19.4	20.2	21.6	27.3	46.8
	主要%	66.8	66.6	68.1	65.2	65.2	57.1	39.3
	鹼性%	13.9	14.2	12.5	14.7	13.2	15.6	14.0
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.0	29.6	31.0	30.5	32.2	37.2	46.6
	主要%	56.9	58.2	56.6	56.3	53.7	48.2	39.1
	鹼性%	12.1	12.2	12.4	13.3	14.1	14.6	14.3

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 20：15 mg/mL mAb1 經調配藥物物質之穩定性-應力條件之影響研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3				
填充體積		2.0 mL				
容器/封閉件		具有聚矽氧襯裡之聚丙烯螺帽之 5 mL 聚碳酸酯小瓶				
		無應力	迴轉式搖晃（小時）		冷凍/解凍（循環）	
分析		T = 0	24	48	4	8
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	99	99	98	115
非還原 MCE	主峰純度%	96.6	NR	96.7	NR	97.7
	LMW 物種%	3.4	NR	3.3	NR	2.2
	HMW 物種%	0.0	NR	0.0	NR	0.1
還原 MCE	純度%	94.5	NR	95.1	NR	94.5
	LMW 物種%	2.0	NR	1.8	NR	2.1
	NGHC %	1.7	NR	1.7	NR	1.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.4	99.3
	LMW %	0.4	0.4	0.5	0.2	0.3
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.2	19.4	20.0	20.1
	主要%	66.8	66.9	66.5	66.8	66.6
	鹼性%	13.9	14.0	14.1	13.2	13.3
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.0	NR	30.8	NR	31.0
	主要%	56.9	NR	56.7	NR	56.8
	鹼性%	12.1	NR	12.5	NR	12.3

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

實例 7：液體經調配抗 IL-33 抗體藥品之穩定性

【0138】九個月穩定性研究資料迄今可用於玻璃小瓶中之 15 mg/mL 及 150 mg/mL mAb1 藥品調配物。在儲存於 2 至 8℃下 9 個月時，兩種抗體濃縮物在物理上及化學上穩定（參見表 21 及 22）。當儲存於 2 至 8℃下 24 個月時，對 150

mg/mL mAb1 藥品進行之額外穩定性研究，係被觀察到物理上及化學上為穩定（參見表 23）。在所監測之屬性之任一者，並未在物理或化學上偵測到穩定性有可被觀察的變化。

【0139】 在加速條件及應力條件下孵育之後，15 mg/mL 及 150 mg/mL mAb1 藥品調配物的分析結果係分別提供於表 24 及 25 中。mAb1 藥品調配物在攪動（在環境溫度下以 250 rpm 迴轉式搖晃）48 小時之時，係在物理上及化學上穩定。在所監測屬性中任一者，並未在物理或化學上偵測到穩定性有可被觀察到的變化。對於 15 mg/mL 及 150 mg/mL 藥品調配物兩者，當在 25℃下孵育 1 個月時，未偵測到 HMW 及 LMW 物種有可觀察到的變化，代表 mAb1 藥品調配物可在室溫下曝露一段短時間。在 40℃/ 75% RH 下孵育 2 個月之後，偵測到 HMW 物種及電荷變異體（酸性物種相對百分比的增加）有可被觀察到的形成。此加速條件之結果證實，HMW 物種的增加及電荷變異體的形成係為藥品調配物之主要降解路徑。

【0140】 另外，六個月穩定性研究資料迄今可用於預填充注射器（PFS）中之 150 mg/mL 藥品調配物。已在五個 PFS 中測試穩定性。穩定性資料係提供於表 26 至 34 中。三個月穩定性研究資料可用於玻璃小瓶中之 75 mg/mL 藥品調配物（參見表 36）。

表 21：在 2 至 8℃下儲存之玻璃小瓶中之 15 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.5 mL								
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	103	100	99	100	103	98		
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	2	4	11	12	NR	13	NR		
	≥ 25 µm	0	0	0	0	NR	0	NR		
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	285	2093	1215	787	NR	1062	NR		
	≥ 10 µm	23	25	7	13	NR	7	NR		
	≥ 25 µm	7	2	0	3	NR	2	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	96.3	96.4	96.5	96.4	NR	97.2	NR		
	LMW 物種%	3.6	3.6	3.5	3.6	NR	2.6	NR		
	HMW 物種%	0.1	0.0	0.1	0.0	NR	0.2	NR		
還原 MCE	純度%	94.5	94.2	94.9	94.1	NR	94.8	NR		
	LMW 物種%	2.1	2.2	2.1	2.2	NR	1.9	NR		
	NGHC %	1.7	1.7	1.7	1.9	NR	1.8	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4		
	天然%	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.6	19.2	20.0	19.9	19.5	20.0	18.0		
	主要%	66.5	66.7	67.4	67.7	67.8	66.6	69.4		
	鹼性%	13.9	14.1	12.6	12.4	12.7	13.4	12.6		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	30.2	30.2	30.1	30.4	NR	31.0	NR		
	主要%	57.3	57.0	57.3	57.0	NR	55.8	NR		
	鹼性%	12.5	12.9	12.6	12.5	NR	13.1	NR		
根據 CAD 之所回收之聚山梨醇酯 80 %		0.075	0.077	0.077	0.082	NR	0.088	NR		
相對效力%（生物分析）		108	NR	NR	NR	NR	NR	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 22：在 2 至 8℃下儲存於玻璃小瓶中之 150 mg/mL mAb1 藥品穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.5 mL								
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	103	101	99	98	100	100		
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	17	16	11	28	NR	14	NR		
	≥ 25 µm	1	0	0	1	NR	2	NR		
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	231	348	652	1216	NR	1157	NR		
	≥ 10 µm	31	11	28	20	NR	16	NR		
	≥ 25 µm	8	2	3	2	NR	0	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	95.6	95.6	95.6	96.0	NR	96.8	NR		
	LMW 物種%	4.3	4.4	4.1	3.7	NR	2.8	NR		
	HMW 物種%	0.2	0.1	0.3	0.3	NR	0.4	NR		
還原 MCE	純度%	94.2	93.9	94.4	94.4	NR	94.8	NR		
	LMW 物種%	2.4	2.4	2.1	2.0	NR	1.9	NR		
	NGHC %	1.8	1.9	1.7	1.8	NR	1.8	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	天然%	99.2	99.1	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
藉由 CEX-UPLC 進行之	酸性%	19.3	19.3	20.2	20.0	19.0	19.7	17.7		
	主要%	66.6	66.7	67.0	67.4	68.2	66.7	69.5		

電荷變異體分析	鹼性%	14.1	14.0	12.8	12.6	12.9	13.5	12.9		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.4	30.9	30.8	30.8	NA	30.7	NR		
	主要%	56.4	56.4	56.4	56.5	NA	56.1	NR		
	鹼性%	12.2	12.8	12.8	12.7	NA	13.2	NR		
根據 CAD 之所回收之聚山梨醇酯 80 %		0.084	0.087	0.084	0.092	NR	0.090	NR		
相對效力%（生物分析）		108	NR	NR	72	NR	115	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 23：在 2 至 8℃下儲存於玻璃小瓶中之 150 mg/mL mAb1 藥品穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.10%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		0.5 mL								
容器/封閉件		2 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	102	103	103	101	106	107	102	100
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	1.5	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8	1.9	2.0	2.1
	天然%	98.0	98.0	97.9	97.8	97.7	97.8	97.6	97.6	97.4
	LMW %	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	29.4	28.4	28.2	28.2	28.3	28.8	29.1	29.0	30.1
	主要%	66.1	67.0	67.2	67.0	66.9	66.1	64.1	65.7	64.2
	鹼性%	4.5	4.5	4.6	4.7	4.9	5.1	6.8	5.3	5.7

