



(10) 申请公布号 CN 115697404 A

(43) 申请公布日 2023.02.03

(21) 申请号 202180037198.9

(22) 申请日 2021.05.28

(30) 优先权数据

2020-094716 2020.05.29 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/020337 2021.05.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/241720 JA 2021.12.02

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本国东京都

(72) 发明人 龟冈大介 安武诚也 福田正和

渡边敦 井川智之 今井千史

早坂昭

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

专利代理师 乔献丽 张莹

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书3页 说明书21页

序列表6页

(54) 发明名称

含有抗体的制剂

(57) 摘要

在一个非限制性实施方案中,本公开是含有抗体的制剂,以抗IL-6受体抗体为活性成分,并且含有组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液、泊洛沙姆188和精氨酸,pH为5.5至6.6。在一个非限制性实施方案中,本公开是稳定含有抗体的溶液的方法、抑制抗体缔合(例如二聚化)的方法、以及抑制不溶性颗粒产生的方法,其中添加L-天冬氨酸或L-谷氨酸和任选的泊洛沙姆188。

1. 抗体溶液制剂,其包含:

50至250mg/mL的抗体;

10至100mM的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液;

0.1mg/mL至2.0mg/mL的泊洛沙姆188;和

5mM至300mM的精氨酸,

所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;

其中所述制剂的pH为5.5至6.6。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其是溶液制剂,所述溶液制剂不是冻干制剂的复原溶液。

3. 冻干制剂,其是由冻干溶液产生的组合物,所述冻干溶液包含:

50至250mg/mL的抗体;

10至100mM组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液;

0.1mg/mL至2.0mg/mL的泊洛沙姆188;和

5mM至300mM的精氨酸,

所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,

所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;

其中在水中复原后所述制剂的pH为5.5至6.6。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的制剂,其基本上不含糖。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的制剂,其中抗体缔合被抑制。

6. 注射用制剂,其包括:

(i) 容器,以及

(ii) 容器中的抗体溶液制剂,所述抗体溶液制剂每1mL溶液包含:

50至250mg的抗体;

0.9至52.3mg的L-精氨酸;

1.6至15.5mg的L-组氨酸;

0.1mg至2.0mg的泊洛沙姆188;和

L-天冬氨酸或L-谷氨酸,

所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,

所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;并且

所述注射用制剂的pH值为5.5至6.6。

7. 注射用制剂,其包括:

(i) 容器,以及

(ii) 容器中的抗体溶液制剂,所述抗体溶液制剂每1mL溶液包含:

60至200mg的抗体;

8.7至26.1mg的L-精氨酸;

1.6至6.2mg的L-组氨酸;

0.15mg至1.0mg泊洛沙姆188;和

L-天冬氨酸或L-谷氨酸,

所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,

所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;

并且

所述注射用制剂的pH值为5.5-6.3。

8. 注射用制剂,其包括:

(i) 容器,以及

(ii) 容器中的抗体溶液制剂,所述抗体溶液制剂每1mL溶液包含:

120mg的抗体;

26.1mg的L-精氨酸;

3.1mg的L-组氨酸;

0.5mg的泊洛沙姆188;和

L-天冬氨酸或L-谷氨酸,

所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,

所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;

并且

所述注射用制剂的pH值为5.8-6.2。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的制剂,其中所述抗体包含含有序列SEQ ID NO:10的重链和含有序列SEQ ID NO:9的轻链。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的制剂,其用于皮下施用。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的制剂,其在2至8°C下稳定至少6个月。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的制剂,其中在2至8°C下至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少15个月、至少18个月、至少24个月或至少30个月聚集体的比例为2.0%或更少、1.4%或更少、或0.8%或更少。

13. 稳定包含抗体的溶液的方法,其中所述方法包括将L-天冬氨酸或L-谷氨酸添加到所述溶液中的步骤,其中所述抗体包含

重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。

14. 抑制抗体缔合的方法,其中所述方法包括将L-天冬氨酸或L-谷氨酸加入到包含所述抗体的溶液中的步骤,其中所述抗体包含

重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。

15. 根据权利要求13或14所述的方法,还包括添加泊洛沙姆188以使其在溶液中的浓度成为0.1mg/mL至2.0mg/mL的步骤。

含有抗体的制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含含有重链可变区和轻链可变区的抗体的稳定制剂,该重链可变区含有具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,该轻链链可变区含有具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。本发明还涉及稳定包含抗IL-6受体抗体的溶液的方法、抑制抗体的缔合(例如二聚化)的方法以及抑制包含抗体的溶液中不溶性颗粒的产生的方法。

[0002] SA237(萨特利珠单抗)(satralizumab)是一种修饰的IgG2人源化抗人IL-6受体中和抗体,被设计通过修饰IgG1抗体托珠单抗(tocilizumab)的氨基酸序列来延长血浆中的半衰期。与托珠单抗相比,SA237具有以下特征:1)通过pH依赖性IL-6受体结合延长血浆半衰期,降低抗体等电点,增强在酸性条件下与FcRn的结合;2)通过降低Fc γ 受体结合能力和采用IgG2结构来降低ADCC/CDC等效应子作用。

[0003] SA237已在视神经脊髓炎谱系障碍患者(NPL 1至7)中开展临床试验,SA237目前正处于申请在日本、美国和欧洲生产和销售许可阶段。

[0004] 近年来已开发出多种抗体制剂并已实际使用。许多这些制剂用于静脉内注射。同时,在慢性自身免疫性疾病的情况下,皮下施用制剂被认为是理想的。由于皮下施用单次给药的抗体量较大(约100mg至200mg),并且皮下注射体积通常有限,因此在设计用于皮下施用的含有抗体的制剂时需要提高溶液中的抗体浓度。

[0005] 在含有高浓度抗体的溶液中会发生不希望的降解,包括形成不溶性和/或可溶性聚集体(aggregate)。由于抗体分子的缔合,这些不溶性聚集体和可溶性聚集体很可能在液态下形成。当液体制剂长期储存时,天冬酰胺残基的脱酰胺可能导致抗体分子的生物活性丧失或降低。冷冻和解冻循环也会导致降解的抗体分子和聚集的抗体分子的形成。

[0006] 为了提供即使在制剂长期保存后其中活性成分的减少也得到抑制的稳定制剂,提出了各种构想。这些制剂是通过将活性成分和各种添加剂溶解在缓冲溶液中而获得的。需要提供稳定且适用于皮下施用的高浓度含有抗体的制剂,其中长期储存期间二聚体形成和脱酰胺作用受到抑制。迄今为止,作为与稳定含有抗体的制剂相关的通用技术,已经报道了使用为酸性氨基酸的天冬氨酸或谷氨酸作为组氨酸缓冲液的抗衡离子种类和作为用作稳定剂的精氨酸等碱性氨基酸的抗衡离子种类的稳定效果(非专利文献(NPL)-1)。此外,作为添加到制剂中的表面活性剂的效果,已经报道了泊洛沙姆188具有比聚山梨酯更好的抑制蛋白质溶液制剂氧化的效果(NPL-2)。同时,关于含有SA237的制剂,已经报道了使用组氨酸-HCl或柠檬酸作为缓冲剂和精氨酸或糖(海藻糖等)作为稳定剂的实例(NPL-3)。然而,需要开发更稳定的包含SA237的制剂,其中聚集体的形成和/或不溶性颗粒的产生在储存条件下被长期抑制。

[0007] 引文列表

[0008] 非专利文献

[0009] [NPL 1]<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884>

[0010] [NPL 2]https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02073279?show_

locs=Y#locn

[0011] [NPL 3]<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=SA-307JG>

[0012] [NPL 4]<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005431-41/HR>

[0013] [NPL 5]https://s3.amazonaws.com/gjcf-wp-uploads/wp-content/uploads/2016/05/16162202/12_12_14_Chugai_Webinar_PPT_Complete_Deck_FINAL.pdf

[0014] [NPL 6]EAN the home of neurology EPR3103 (<https://ipp-ean18.netkey.at/index.php?p=recorddetail&rid=f16c1ff3-f5ec-4b71-8a99-7c39bdc90418&t>)

[0015] 专利文献

[0016] [PTL 1]W02011/090088

[0017] [PTL 2]W02004/075913

[0018] [PTL 3]W02010/106812

发明内容

[0019] 技术问题

[0020] 在一个非限制性实施方案中,本公开的目的是提供一种包含抗IL-6受体抗体(萨特利珠单抗:SA237)作为活性成分的长期稳定制剂。

[0021] 问题的解决方案

[0022] 作为为实现上述目的而进行的勤奋研究的结果,本发明人发现当在包含抗IL-6受体抗体(萨特利珠单抗:SA237)的制剂中使用精氨酸而不是使用糖作为等渗剂时可以获得抑制聚集体生成的良好效果。还发现与使用氯离子时相比,当使用天冬氨酸或谷氨酸作为组氨酸缓冲溶液的抗衡离子种类时可以获得抑制聚集体生成的良好效果。此外,发现将预定浓度的泊洛沙姆188添加到制剂中抑制了制剂中不溶性颗粒的产生。

[0023] 本公开基于这样的发现并且具体包括以下例示的实施方案。

[0024] [1]一种抗体溶液制剂,其包含:

[0025] 50至250mg/mL的抗体;

[0026] 10至100mM组氨酸-天冬氨酸缓冲液或组氨酸-谷氨酸缓冲液;

[0027] 0.1mg/mL至2.0mg/mL的泊洛沙姆188;和

[0028] 5mM至300mM的精氨酸,

[0029] 所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,

[0030] 所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,

[0031] 所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3;

[0032] 其中所述制剂的pH值为5.5至6.6。

[0033] [2]根据[1]的制剂,其是溶液制剂,所述溶液制剂不是冻干制剂的复原溶液。

[0034] [3]一种冻干制剂,其是由冻干溶液产生的组合物,所述冻干溶液包含:

[0035] 50至250mg/mL的抗体;