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 24：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之玻璃小瓶中之 15 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		15 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.5 mL								
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
			25℃/60% RH 儲存(月)			40℃/75% RH 儲存(月)			迴轉式搖晃(h)	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度(在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	103	100	99	98	103	100	98	98
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析(編號/毫升)	≥ 10 µm	2	10	8	29	NR	13	13	NR	7
	≥ 25 µm	0	0	0	0	NR	0	1	NR	0
藉由 MFI 進行之微粒分析(顆粒/毫升)	2 至 10 µm	285	387	906	1174	NR	2222	3474	NR	378
	≥ 10 µm	23	13	10	11	NR	18	43	NR	10
	≥ 25 µm	7	5	0	3	NR	2	3	NR	0
非還原 MCE	主峰純度%	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	LMW 物種%	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1
還原 MCE	純度%	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	LMW 物種%	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	NGHC %	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.7	1.3	0.3	0.3
	天然%	99.3	99.3	99.3	99.2	99.2	98.9	97.8	99.3	99.4
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.9	0.4	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.6	19.6	22.9	27.5	22.1	27.6	46.9	19.5	19.3
	主要%	66.5	66.0	63.7	59.2	62.9	57.2	39.5	66.5	66.6
	鹼性%	13.9	14.4	13.4	13.3	15.0	15.2	13.6	14.0	14.0
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	30.2	30.2	32.7	36.8	NR	38.0	45.9	NR	30.2
	主要%	57.3	55.8	53.5	49.2	NR	47.8	40.4	NR	57.4
	鹼性%	12.5	14.0	13.9	14.0	NR	14.2	13.8	NR	12.5

根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %	0.075	0.078	0.077	0.082	NR	0.078	0.075	NR	0.076

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 25：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之玻璃小瓶中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.5 mL								
容器/封閉件		5 mL 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，具有 13 mm 經 FluroTec®塗佈之 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
			25℃/ 60% RH 儲存(月)			40℃/ 75% RH 儲存(月)			迴轉式搖晃（h）	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
pH		5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	104	101	100	97	102	98	101	101
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	17	16	16	56	NR	30	46	NR	13
	≥ 25 µm	1	0	0	2	NR	1	1	NR	0
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	231	903	2053	2700	NR	2919	1781	NR	514
	≥ 10 µm	31	25	13	61	NR	48	38	NR	16
	≥ 25 µm	8	3	1	8	NR	2	2	NR	2
非還原 MCE	主峰純度%	95.6	95.5	94.2	94.1	NR	94.1	92.1	NR	95.6
	LMW 物種 %	4.3	4.1	5.4	5.3	NR	5.3	6.5	NR	4.3
	HMW 物種 %	0.2	0.4	0.5	0.6	NR	0.7	1.4	NR	0.1
還原 MCE	純度%	94.2	94.5	94.0	93.4	NR	93.6	92.2	NR	94.7
	LMW 物種	2.4	2.0	2.4	3.0	NR	2.7	3.5	NR	1.9

	%									
	NGHC %	1.8	1.7	1.8	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.4	2.2	3.9	0.5	0.5
	天然%	99.2	98.9	98.7	98.4	98.0	96.9	95.4	99.2	99.1
	LMW %	0.4	0.4	0.3	0.3	0.6	0.9	0.8	0.4	0.4
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.3	19.9	21.2	28.9	23.4	28.8	48.5	19.1	19.2
	主要%	66.6	14.6	13.3	57.7	61.4	56.1	38.0	66.7	66.7
	鹼性%	14.1	19.9	21.2	13.4	15.1	15.2	13.5	14.2	14.1
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.4	30.9	33.5	38.0	NR	38.7	46.2	NR	30.4
	主要%	56.4	55.4	51.8	46.6	NR	45.1	38.4	NR	57.1
	鹼性%	12.2	13.7	14.7	15.4	NR	16.1	15.4	NR	12.5
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.084	0.086	0.083	0.090	NR	0.084	0.081	NR	0.084

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 26：在 2 至 8℃下儲存之 1 mL gOmpi 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 FM30 針套之 Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 長玻璃注射器								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
根據 SE-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	101	100	99	102	102	102		
藉由 HIAC 進行之亞可	≥ 10 µm	283	357	582	1128	NR	1225	NR		
	≥ 25 µm	1	0	1	3	NR	6	NR		

見微粒分析（編號/毫升）										
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 μm	12982	10541	7137	7018	NR	5375	NR		
	≥ 10 μm	29	228	57	69	NR	67	NR		
	≥ 25 μm	0	3	5	0	NR	2	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	97.0	96.8	96.7	96.7	NR	97.4	NR		
	LMW 物種%	2.9	2.9	3.2	3.2	NR	2.2	NR		
	HMW物種%	0.1	0.3	0.1	0.1	NR	0.4	NR		
還原 MCE	純度%	94.8	94.9	94.4	94.9	NR	94.4	NR		
	LMW 物種%	2.3	1.8	2.2	2.1	NR	2.2	NR		
	NGHC %	1.2	1.5	1.8	1.2	NR	1.6	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.3	19.4	20.0	20.0	19.8	18.3	19.0		
	主要%	67.9	68.4	68.8	68.6	68.5	70.9	69.8		
	鹼性%	11.8	12.2	11.3	11.4	11.7	10.8	11.1		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	31.0	31.3	30.2	NR	31.9	NR		
	主要%	57.3	57.2	56.7	58.6	NR	56.1	NR		
	鹼性%	11.6	11.9	12.0	11.2	NR	12.0	NR		
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.079	0.080	0.081	0.091	NR	0.091	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 27：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之 1 mL gOmpi 注射器中之 150

mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 FM30 針套之 Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 長玻璃注射器								
			25℃/ 60% RH 儲存（月）			40℃/ 75% RH 儲存（月）			回轉式搖動（h）	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	101	99	99	100	101	101	99
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 μm	283	613	814	975	NR	1467	1584	NR	911
	≥ 25 μm	1	1	1	5	NR	23	5	NR	2
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 μm	12982	13554	12156	9523	NR	15308	10205	NR	15559
	≥ 10 μm	29	253	74	69	NR	376	79	NR	357
	≥ 25 μm	0	1	0	8	NR	7	7	NR	0
非還原 MCE	主峰純度%	97.0	96.5	96.1	95.1	NR	94.5	92.3	NR	96.7
	LMW 物種%	2.9	3.2	3.5	4.1	NR	4.5	6.6	NR	3.0
	HMW 物種%	0.1	0.4	0.4	0.8	NR	1.0	1.1	NR	0.3
還原 MCE	純度%	94.8	94.2	94.7	94.4	NR	93.7	91.0	NR	95.0
	LMW 物種%	2.3	2.7	2.3	2.6	NR	3.3	5.1	NR	1.9
	NGHC %	1.2	1.4	1.1	1.6	NR	1.4	2.3	NR	1.2
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	天然%	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.8	99.2	99.2
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.3	20.3	23.9	28.6	26.1	32.0	54.5	20.2	19.9
	主要%	67.9	67.0	63.9	59.1	60.5	54.0	33.6	67.7	67.9
	鹼性%	11.8	12.7	12.2	12.3	13.4	13.9	11.9	12.1	12.2
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	31.4	33.1	41.2	NR	39.8	57.6	NR	30.3
	主要%	57.3	56.1	53.6	45.9	NR	43.7	26.6	NR	58.4
	鹼性%	11.6	12.5	13.4	13.0	NR	16.5	15.7	NR	11.4

根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %	0.079	0.081	0.081	0.089	NR	0.080	0.080	NR	0.080

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 28：在 2 至 8℃下儲存之 1 mL BD Neopak 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 BD260 針套之 BD Neopak SCF 1 mL 長玻璃注射器								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	100	99	101	102	102		
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	34	271	108	41	NR	184	NR		
	≥ 25 µm	0	2	2	0	NR	2	NR		
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	790	2673	3306	1096	NR	2602	NR		
	≥ 10 µm	2	49	5	3	NR	15	NR		
	≥ 25 µm	0	3	0	0	NR	2	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	96.9	97.0	96.7	96.5	NR	97.4	NR		
	LMW 物種%	3.0	3.0	3.2	3.3	NR	2.3	NR		
	HMW 物種%	0.2	0.1	0.2	0.2	NR	0.4	NR		
還原 MCE	純度%	95.4	95.2	95.2	95.0	NR	94.2	NR		
	LMW 物種%	1.7	1.9	1.7	1.9	NR	2.2	NR		
	NGHC	1.2	1.1	1.5	1.6	NR	1.9	NR		

	%									
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8		
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.1	19.6	19.9	19.9	19.7	18.1	19.3		
	主要%	68.1	68.1	68.6	68.6	68.5	71.1	69.6		
	鹼性%	11.8	12.3	11.5	11.5	11.8	10.9	11.1		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	30.8	30.8	30.7	30.6	NR	32.2	NR		
	主要%	57.5	57.9	58.2	57.7	NR	55.6	NR		
	鹼性%	11.7	11.4	11.2	11.6	NR	12.2	NR		
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.082	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
相對效力%（生物分析）		107	NR	NR	134	NR	NA	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 29：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之 1 mL BD Neopak 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 BD260 針套之 BD Neopak SCF 1 mL 長玻璃注射器								
			25℃/ 60% RH 儲存（月）			40℃/ 75% RH 儲存（月）			迴轉式搖晃（h）	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	100	98	99	100	100	100	99
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分	≥ 10 µm	34	132	140	179	NR	359	458	NR	404
	≥ 25 µm	0	2	1	3	NR	4	2	NR	0

析（編號/毫升）										
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 μm	790	3455	2674	2872	NR	5749	6190	NR	4523
	≥ 10 μm	2	53	13	23	NR	69	33	NR	116
	≥ 25 μm	0	5	2	3	NR	0	0	NR	0
非還原 MCE	主峰純度%	96.9	96.4	96.0	95.3	NR	94.6	92.5	NR	97.0
	LMW 物種%	3.0	3.3	3.6	4.3	NR	4.4	6.2	NR	3.0
	HMW 物種%	0.2	0.3	0.4	0.5	NR	1.0	1.3	NR	0.1
還原 MCE	純度%	95.4	95.2	94.3	93.9	NR	93.4	91.7	NR	95.2
	LMW 物種%	1.7	2.0	2.5	2.8	NR	3.1	4.4	NR	1.8
	NGHC %	1.2	1.2	1.6	1.4	NR	1.7	2.0	NR	1.1
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	天然%	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.1	20.3	24.3	28.8	25.7	32.0	55.1	19.9	19.9
	主要%	68.1	67.0	63.5	58.9	60.7	54.1	33.3	68.0	67.7
	鹼性%	11.8	12.6	12.2	12.3	13.6	13.9	11.6	12.1	12.4
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	30.8	31.7	32.9	37.3	NR	40.1	56.7	NR	30.6
	主要%	57.5	55.4	53.3	48.7	NR	43.1	25.8	NR	57.5
	鹼性%	11.7	12.9	13.8	14.1	NR	16.8	17.5	NR	11.9
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.082	0.080	0.082	0.089	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 30：在 2 至 8℃下儲存之 2.25 mL gOmpi 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.14 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 FM30 針套之 Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 長玻璃注射器								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	100	98	100	103	102		
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	3104	790	2428	3381	NR	2406	NR		
	≥ 25 µm	2	1	11	35	NR	15	NR		
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	18565	22777	16440	24709	NR	12492	NR		
	≥ 10 µm	146	325	107	156	NR	107	NR		
	≥ 25 µm	0	1	0	3	NR	3	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	97.1	97.0	97.3	97.3	NR	97.6	NR		
	LMW 物種%	2.9	2.9	2.6	2.6	NR	2.1	NR		
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR		
還原 MCE	純度%	94.5	95.3	95.4	94.7	NR	94.6	NR		
	LMW 物種%	2.1	2.1	1.5	1.9	NR	1.9	NR		
	NGHC %	1.5	1.0	1.2	1.6	NR	1.8	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8		
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	99.0		
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.2	19.4	19.8	19.7	19.3	18.5	19.1		
	主要%	68.0	68.4	68.8	68.9	69.0	70.7	69.8		
	鹼性%	11.9	12.2	11.4	11.4	11.7	10.9	11.1		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.1	NR	30.6	30.8	NR	31.2	NR		
	主要%	57.3	NR	58.3	57.4	NR	56.8	NR		
	鹼性%	11.6	NR	11.1	11.8	NR	12.0	NR		
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.080	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；

iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 31：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之 2.25 mL gOmpi 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		2.14 mL								
容器/封閉件		具有 27G 薄壁針及 FM30 針套之 Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 長玻璃注射器								
			25℃/ 60% RH 儲存（月）			40℃/ 75% RH 儲存（月）			回轉式搖動（h）	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.2
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	100	99	99	100	100	99	99
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	3104	1045	1956	2270	NR	2339	1362	NR	3139
	≥ 25 µm	2	1	2	11	NR	0	1	NR	11
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	18565	21342	12788	13835	NR	13671	9727	NR	28368
	≥ 10 µm	146	394	120	79	NR	1112	80	NR	674
	≥ 25 µm	0	0	7	3	NR	8	2	NR	0
非還原 MCE	主峰純度%	97.1	96.6	96.6	95.6	NR	94.7	92.8	NR	97.2
	LMW 物種%	2.9	3.2	3.1	3.8	NR	4.4	6.0	NR	2.7
	HMW 物種%	0.1	0.2	0.4	0.6	NR	0.9	1.2	NR	0.1
還原 MCE	純度%	94.5	95.1	94.8	94.8	NR	93.4	91.8	NR	94.8
	LMW 物種%	2.1	1.9	1.8	2.3	NR	3.3	4.9	NR	2.1
	NGHC %	1.5	1.1	1.8	1.3	NR	1.6	1.4	NR	1.4
根據 SE-	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	天然%	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3

UPLC之純度	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
藉由CEX-UPLC進行之電荷變異體分析	酸性%	20.2	20.8	23.9	28.7	25.8	32.1	54.7	20.2	19.8
	主要%	68.0	66.4	64.0	59.0	60.6	54.3	33.6	67.8	67.9
	鹼性%	11.9	12.8	12.1	12.3	13.6	13.6	11.7	12.0	12.4
藉由iCIEF進行之電荷變異體分析	酸性%	31.1	31.1	37.0	37.6	NR	40.3	57.4	NR	30.5
	主要%	57.3	56.0	50.9	48.1	NR	44.5	26.8	NR	57.5
	鹼性%	11.6	12.9	12.1	14.2	NR	15.3	15.8	NR	12.0
根據CAD之聚山梨醇酯80 %		0.080	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.080

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表32：在2至8℃下儲存之2.25 mL BD Neopak注射器中之150 mg/mL mAb1藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL的mAb1、10 mM的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM的L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯80，pH 5.3								
填充體積		2.14 mL								
容器/封閉件		具有27G薄壁針及BD260針套之BD Neopak SCF 2.25 mL長玻璃注射器								
		在2至8℃下之儲存時長（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在405 nm處之OD增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3		
根據SEC-UPLC之所回收之蛋白質%		100	101	100	99	100	102	103		
藉由HIAC進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	296	363	513	560	NR	573	NR		
	≥ 25 µm	0	1	1	6	NR	5	NR		
藉由MFI進行之微粒分析（顆	2至10 µm	3562	14700	6832	12464	NR	6453	NR		
	≥ 10 µm	25	176	18	20	NR	41	NR		
	≥ 25 µm	2	1	2	2	NR	5	NR		