- [0036] 10至100mM组氨酸-天冬氨酸缓冲液或组氨酸-谷氨酸缓冲液；
- [0037] 0.1mg/mL至2.0mg/mL的泊洛沙姆188；和
- [0038] 5mM至300mM的精氨酸，
- [0039] 所述抗体包含重链可变区和轻链可变区，
- [0040] 所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3，
- [0041] 所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3，
- [0042] 其中在水中复原后所述制剂的pH为5.5至6.6。
- [0043] [4]根据[1]至[3]中任一项的制剂，其基本上不含糖。
- [0044] [5]根据[1]至[4]中任一项的制剂，其中抗体缔合被抑制。
- [0045] [6]根据[1]至[5]中任一项的制剂，其中抗体的二聚化被降低。
- [0046] [7]根据[1]至[6]中任一项的制剂，其中抗体的二聚化被抑制。
- [0047] [8]根据[1]至[7]中任一项的制剂，其中，异物的产生被抑制。
- [0048] [9]根据[1]至[8]中任一项的制剂，其中，不溶性颗粒的产生被抑制。
- [0049] [10]根据[1]至[9]中任一项的制剂，其中，不溶性可见颗粒的产生被抑制。
- [0050] [11]一种注射用制剂，其包括：
- [0051] (i) 容器，以及
- [0052] (ii) 抗体溶液制剂，在容器中每1mL溶液包含：
- [0053] 50至250mg的抗体；
- [0054] 0.9至52.3mg的L-精氨酸；
- [0055] 1.6至15.5mg的L-组氨酸；
- [0056] 0.1mg至2.0mg的泊洛沙姆188；和
- [0057] L-天冬氨酸或L-谷氨酸，
- [0058] 所述抗体包含重链可变区和轻链可变区，
- [0059] 所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3，
- [0060] 所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3；
- [0061] 并且
- [0062] 所述注射用制剂的pH值为5.5至6.6。
- [0063] [12]一种注射用制剂，其包括：
- [0064] (i) 容器，以及
- [0065] (ii) 抗体溶液制剂，容器中每1mL溶液包含：
- [0066] 60至200mg的抗体；
- [0067] 8.7至26.1mg的L-精氨酸；
- [0068] 1.6至6.2mg的L-组氨酸；
- [0069] 0.15mg至1.0mg泊洛沙姆188；和
- [0070] L-天冬氨酸或L-谷氨酸，

- [0071] 所述抗体包含重链可变区和轻链可变区，
- [0072] 所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3，
- [0073] 所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3；
- [0074] 并且
- [0075] 所述注射用制剂的pH值为5.5-6.3。
- [0076] [13]一种注射用制剂，其包括：
- [0077] (i) 容器，以及
- [0078] (ii) 抗体溶液制剂，容器中每1mL溶液包含：
- [0079] 120mg抗体；
- [0080] 26.1mg L-精氨酸；
- [0081] 3.1mg L-组氨酸；
- [0082] 0.5mg泊洛沙姆188；和
- [0083] L-天冬氨酸或L-谷氨酸，
- [0084] 所述抗体包含重链可变区和轻链可变区，
- [0085] 所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3，
- [0086] 所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3；
- [0087] 并且
- [0088] 所述注射用制剂的pH值为5.8-6.2。
- [0089] [14]根据[1]至[13]中任一项的制剂，其中所述抗体包含SEQ ID NO:8的重链可变区和SEQ ID NO:7的轻链可变区。
- [0090] [15]根据[1]至[14]中任一项的制剂，其中所述抗体包含包含序列SEQ ID NO:10的重链和包含序列SEQ ID NO:9的轻链。
- [0091] [16]根据[1]至[15]中任一项的制剂，其用于皮下施用。
- [0092] [17]根据[1]至[16]中任一项的制剂，其在2至8℃下稳定至少6个月。
- [0093] [18]根据[1]至[17]中任一项的制剂，其中在2至8℃下至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少15个月、至少18个月、至少24个月或至少30个月聚集体的比例为2.0%或更少、1.4%或更少、或0.8%或更少。
- [0094] [19]一种稳定包含抗体的溶液的方法，其中所述方法包括向所述溶液中添加L-天冬氨酸或L-谷氨酸的步骤，其中所述抗体包含：
- [0095] 重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3，所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。
- [0096] [20]一种抑制抗体缔合的方法，其中所述方法包括将L-天冬氨酸或L-谷氨酸添加到包含所述抗体的溶液中的步骤，其中所述抗体包含：
- [0097] 重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具

有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。

[0098] [21]一种抑制抗体二聚化的方法,其中所述方法包括将L-天冬氨酸或L-谷氨酸添加到包含所述抗体的溶液中的步骤,其中所述抗体包含:

[0099] 重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。

[0100] [22]一种抑制包含抗体的溶液中不溶性颗粒产生的方法,其中所述方法包括将L-天冬氨酸或L-谷氨酸添加到所述溶液中的步骤,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有序列SEQ IDNO:1的CDR1、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3,所述轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1,具有序列SEQ ID NO:5的CDR2,和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3。

[0101] [23]根据[19]或[22]的方法,其还包括添加泊洛沙姆188使其在溶液中的浓度为0.1mg/mL至2.0mg/mL的步骤。

[0102] 实施方案说明

[0103] 下文将描述本公开的优选的非限制性实施方案。

[0104] 以下实施例中阐述的所有实施方案旨在在意图寻求本专利申请的保护的国家的国家自然地解释为等效地在本说明书的“实施方案说明”中描述,而不以限制的方式受任何可能解释实施例的内容的专利实践、公约或法律的限制。