粒/毫升）										
非還原 MCE	主峰純度%	97.8	97.0	97.5	97.2	NR	97.3	NR		
	LMW 物種%	2.2	2.9	2.3	2.5	NR	2.3	NR		
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.2	0.3	NR	0.4	NR		
還原 MCE	純度%	94.9	95.0	94.1	94.4	NR	94.8	NR		
	LMW 物種%	1.7	2.0	2.2	2.0	NR	2.0	NR		
	NGHC %	1.6	1.4	2.0	1.7	NR	1.6	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8		
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9		
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.2	19.9	19.9	19.8	19.2	18.2	19.3		
	主要%	67.9	67.9	68.8	68.8	69.1	70.9	69.9		
	鹼性%	12.0	12.2	11.3	11.4	11.7	10.9	10.9		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	32.5	NR		
	主要%	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	55.1	NR		
	鹼性%	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	12.4	NR		
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.80	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
相對效力%（生物分析）		99	NR	NR	128	NR	NA	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 33：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之 2.25 mL BD Neopak 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方	150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積	2.14 mL								
容器/封閉件	具有 27G 薄壁針及 BD260 針套之 BD Neopak SCF 2.25 mL 長玻璃注射器								
		25℃/ 60% RH 儲存（月）			40℃/ 75% RH 儲存（月）			迴轉式搖晃（h）	
分析	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48

顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	100	100	99	100	101	100	99
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	296	479	698	357	NR	468	609	NR	642
	≥ 25 µm	0	0	1	2	NR	1	1	NR	1
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	3562	11550	7486	6464	NR	12808	9128	NR	13532
	≥ 10 µm	25	154	38	36	NR	179	48	NR	243
	≥ 25 µm	2	1	2	5	NR	5	0	NR	3
非還原 MCE	主峰純度%	97.8	96.9	96.5	95.9	NR	95.4	93.2	NR	97.2
	LMW 物種%	2.2	3.0	3.2	3.6	NR	4.1	5.5	NR	2.7
	HMW 物種%	0.1	0.2	0.3	0.5	NR	0.5	1.3	NR	0.1
還原 MCE	純度%	94.9	94.7	94.2	93.9	NR	93.7	92.0	NR	94.9
	LMW 物種%	1.7	2.0	2.2	2.5	NR	2.8	4.3	NR	1.8
	NGHC %	1.6	1.5	1.8	2.0	NR	1.8	2.1	NR	1.7
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	天然%	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.5	95.8	99.3	99.3
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.2
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	20.2	19.8	23.9	28.6	26.0	31.8	54.9	19.9	19.9
	主要%	67.9	67.7	64.0	59.1	60.3	54.5	33.9	68.2	67.8
	鹼性%	12.0	12.5	12.2	12.3	13.7	13.8	11.3	12.0	12.2
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	主要%	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	鹼性%	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.80	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 34：在 2 至 8℃下儲存之 1 mL SiOPlasma 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27 號薄壁針之 1 mL SiOPlasma 注射器								
		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）								
分析		0	1	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格		
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2		
根據 SEC-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	102	99	101	103	102		
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	16	14	25	18	NR	24	NR		
	≥ 25 µm	0	1	1	2	NR	2	NR		
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	241	333	295	334	NR	338	NR		
	≥ 10 µm	7	23	23	23	NR	23	NR		
	≥ 25 µm	2	5	0	2	NR	5	NR		
非還原 MCE	主峰純度%	97.4	97.6	97.4	97.3	NR	97.7	NR		
	LMW 物種%	2.5	2.3	2.5	2.6	NR	2.0	NR		
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR		
還原 MCE	純度%	95.7	95.1	94.7	94.5	NR	94.1	NR		
	LMW 物種%	1.5	1.9	2.1	2.1	NR	2.3	NR		
	NGHC %	1.0	1.3	1.4	1.7	NR	1.8	NR		
根據 SE-UPLC 之純度	HMW %	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	天然%	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9		
	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.9	19.7	19.7	19.8	19.3	18.2	19.3		
	主要%	68.1	68.1	68.8	68.7	69.0	70.9	69.6		
	鹼性%	11.9	12.2	11.5	11.5	11.7	10.9	11.1		
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	31.5	NR		
	主要%	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	56.7	NR		
	鹼性%	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	11.9	NR		
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.081	0.081	0.081	0.091	NR	0.092	NR		

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 35：在加速條件及應力條件下儲存且避免攪動之 1 mL SiOPlasma 注射器中之 150 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		150 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充體積		1.05 mL								
容器/封閉件		具有 27 號薄壁針之 1 mL SiOPlasma 注射器								
			25℃/ 60% RH 儲存（月）			40℃/ 75% RH 儲存（月）			回轉式搖動（h）	
分析		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
混濁度（在 405 nm 處之 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
根據 RP-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	100	101	99	101	101	101	100	99
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（編號/毫升）	≥ 10 µm	16	8	11	19	NR	14	32	NR	21
	≥ 25 µm	0	0	0	1	NR	0	1	NR	0
藉由 MFI 進行之微粒分析（顆粒/毫升）	2 至 10 µm	241	437	774	11	NR	509	495	NR	518
	≥ 10 µm	7	31	457	23	NR	62	26	NR	8
	≥ 25 µm	2	3	774	11	NR	7	2	NR	0
非還原 MCE	主峰純度%	97.4	97.0	96.6	95.6	NR	94.7	93.1	NR	97.2
	LMW 物種%	2.5	2.7	3.0	3.7	NR	4.2	5.4	NR	2.7
	HMW 物種%	0.1	0.3	0.5	0.7	NR	1.1	1.5	NR	0.1
還原 MCE	純度%	95.7	94.5	94.9	94.1	NR	93.6	92.7	NR	95.6
	LMW 物種%	1.5	2.0	2.0	2.2	NR	3.0	4.2	NR	1.7
	NGHC %	1.0	1.7	1.5	1.7	NR	1.6	1.5	NR	1.0
根據 SE-	HMW %	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.8	0.5	0.5
	天然%	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.6	99.2	99.3

UPLC 之純度	LMW %	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	酸性%	19.9	21.0	24.1	63.6	26.0	32.0	54.7	20.0	19.8
	主要%	68.1	66.2	28.7	59.1	60.7	54.0	33.5	67.9	67.8
	鹼性%	11.9	12.7	24.1	63.6	13.3	14.0	11.8	12.0	12.4
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	酸性%	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	主要%	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	鹼性%	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
根據 CAD 之聚山梨醇酯 80 %		0.081	0.081	0.082	0.091	NR	0.081	0.082	NR	0.081

CEX =陽離子交換；DS =藥物物質；FDG =調配物發展基團；HMW =高分子量；iCIEF =成像毛細管等電聚焦；LMW =低分子量；MCE-SDS =微晶片毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉；MFI =微流成像；NR =不必需；OD =光學密度；RH =相對濕度；RP =逆相；SE =尺寸排阻；UPLC =超高效液相層析法

表 36：在 2 至 8℃下儲存之玻璃小瓶中之 75 mg/mL mAb1 藥品之穩定性研究

配方		75 mg/mL 的 mAb1、10 mM 的乙酸鹽、5%（w/v）的蔗糖、70 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽、0.08%（w/v）的聚山梨醇酯 80，pH 5.3									
填充體積		2.5 mL									
容器/封閉件		1 型硼矽酸鹽 ISO 6R 玻璃小瓶，具有 20 mm 經 FluroTec®塗佈之 West WPS-1343 4023/50 B2-40 塞子									
分析		在 2 至 8℃下之儲存時間（月）									
		0	1	2	3	6	9	12	18	24	36
顏色及外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格			
混濁度(在 405 nm 處之 OD 增加)		0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01			
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3			
藉由 HIAC 進行之亞可見微粒分析（N/mL）	≥ 10 µm	4	7	6	7	3	NR	3			
	≥ 25 µm	0	1	1	2	1	NR	0			
藉由 MFI 進行之亞可見微粒分析（N/mL）	2 至 10 µm	238	373	398	578	677	NR	776			
	≥ 10 µm	7	13	10	7	21	NR	21			
	≥ 25 µm	2	0	2	2	3	NR	3			
根據 SE-UPLC 之所回收之蛋白質%		100	102	102	100	101	100	100			

非還原 MCE	主峰純度%	97.5	97.3	97.2	97.2	97.3	NR	97.4			
	LMW 物種%	2.5	2.7	2.6	2.6	2.6	NR	2.3			
	HMW 物種%	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	NR	0.3			
還原 MCE	純度%	94.4	93.7	94.3	94.6	94.3	NR	94.1			
	LMW 物種%	1.8	2.0	2.0	1.9	2.1	NR	2.4			
	NGHC %	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	NR	1.9			
根據 SE-UPLC 之純度	HMW 物種%	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6			
	主峰純度%	99.3	99.3	99.3	99.3	99.2	99.1	99.2			
	LMW 物種%	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3			
藉由 CEX-UPLC 進行之電荷變異體分析	1 區%	20.9	20.8	21.2	20.9	20.7	19.6	19.6			
	2 區%	69.6	69.6	69.2	69.5	69.1	71.5	70.8			
	3 區%	9.5	9.6	9.7	9.7	10.2	8.9	9.6			
藉由 iCIEF 進行之電荷變異體分析	1 區%	35.6	35.4	34.6	34.9	33.7	NR	33.2			
	2 區%	55.3	55.5	56.3	56.4	56.4	NR	56.6			
	3 區%	9.2	9.2	9.1	8.8	9.9	NR	10.3			
相對效力%（生物分析）		58	NR	NR	NR	63	NR	NA			

CEX，陽離子交換；DS，藥物物質；FDG，調配物發展基團；HMW，高分子量；iCIEF，成像毛細管等電聚焦；LMW，低分子量；MFI，微流成像；單體，完整抗體；NA，不可用；NR，不必需；OD，光學密度；RP，逆相；SE，尺寸排阻；UPLC，超高效液相層析法

【0141】長期儲存、加速及應力穩定性研究之結果顯示，mAb1 調配物在製造（調配、填充/修整及貼標籤操作）期間係為穩定，且可耐受短暫曝露於室溫下，且不損害物理或化學穩定性。

【0142】本發明之範疇不受本文所描述之特定實施例限制。實際上，根據前述描述，除本文所描述之修改之外，本發明之各種修改變對本領域中熟習此項技術者為顯而易見。所述修改意欲落入所附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商再生元醫藥公司（Regeneron Pharmaceuticals, Inc.）

<120> 含有抗 IL-33 抗體之穩定調配物

<130> 10516WO01

<150> 62/821,661
<151> 2019-03-21

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 1
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaaac ttggaacagc ctgggggtc ccttagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagc agatctgcca tgaactgggt ccgccgggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggta gtggtggtcg aacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctatat 240
ctgcaaatga acagcctgag cgccgaggac acggccgcat attactgtgc gaaagattcg 300
tatactacca gttggtacgg aggtatggac gtctgggggcc acgggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 2
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 2
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 3
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 3
gattcacctt tagcagatct gcc 23

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 4
Phe Thr Phe Ser Arg Ser Ala
 1   5

<210> 5
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 5
ttagtggtag tggtggtcga aca 23

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 6
Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr
 1   5

<210> 7
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 7
cgaaagattc gtatactacc agttggtacg gaggtatgga cgtc   44

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 8
Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val
 1   5   10

<210> 9
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattttc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caatttacta ttgtcaacag gctaacagtg tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 11
agggtatttt cagctgg 17

<210> 12
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 12
Gly Ile Phe Ser Trp
 1   5

<210> 13
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 13
ctgcttcc 8

<210> 14
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 14
Ala Ser
 1

<210> 15
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 15
aacaggctaa cagtgtcccg atcacc 26

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 16
Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile Thr
 1   5

<210> 17
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 17
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaaac ttggaacagc ctgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagc agatctgcca tgaactgggt ccgccgggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggta gtggtggtcg aacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctatat 240
ctgcaaatga acagcctgag cgccgaggac acggccgcat attactgtgc gaaagattcg 300
tatactacca gttggtacgg aggtatggac gtctggggcc acgggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 420
tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 600
aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 660
gagtccaaat atggtccccc atgcccaccc tgcccagcac ctgagttcct gggggggacca 720
tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1320
aagtccctct ccctgtctct gggtaaatga   1350

<210> 18

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 18

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
        195                 200                 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
    210                 215                 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
Lys

<210> 19
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 19
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattttc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caatttacta ttgtcaacag gctaacagtg tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 20

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種穩定液體醫藥調配物，其包括：

（i）特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中所述抗體包括分別包括 SEQ ID NO: 4、6 及 8 之胺基酸序列之重鏈互補決定區 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3，及分別包括 SEQ ID NO: 12、14 及 16 之胺基酸序列之輕鏈互補決定區 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3；

（ii）濃度為 1 mM 至 40 mM 之乙酸鹽；

（iii）濃度為 30 mM 至 110 mM 之精胺酸；

（iv）濃度為 1% w/v 至 10% w/v 之蔗糖；及

（v）濃度為 0.01% w/v 至 0.15% w/v 之聚山梨醇酯；

其中所述調配物之 pH 為約 5 至約 5.6。

【請求項2】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述乙酸鹽以 1 mM 至 20 mM 之濃度存在。

【請求項3】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述蔗糖以 3% w/v 至 7% w/v 之濃度存在。

【請求項4】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 80。

【請求項5】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體係以 1 mg/ml 至 200 mg/ml 之濃度存在。

【請求項6】 如請求項 5 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體係以 15 mg/ml 至 150 mg/ml 之濃度存在。

【請求項7】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體包括有包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之重鏈可變區（HCVR）及包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈可變區（LCVR）。

【請求項8】 如請求項 7 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體具有人類 IgG 重鏈恆定區。

【請求項9】 如請求項 8 之穩定液體醫藥調配物，其中所述重鏈恆定區屬於同型 IgG1。

【請求項10】 如請求項 8 之穩定液體醫藥調配物，其中所述重鏈恆定區屬於同型 IgG4。

【請求項11】 如請求項 7 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體包括有包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項12】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其包括：（i）約 15 mg/ml 至約 150 mg/ml 之所述抗體；（ii）約 5 mM 至約 15 mM 之乙酸鹽；（iii）約 60 mM 至約 80 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 3% w/v 至約 7% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.06% w/v 至約 0.1% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【請求項13】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其包括：（i）約 15 mg/ml ± 1.5 mg/ml 之所述抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【請求項14】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其包括：（i）約 75 mg/ml ± 5 mg/ml 之所述抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【請求項15】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其包括：（i）約 150 mg/ml ± 15 mg/ml 之所述抗體；（ii）約 10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；（iii）約 70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；（iv）約 5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80。

【請求項16】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述調配物之 pH 為 5.2 至 5.4。