[0105] 对于在本公开中数值的描述,最小位(例如个位)的数值可以包括比最小位(例如,当最小的数字是个位时,第一个小数位)小一位被四舍五入的值。例如,数值“5”意在包括包含在4.5至5.4范围内的数值。

[0106] 包含抗IL-6受体抗体的稳定的含有抗体的制剂

[0107] 为了评估包含抗IL-6受体抗体的样品的储存稳定性,发明人使用热加速试验(例如40°C的严格试验或25°C的加速试验),推荐储存条件下的储存试验(例如2至8°C,例如5°C),以及冻融试验。结果发现,当使用组氨酸缓冲液作为缓冲液来制备含有抗IL-6受体抗体的制剂时,与使用柠檬酸盐缓冲液时相比,聚集体的产生被抑制。还发现当使溶液状态的制剂的pH为5.5、6.0或6.3时,抑制聚集体的效果高于在pH为4.5或5.0时获得的效果。此外,发现当添加精氨酸作为等渗剂以制备含有抗IL-6受体抗体的制剂时,与使用糖时相比,聚集体的产生被抑制。还发现当使用天冬氨酸和谷氨酸作为抗衡离子种类时,抑制聚集体的效果高于使用盐酸时的效果。此外,发现与添加另一种非离子表面活性剂(聚山梨酯80)时相比,通过将特定浓度范围的非离子表面活性剂泊洛沙姆188添加到含有抗体的溶液中,抑制了不溶性微粒的产生。

[0108] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及包含抗IL-6受体抗体作为活性成分的溶液制剂,所述溶液包含组氨酸-天冬氨酸缓冲液或组氨酸-谷氨酸缓冲液、泊洛沙姆188和精氨酸,并且pH值为5.5至6.6。本公开的溶液制剂包括不是冻干制剂的复原溶液的溶液制剂,以及在复原冻干制剂之后获得的溶液。在特定的实施方案中,本公开的溶液制剂是溶液制剂,所述溶液制剂不是冻干制剂的复原溶液。

[0109] 在另一个非限制性实施方案中,本公开涉及包含抗IL-6受体抗体作为活性成分的

冻干制剂,所述制剂包含组氨酸-天冬氨酸缓冲液或组氨酸-谷氨酸缓冲液、泊洛沙姆188和精氨酸,并且在水中复原后具有5.5至6.6的pH值。

[0110] 在具体实施方案中,本公开的制剂包含碱性氨基酸(例如,组氨酸和/或精氨酸)的天冬氨酸盐或谷氨酸盐,并且基本上不含氯离子和乙酸根离子。在具体实施方案中,本公开的制剂基本上不含糖。在本公开的制剂的上下文中,糖是例如蔗糖、海藻糖、葡甲胺和山梨糖醇。与本公开的制剂相关的“基本上不含”意指不包含在制剂中作为成分的量。在具体实施方案中,本公开的制剂的渗透压比为0.9至1.3(与盐水溶液的比值)。

[0111] 在具体实施方案中,抑制(例如,减少或抑制)本公开制剂中抗体聚集体的产生(例如,二聚化)。在具体实施方案中,抑制了本公开的制剂中异物(例如,不溶性颗粒、不溶性可见颗粒)的产生。在具体实施方案中,本公开的制剂是用于皮下施用。在具体实施方案中,本公开的制剂在2至8℃下稳定至少6个月。在具体实施方案中,在2至8℃下至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少15个月、至少18个月,至少24个月,或至少30个月的时间内,在本公开的制剂中的聚集体的比例为2.0%或更少、1.8%或更少、1.6%或更少、1.4%或更少、1.2%或更少、1.0%或更少、0.8%或更少。在具体实施方案中,在25℃下至少1个月、至少3个月或至少6个月的时间内,本公开的制剂具有聚集体的比例为2.0%或更少、1.8%或更少、1.6%或更少、1.4%或更少、1.2%或更少、1.0%或更少、0.9%或更少、0.8%或更少、或0.7%或更少。在具体实施方案中,在2至8℃至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月的时间内,在本公开的制剂中产生的不溶性颗粒(例如,不溶性可见颗粒)的百分比为25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、7%或更少、6%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少、或0.5%或更少。

[0112] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂包含组氨酸缓冲液作为缓冲液。组氨酸优选为L-组氨酸。在本公开的制剂中,组氨酸可以盐的形式包含,并且此类盐的实例包括组氨酸-盐酸盐、组氨酸-天冬氨酸盐和组氨酸-谷氨酸盐。当以重量(例如,mg)表示组氨酸时,本领域技术人员会理解该重量可以是组氨酸单独的重量,也可以是包含组氨酸的盐中所含的组氨酸的重量。此外,在本公开中,组氨酸的重量或浓度可以是单独的组氨酸的重量或浓度与包含组氨酸的盐中所含的组氨酸的重量或浓度的总和。

[0113] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂包含精氨酸作为等渗剂。精氨酸优选为L-精氨酸。在本公开的制剂中,精氨酸可以盐的形式包含,并且此类盐的实例包括精氨酸-盐酸盐、精氨酸-天冬氨酸盐和精氨酸-谷氨酸盐。当精氨酸以重量(例如mg)表示时,本领域技术人员会理解,该重量可以是精氨酸单独的重量,也可以是包含精氨酸的盐中所含精氨酸的重量。此外,在本公开中,精氨酸的重量或浓度可以是单独的精氨酸的重量或浓度与包含精氨酸的盐中所含的精氨酸的重量或浓度之和。

[0114] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂包含天冬氨酸和/或谷氨酸作为抗衡离子。天冬氨酸和谷氨酸分别优选为L-天冬氨酸和L-谷氨酸。在本公开的制剂中,天冬氨酸和谷氨酸可以盐的形式包含,并且此类盐的实例包括组氨酸-天冬氨酸盐、精氨酸-天冬氨酸盐、组氨酸-谷氨酸盐和精氨酸-谷氨酸盐。当天冬氨酸和谷氨酸以重量(例如mg)表示时,本领域技术人员会理解该重量可以是单独的氨基酸的重量,也可以是包含该氨基酸的盐中所含氨基酸的重量。此外,在本公开中,天冬氨酸或谷氨酸的重量或浓度可以是单独的该氨

基酸的重量或浓度与包含该氨基酸的盐中所含的氨基酸的重量或浓度的总和。

[0115] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂还包含泊洛沙姆188作为非离子表面活性剂。泊洛沙姆188在日本药典标准中可称为“聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)乙二醇”。

[0116] 本公开的制剂中包含的抗IL-6受体抗体的量和浓度没有特别限制,可以根据用于施用的受试者适当调整,例如,是用于成人还是用于儿童,取决于它是用于预防还是用于治疗,或者取决于要预防或治疗的疾病或症状的类型或严重程度等。因此,本公开的制剂中包含的抗IL-6受体抗体与其他成分的摩尔比和重量比可以取不同的值。在一个非限制性实施方案中,包含在本公开的制剂中的抗IL-6受体抗体在溶液状态下的浓度(即在溶液制剂中的浓度、冻干之前在用于冻干制剂的溶液中的浓度,或冻干制剂复原后溶液中的浓度)为10至500mg/mL,例如50至250mg/mL、60至200mg/mL、100至200mg/mL、120至200mg/mL、180至200mg/mL,例如60mg/mL、100mg/mL、120mg/mL、180mg/mL或200mg/mL。

[0117] 在一个非限制性实施方案中,包含在本公开的制剂中的组氨酸缓冲液(例如,组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液)的溶液状态浓度为1至500mM(mmol/L),例如,10至100mM,10至40mM,例如20mM。

[0118] 在一个非限制性实施方案中,包含在本公开的制剂中的泊洛沙姆188的溶液状态浓度为0.06至5.0mg/mL,例如0.1至2.0mg/mL、0.15至1.0mg/mL、0.2至0.5mg/mL,例如0.2mg/mL或0.5mg/mL。

[0119] 在一个非限制性实施方案中,包含在本公开的制剂中的精氨酸和/或其盐的溶液状态浓度为3至500mM(mmol/L),例如5至300mM、10至200mM、50至150mM,例如50mM、100mM或150mM。

[0120] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂在溶液状态下的pH为5.2至6.9,例如5.5至6.6、5.8至6.2,例如5.5、6.0或6.3。

[0121] 在一个非限制性实施例中,本公开的制剂是溶液制剂,其包含:

- [0122] • 10至500mg/mL的抗IL-6受体抗体,
- [0123] • 1至500mM的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,
- [0124] • 0.06至5.0mg/mL的泊洛沙姆188,和
- [0125] • 3至500mM的精氨酸,并且

[0126] 其pH值为5.2至6.9。

[0127] 在具体实施方案中,本公开的溶液制剂包含:

- [0128] • 50至250mg/mL的抗IL-6受体抗体,
- [0129] • 10至100mM的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,
- [0130] • 0.1至2.0mg/mL的泊洛沙姆188,和
- [0131] • 5至300mM的精氨酸,并且

[0132] pH值为5.5至6.6。

[0133] 在具体实施方案中,本公开的制剂是用于注射的制剂,其包含:

- [0134] (i) 容器(例如小瓶、药筒或注射器);和
- [0135] (ii) 容器中的抗体溶液制剂,所述抗体溶液制剂每1mL溶液含有,
 - [0136] • 50至250mg的抗IL-6受体抗体,
 - [0137] • 0.9至52.3mg的L-精氨酸,