【請求項17】 如請求項 16 之穩定液體醫藥調配物，其中所述調配物之 pH 為約 5.3。

【請求項18】一種穩定液體醫藥調配物，其包括：

（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中所述抗體包括 HCVR，所述 HCVR 包括分別包括 SEQ ID NO: 4、6 及 8 之胺基酸序列之 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3 區及分別包括 SEQ ID NO: 12、14 及 16 之胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 區；

（ii）10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；

（iii）70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；

（iv）5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及

（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80，

其中所述調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。

【請求項19】如請求項 18 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體包括有包括 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之重鏈可變區（HCVR）及包括 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈可變區（LCVR）。

【請求項20】如請求項 19 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體具有人類 IgG 重鏈恆定區。

【請求項21】如請求項 20 之穩定液體醫藥調配物，其中所述重鏈恆定區屬於同型 IgG1。

【請求項22】如請求項 20 之穩定液體醫藥調配物，其中所述重鏈恆定區屬於同型 IgG4。

【請求項23】如請求項 19 之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗體包含包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈，以及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項24】一種穩定液體醫藥調配物，其包括：

（i）濃度為 15 ± 1.5 mg/ml 至 150 ± 15 mg/ml 之特異性結合至人類介白素-33（hIL-33）之人類抗體，其中所述抗體包含包括 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈；

（ii）10 mM ± 2 mM 之乙酸鹽；

（iii）70 mM ± 14 mM 之精胺酸鹽酸鹽；

（iv）5% w/v ± 1% w/v 之蔗糖；及

（v）約 0.08% w/v ± 0.016% w/v 之聚山梨醇酯 80，

其中所述調配物之 pH 為 5.1 至 5.5。

【請求項25】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由尺寸排阻-超高效液相層析法（SE-UPLC）所測定，在 5℃下儲存兩個月之後係回收至少 90%所述抗體之天然形式。

【請求項26】 如請求項 25 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後係回收至少 95%所述抗體之天然形式。

【請求項27】 如請求項 26 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後係回收至少 99%所述抗體之天然形式。

【請求項28】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後係回收至少 95%所述抗體之天然形式。

【請求項29】 如請求項 28 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後係回收至少 97.5%所述抗體之天然形式。

【請求項30】 如請求項 29 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後係回收至少 99%所述抗體之天然形式。

【請求項31】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後係回收至少 95%所述抗體之天然形式。

【請求項32】 如請求項 31 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後係回收至少 97.5%所述抗體之天然形式。

【請求項33】 如請求項 32 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後係回收至少 99%所述抗體之天然形式。

【請求項34】 如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，所述調配物包括不超過 2%高分子量（HMW）物種。

【請求項35】如請求項 34 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，所述調配物包括不超過 1% HMW 物種。

【請求項36】如請求項 35 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 5℃下儲存兩個月之後，所述調配物包括不超過 0.6% HMW 物種。

【請求項37】如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 2% HMW 物種。

【請求項38】如請求項 37 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 1% HMW 物種。

【請求項39】如請求項 38 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在-20℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 0.5% HMW 物種。

【請求項40】如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 2% HMW 物種。

【請求項41】如請求項 40 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 1% HMW 物種。

【請求項42】如請求項 41 之穩定液體醫藥調配物，其中如藉由 SE-UPLC 所測定，在 2 至 8℃下儲存九個月之後，所述調配物包括不超過 0.7% HMW 物種。

【請求項43】如請求項 1 之穩定液體醫藥調配物，其中所述調配物展現小於約 15 厘泊之黏度。

【請求項44】如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其含於玻璃小瓶中。

【請求項45】如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其含於注射器中。

【請求項46】如請求項 45 之穩定液體醫藥調配物，其中所述注射器包括經氟碳化物塗佈之柱塞。

【請求項47】如請求項 45 之穩定液體醫藥調配物，其中所述注射器為低鎢注射器。

【請求項48】 如請求項 45 之穩定液體醫藥調配物，其為預填充注射器。

【請求項49】 如請求項 45 之穩定液體醫藥調配物，其為預填充立椿針注射器。

【請求項50】 如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其含於大容量裝置或快速注射器中。

【請求項51】 如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其含於筆型遞送裝置中。

【請求項52】 如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其含於自動注射式遞送裝置中。

【請求項53】 一種筆型或自動注射式遞送裝置，其含有如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物。

【請求項54】 如請求項 53 之遞送裝置，其為拋棄式筆型遞送裝置。

【請求項55】 如請求項 53 之遞送裝置，其為可重複使用之筆型遞送裝置。

【請求項56】 一種容器，其含有如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物。

【請求項57】 一種套組，其包括（i）含有如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物之容器及（ii）所述穩定液體醫藥調配物的使用標籤。

【請求項58】 如請求項 57 之套組，其中所述標籤係說明所述穩定液體醫藥調配物之皮下投與。

【請求項59】 如請求項 57 之套組，其中所述標籤係說明所述穩定液體醫藥調配物之靜脈內投與。

【請求項60】 一種單位劑型，其包括如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物，其中所述抗 IL-33 抗體係以 1 mg 至 500 mg 之量存在。

【請求項61】 如請求項 60 之單位劑型，其中所述抗 IL-33 抗體係以約 150 mg 之量存在。

【請求項62】 如請求項 60 之單位劑型，其中所述抗 IL-33 抗體係以約 300 mg 之量存在。

【請求項63】 如請求項 60 之單位劑型，其中所述穩定液體醫藥調配物含於注射器中。

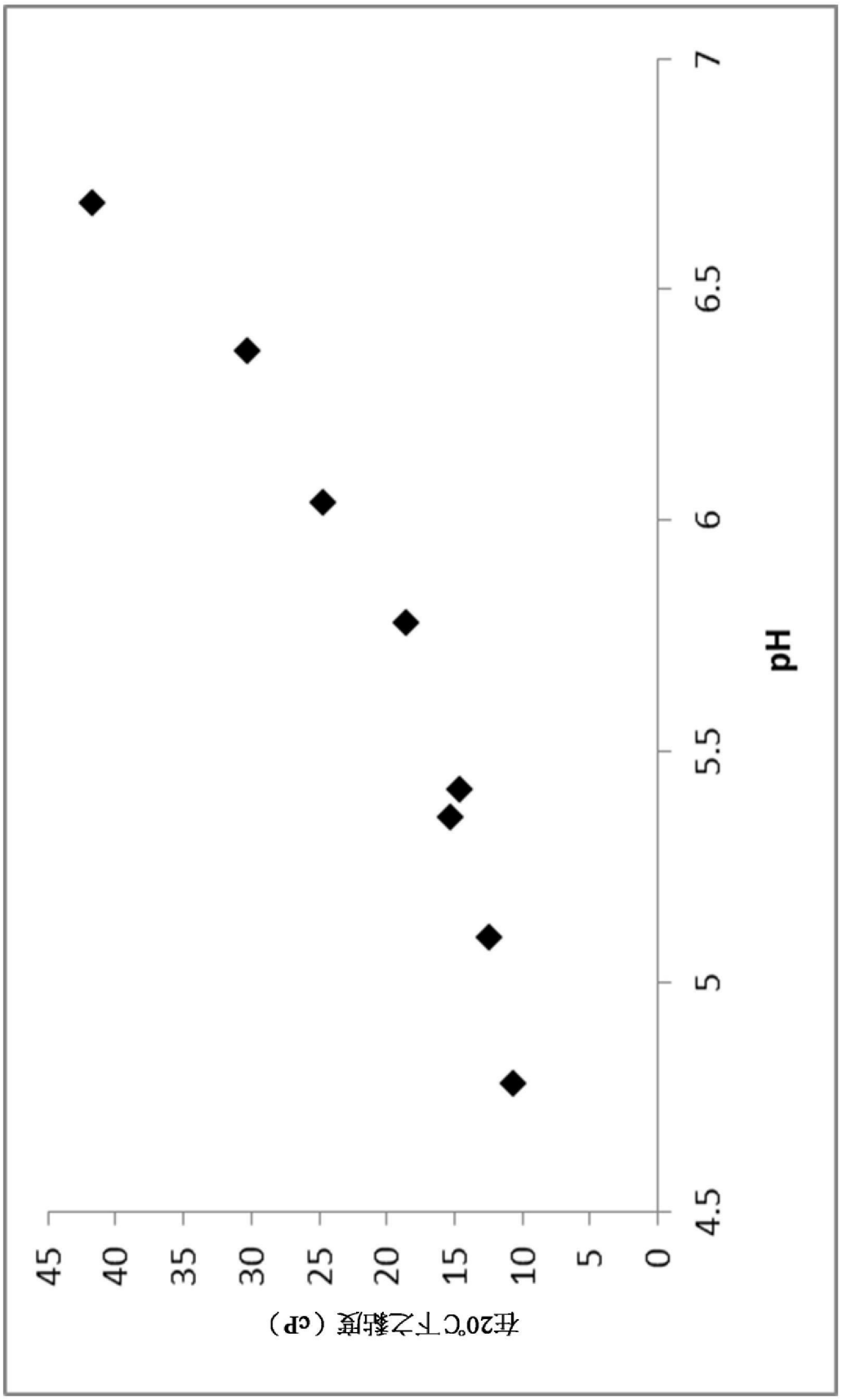
【請求項64】 如請求項 63 之單位劑型，其中所述注射器為預填充注射器。

【請求項65】 一種安全性系統遞送裝置，其含有如請求項 1 至 43 中任一項之穩定液體醫藥調配物。

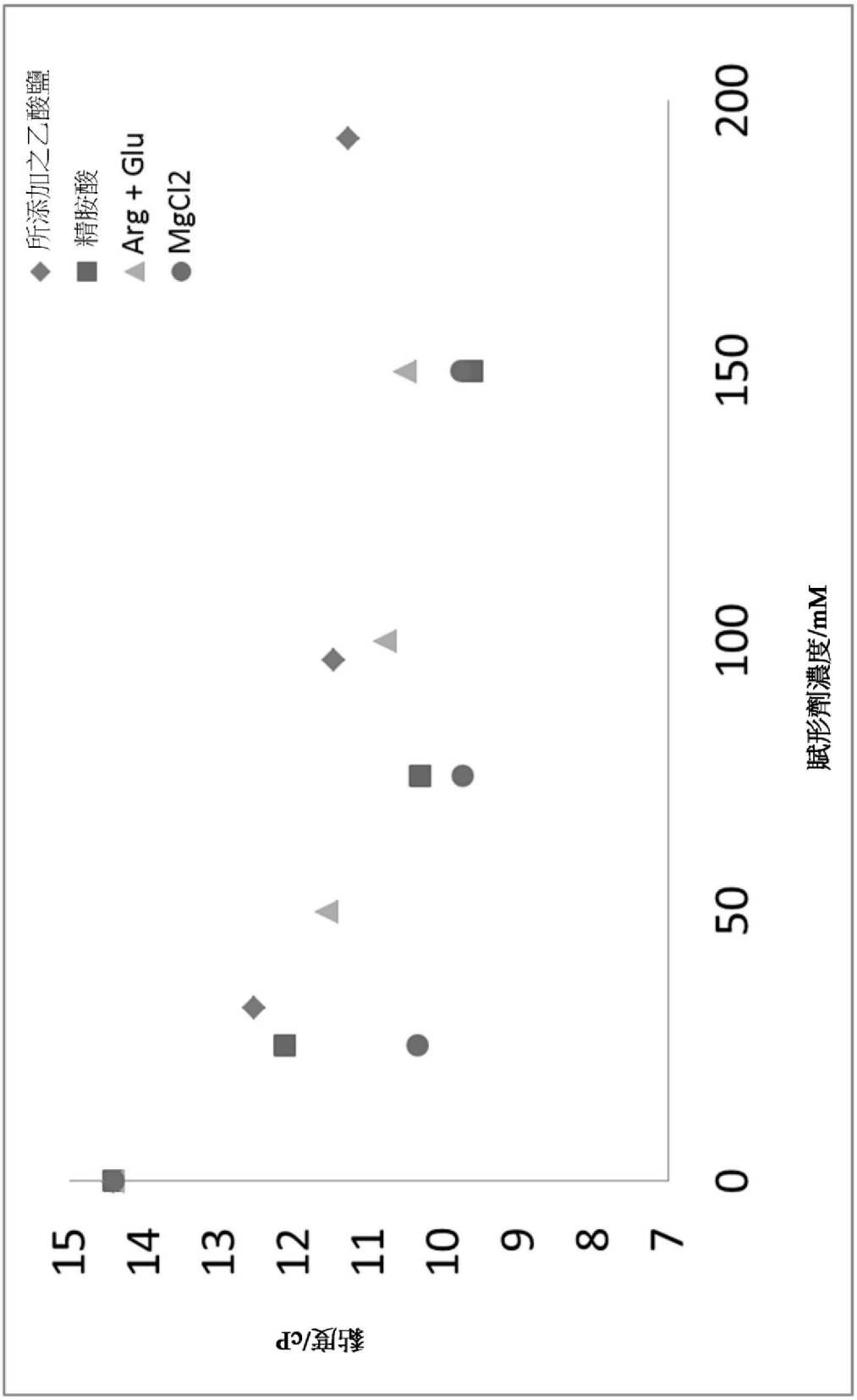
【請求項66】 如請求項 65 之安全性系統遞送裝置，其包含經配置以藉由手動操作延伸之安全性套筒。