- [0138] • 1.6至15.5mg的L-组氨酸，
- [0139] • 0.1至2.0mg的泊洛沙姆188，和
- [0140] • L-天冬氨酸或L-谷氨酸，并且其pH值为5.5至6.6。
- [0141] 在具体实施方案中，本公开的制剂是用于注射的溶液制剂，其包含：
- [0142] (i) 容器(例如小瓶、药筒或注射器)；和
- [0143] (ii) 容器中的抗体溶液制剂，所述抗体溶液制剂每1mL溶液含有，
- [0144] • 60至200mg的抗IL-6受体抗体，
- [0145] • 8.7至26.1mg的L-精氨酸，
- [0146] • 1.6至6.2mg的L-组氨酸，
- [0147] • 0.15mg至1.0mg的泊洛沙姆188，和
- [0148] • L-天冬氨酸或L-谷氨酸，并且其pH值为5.5至6.3。
- [0149] 在具体实施方案中，本公开的制剂是用于注射的溶液制剂，其包含：(i) 容器(例如小瓶、药筒或注射器)；和
- [0150] (ii) 容器中的抗体溶液制剂，所述抗体溶液制剂每1mL溶液含有，
- [0151] • 120mg的抗IL-6受体抗体，
- [0152] • 26.1mg的L-精氨酸，
- [0153] • 3.1mg的L-组氨酸，
- [0154] • 0.5mg的泊洛沙姆188，和
- [0155] • L-天冬氨酸或L-谷氨酸，并且
- [0156] 其pH值为5.8至6.2。
- [0157] 在另一个非限制性实施方案中，本公开的制剂是冻干制剂，其是通过冻干包含以下各项的溶液制备的组合物：
- [0158] • 10至500mg/mL的抗IL-6受体抗体，
- [0159] • 1至500mM的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液，
- [0160] • 0.06至5.0mg/mL的泊洛沙姆188，和
- [0161] • 3至500mM的精氨酸，
- [0162] 其中在水中复原后的pH值为5.2至6.9。
- [0163] 在具体实施方案中，本公开的冻干制剂是通过冻干包含以下各项的溶液制备的组合物：
- [0164] • 50至250mg/mL的抗IL-6受体抗体，
- [0165] • 10至100mM的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液，
- [0166] • 0.1至2.0mg/mL的泊洛沙姆188，和
- [0167] • 5至300mM的精氨酸，
- [0168] 其中在水中复原后的pH值为5.5至6.6。
- [0169] 在具体实施方案中，本公开的制剂是用于注射的制剂，其包含：
- [0170] (i) 容器(例如，小瓶、药筒或注射器)；和
- [0171] (ii) 冻干制剂，其是通过冻干溶液制成的组合物，每个容器所述冻干溶液包含：
- [0172] • 50至250mg的抗IL-6受体抗体，
- [0173] • 0.9至52.3mg的L-精氨酸，

- [0174] • 1.6至15.5mg的L-组氨酸,
- [0175] • 0.1至2.0mg的泊洛沙姆188,和
- [0176] • L-天冬氨酸或L-谷氨酸,
- [0177] 其中在水中复原后的pH为5.5至6.6。
- [0178] 在具体实施方案中,本公开的制剂包含,每个注射器(1mL):
- [0179] • 120mg的抗IL-6受体抗体(例如,萨特利珠单抗),
- [0180] • 26.1mg的L-精氨酸,
- [0181] • 3.1mg的L-组氨酸,
- [0182] • 0.5mg的泊洛沙姆188,和
- [0183] • 作为抗衡离子的L-天冬氨酸或L-谷氨酸,
- [0184] 其中溶液状态的pH值为5.8至6.2。
- [0185] 在上述实施方案中,在数值的描述中,最小位(例如一位)的数值包括将下一个较低位四舍五入得到的数值(例如,如果最小位为一位,第一位小数)。
- [0186] 制剂也可以表示为每个注射器(1mL)包含:
- [0187] • 120mg(119.5至120.4mg)的抗IL-6受体抗体(例如,萨特利珠单抗),
- [0188] • 26.1mg(26.05至26.14mg)的L-精氨酸,
- [0189] • 3.1mg(3.05至3.14mg)的L-组氨酸,
- [0190] • 0.5mg(0.45至0.54mg)的泊洛沙姆188,和
- [0191] • 作为抗衡离子的L-天冬氨酸或L-谷氨酸。
- [0192] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种用于注射的制剂或试剂盒,其包括(i)容器;和(ii)本公开的溶液制剂。
- [0193] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种用于注射的制剂或试剂盒,其包括(i)容器; (ii)本公开的冻干制剂;和(iii)任选地,复原冻干制剂的注射用水。在一个实施方案中,本公开的注射用制剂或试剂盒的容器是塑料或玻璃注射器、药筒或小瓶。优选地,本公开的注射用制剂是塑料注射器。其具体实例包括树脂,例如环烯烃基树脂、聚乙烯树脂和聚丙烯树脂,特别优选环烯烃基树脂,例如COP(环烯烃聚合物)和COC(环烯烃共聚物)。这种注射器特别适合用作工业制造中批量生产中使用的填充托盘填料的注射器。
- [0194] 更优选地,本公开的注射用制剂是带针头的塑料注射器。本公开的注射用制剂的针头帽的材料需要是能够附接到注射器主体和从注射器主体拆卸的材料,能够紧密地抵靠注射器主体封闭,具有弹性,并且具有低的水蒸气渗透性,其具体包括丁基橡胶(IIR)等。除了正丁基橡胶之外,丁基橡胶还可以是卤化丁基橡胶,例如溴丁基橡胶(BIIR)或氯丁基橡胶(CIIR)。关于帽的结构,只要上述材料形成为一端封闭且另一端具有开口的管状形状,就没有限制,该开口可通过紧密地围绕注射针或注射器主体的外周而附接。它可以是单层的、多层的或任何其他结构。此外,开口的内部可以设置有用于附接/拆卸帽的凹槽或突起。帽可以被附接以从针尖覆盖到作为注射器主体的外筒的一端,或者可以被附接以从针尖覆盖到注射针和注射器主体之间的连接部分。
- [0195] 在特定的实施方案中,本公开的注射用制剂或试剂盒的容器是双腔注射器(DCS)或双腔药筒(DCC),并且冻干制剂和注射用水被封闭在容器中的单独隔间中,即将本公开的冻干制剂填充到两个腔中的任一个腔中并且将注射用水填充到另一个腔中。优选地,注射