【請求項67】 如請求項 65 之安全性系統遞送裝置，其包含經配置以在注射所述穩定液體醫藥調配物之後自動地延伸之安全性套筒。

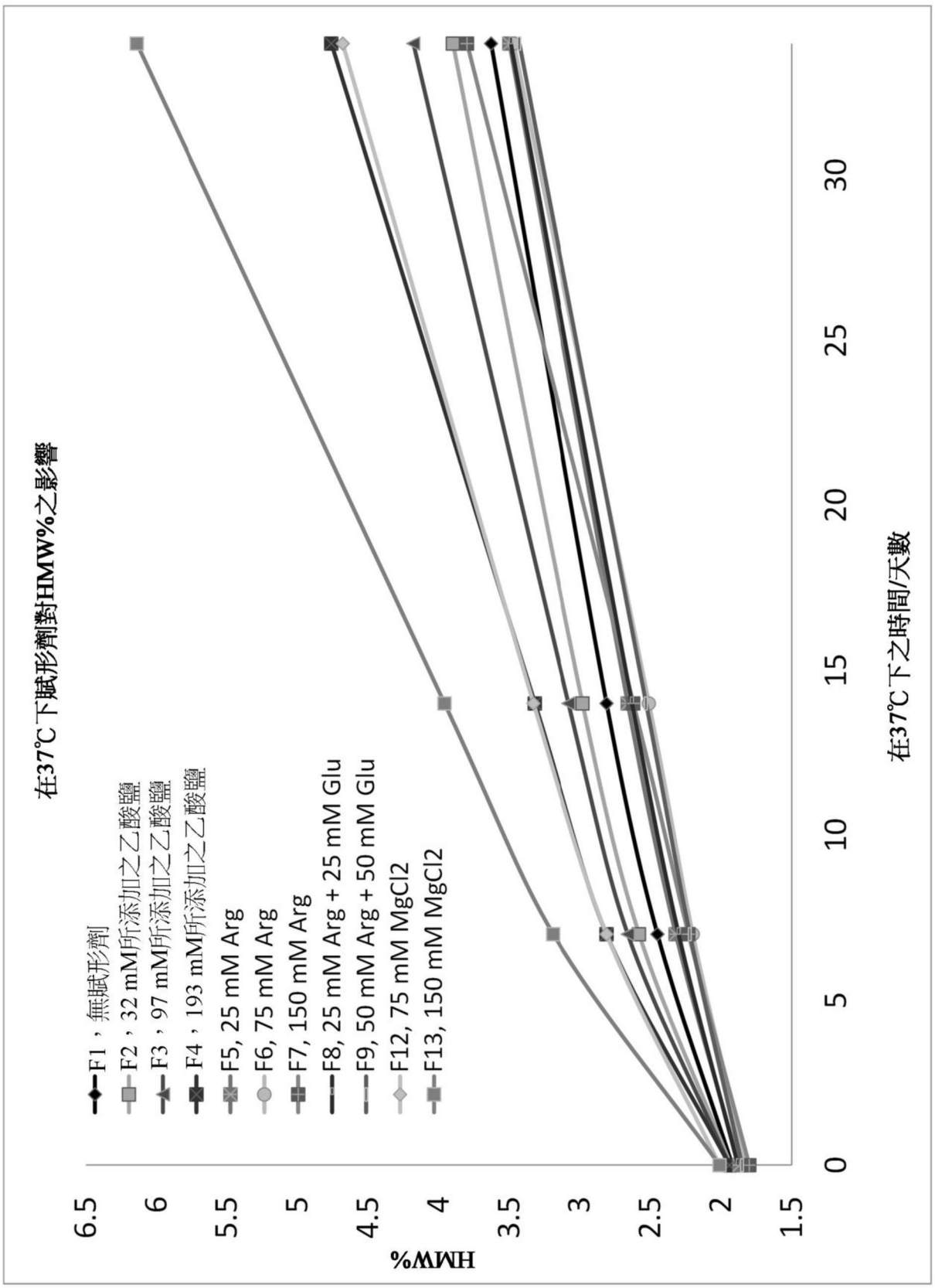
【發明圖式】



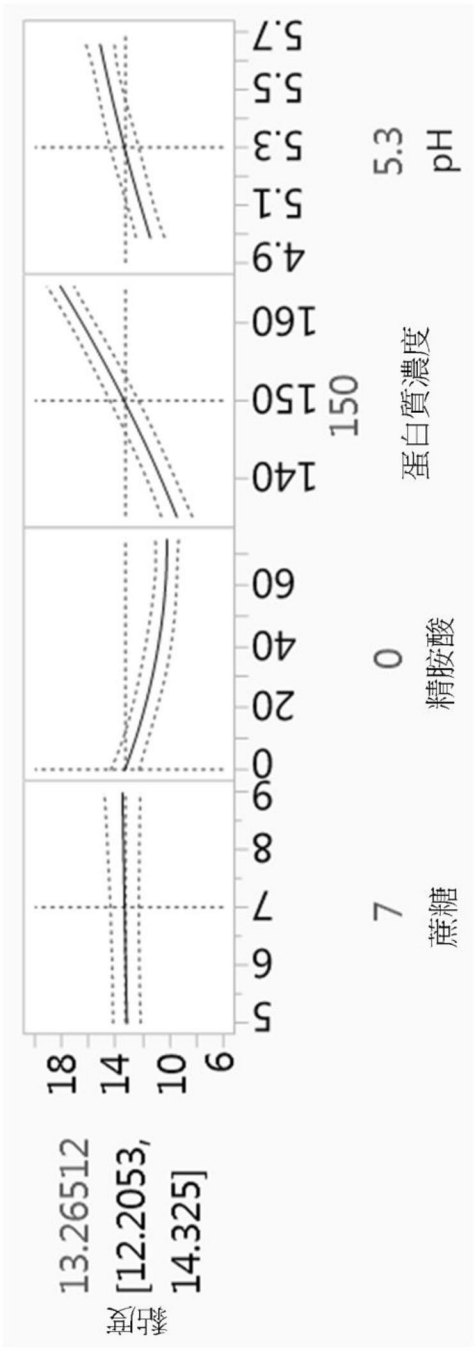
【圖1】


所添加之乙酸鹽
精胺酸
Arg + Glu
MgCl2
黏度/cP
15
14
13
12
11
10
9
8
7
0
50
100
150
200
賦形劑濃度/mM

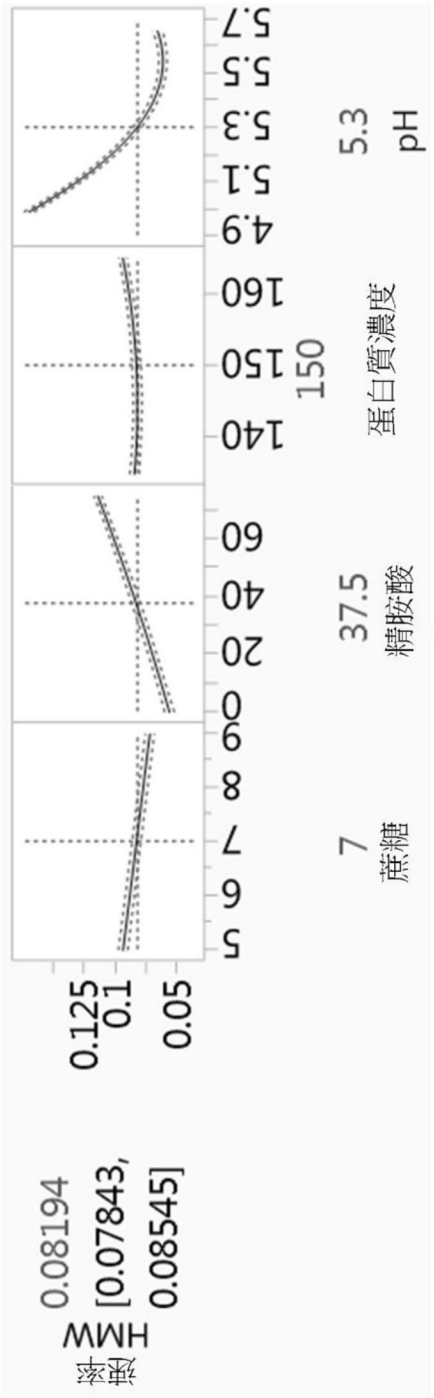
【圖2】


在37℃下賦形劑對HMW%之影響
F1，無賦形劑
F2，32 mM所添加之乙酸鹽
F3，97 mM所添加之乙酸鹽
F4，193 mM所添加之乙酸鹽
F5, 25 mM Arg
F6, 75 mM Arg
F7, 150 mM Arg
F8, 25 mM Arg + 25 mM Glu
F9, 50 mM Arg + 50 mM Glu
F12, 75 mM MgCl2
F13, 150 mM MgCl2
HMW%
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
0
5
10
15
20
25
30
在37℃下之時間/天數

【圖3】


黏度
13.26512
[12.2053,
14.325]
18
14
10
6
5
6
7
8
9
蔗糖
0
20
40
60
精胺酸
140
150
160
蛋白質濃度
150
4.9
5.1
5.3
5.5
5.7
pH
5.3

【圖4A】


熵
0.08194
HMW
[0.07843,
0.08545]
0.125
0.1
0.05
5
6
7
8
9
蔗糖
0
20
40
60
精胺酸
140
150
160
蛋白質濃度
150
4.9
5.1
5.3
5.5
5.7
pH
5.3
37.5
7

【圖4B】