用水为水,并且任选地满足日本药典中规定的“注射用水”标准。

[0196] 如果需要,本发明的制剂可以另外地包含适当的冷冻保护剂、悬浮剂、增溶剂、张力剂、防腐剂、吸附抑制剂、稀释剂、赋形剂、pH调节剂、镇痛剂、含硫还原剂、抗氧化剂等。

[0197] 在一个非限制性实施方案中,本公开是一种稳定包含抗IL-6受体抗体的制剂(例如,溶液制剂)中抗体的方法,其包括添加L-天冬氨酸或L-谷氨酸(作为抗衡离子)的步骤。在另一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种抑制包含抗IL-6受体抗体的制剂(例如,溶液制剂)中抗体缔合(例如,二聚化)的方法,包括添加L-天冬氨酸或L-谷氨酸(作为抗衡离子)的步骤。本发明涉及一种抑制包含抗IL-6受体抗体的制剂(例如溶液制剂)中异物和不溶性颗粒产生的方法,其包括添加L-天冬氨酸或L-谷氨酸(作为抗衡离子)的步骤。在某个实施方案中,本公开的方法还包括添加泊洛沙姆188至溶液中浓度为0.1至2.0mg/mL的步骤。在某个实施方案中,不溶性颗粒是不溶性可见颗粒。

[0198] 在本发明中,术语“稳定的含有抗体的制剂”是指其中难以产生来自蛋白质如抗体的聚集体和/或不溶性颗粒的制剂,即,制剂中难以发生变质反应,包括生成不溶性聚集体、可溶性聚集体或其他不溶性颗粒的制剂。

[0199] 另外,在本说明书中,“使含有抗体的溶液稳定的方法”是指使抗体等蛋白质难以在溶液中产生聚集体和/或不溶性颗粒的方法,并且该方法包括抑制抗体缔合的方法,抑制抗体二聚化的方法,以及抑制包含抗体的溶液中不溶性颗粒产生的方法。

[0200] 如本文所用,术语“缔合”是指例如组合物(例如,含有抗体的制剂、含有抗体的溶液)中的两种或更多种组分(例如,多肽或抗体)彼此相互作用的状态,一个例子是二聚化。在本发明中,“抑制缔合”、“抑制聚集体”、“抑制聚集体生成”和“抑制聚集体形成”可互换使用,是指抑制包含在组合物(例如,含有抗体的制剂、含有抗体的溶液)中组分(例如,多肽,例如,抗体)的自缔合。

[0201] 在本公开的含有抗体的制剂(溶液制剂或冻干制剂)的上下文中,“抗体的缔合(例如,二聚化)被抑制”和“抗体的缔合(例如,二聚化)被减少”是可互换使用的,其表示在以溶液状态或冷冻状态储存制剂期间抗体的缔合(例如,二聚化)被抑制。如果与不含有制剂的至少一种成分(在给定浓度下)时相比,制剂中存在更少的抗体聚集体(例如,二聚体)就足够了,并且包括“缔合(例如,二聚化)被抑制”。如本文所用,“缔合(例如,二聚化)被抑制(减少或抑制)”是指缔合(例如,二聚化)被减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。

[0202] 聚集体包括不溶性聚集体、可溶性聚集体等,聚集体与HMWS(高分子量物质种类)同义。主要聚集体是二聚体。可以通过尺寸排阻色谱法(SEC)、SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、毛细管SDS凝胶电泳(CE-SDS)、动态光散射(DLS)、光阻自动微粒计数器(HIAC)、流动成像、分析超速离心机(AUC)等测量聚集体的量,以及通过尺寸排阻色谱法(SEC)进行的测量在本发明中是优选的。据认为,作为测量条件,使用柱(TOSOH, TSKgel G3000SWXL),使用50mmol/L磷酸盐缓冲液(pH 7.0),300mmol/L氯化钠,0.05%叠氮化钠作为流动相,流速为0.5mL/min测量样品,但条件不限于此。在一个实施方案中,聚集体的量通过本文实施例中描述的方法测量。

[0203] 在本公开的含有抗体的制剂(溶液制剂或冻干制剂)的上下文中,“异物产生被抑制”是指制剂在以溶液状态或冷冻状态储存期间异物产生被抑制。如果制剂中异物的产生

比不包含制剂中至少一种组分(在给定浓度下)时少就足够了,并且包括抑制不溶性颗粒(例如,不溶性可见光颗粒)的产生的抑制。如本文所用,“异物产生被抑制”是指异物产生被减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。

[0204] 异物包括不溶性颗粒等,不溶性颗粒包括不溶性聚集体等不溶性微粒和不溶性可见颗粒。不溶性颗粒的测定可以通过已知的目视检查仪器(日本药典第17版,一般试验,6.制剂试验6.06注射用外来不溶物试验)等进行,例如通过本说明书实施例中记载的方法,但不限于此。

[0205] 抗IL-6受体抗体

[0206] 本发明使用的抗IL-6受体抗体通过与IL-6受体结合,抑制IL-6与IL-6受体结合,阻断IL-6生物学活性向细胞内的转导。此类抗IL-6受体抗体的一个实例是包含重链可变区和轻链可变区的抗体,该重链可变区包含具有序列SEQ ID NO:1的CDR1(SA237的重链CDR1)、具有序列SEQ ID NO:2的CDR2(SA237的重链CDR2),和具有序列SEQ ID NO:3的CDR3(SA237的重链CDR3),以及该轻链可变区包含具有序列SEQ ID NO:4的CDR1(SA237的轻链CDR1)、具有序列SEQ ID NO:5的CDR2(SA237轻链CDR2)和具有序列SEQ ID NO:6的CDR3(SA237轻链CDR3)。抗体可以是全长抗体或抗体片段,优选为IgG型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)抗体。优选地,抗体是包含SEQ ID NO:8的重链可变区(SA237的重链可变区)和SEQ ID NO:7的轻链可变区(SA237的轻链可变区)的抗体,更多优选地,包含含有序列SEQ ID NO:10的重链(SA237的重链)和含有序列SEQ ID NO:9的轻链(SA237的轻链)的抗体,特别优选SA237(萨特利珠单抗)。

[0207] 本文使用的术语“抗体”以最广义使用,包括单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体片段、抗体衍生物和修饰抗体(Miller K等人,J Immunol.2003,170(9),4854-61),只要它们表现出所需的生物学活性。抗体可以是小鼠抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体,或来自其他物种的抗体,或人工合成的抗体。本文公开的抗体可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。免疫球蛋白可以来源于任何物种(例如,人、小鼠或兔)。术语“抗体”、“免疫的球蛋白(immune globulin)”和“免疫球蛋白(immunoglobulin)”在广义上可互换使用。

[0208] “抗体片段”是指完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的一部分,该部分结合完整抗体所结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0209] 利用基因工程技术产生的重组抗体可以用作抗体。重组抗体可以通过从杂交瘤或产生抗体的细胞如产生抗体的致敏淋巴细胞克隆编码抗体的DNA;将其插入载体中;然后将其引入宿主(宿主细胞)产生抗体而获得。

[0210] 可以通过本领域技术人员已知的方法生产本发明的抗体。具体而言,将编码目标抗体的DNA插入表达载体中。向表达载体中的插入是这样进行的,即表达将在表达调节区如增强子和启动子的控制下发生。接下来,使用该表达载体转化宿主细胞以表达抗体。在这种情况下可以使用宿主和表达载体的适当组合。

[0211] 由此获得的本发明的抗体可以从宿主细胞内部或细胞外部(培养基等)分离,并纯化为基本上纯的、均质的抗体。抗体可以通过通常用于分离和纯化抗体的方法来分离和纯

化,并且该方法不受任何限制。例如,可以通过适当选择和组合柱层析、过滤、超滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂提取、蒸馏、免疫沉淀、SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电聚焦、透析、重结晶等来分离和纯化抗体。

[0212] 用于定义CDR的已知方法包括根据Kabat等人(Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版(1991),Bethesda,MD)的方法,根据Chothia等人(Science(1986)233,755-758)的方法,以及基于抗原-抗体接触区的方法(J Mol Biol(1996)262,732-745)。具体来说,每种方法定义CDR如下:

	CDR Kabat	Chothia	接触
	L1 L24-L34	L24-L34	L30-L36
	L2 L50-L56	L50-L56	L46-L55
[0213]	L3 L89-L97	L89-L97	L89-L96
	H1 H31-H35B	H26-H32/34	H30-H35B (Kabat 编号)
	H1 H31-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 编号)
	H2 H50-H65	H52-H56	H47-H58
	H3 H95-H102	H95-H102	H93-H101

[0214] 含有抗体的制剂的用途

[0215] 在一个非限制性实施方案中,本公开的制剂可用于预防和/或治疗IL-6相关疾病或导致的症状。

[0216] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种制剂(药物组合物),即,溶液制剂和冻干制剂(其为包含抗IL-6受体抗体作为活性成分的用于预防和/或治疗IL-6相关疾病的药物组合物),其包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体、1至500mM(例如10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液、0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188,和3至500mM(例如,5-300mM)的精氨酸,其中溶液状态的pH为5.2至6.9(例如,5.5至6.6)。

[0217] 本公开的含有抗体的制剂(药物组合物)的优选给药时间表可以例如通过在监测医疗状况和血液检验值的趋势的同时适当延长施用间隔来调整。在具体的实施方案中,本公开的含有抗体的制剂(药物组合物)在短间隔施用期后照常施用,短间隔施用中以比正常给药间隔(例如,4周间隔)更短的间隔(例如,2周间隔)施用与常用剂量(例如,抗体120mg/剂)相同的剂量,如W02016/136933中所述。

[0218] 本公开的含有抗体的制剂可以通过任何合适的途径施用至患者,例如,通过推注或连续输注一定时间,静脉内、肌内或皮下。在某些实施方案中,本公开的含有抗体的制剂通过静脉施用或皮下施用。在某些实施方案中,本公开的含有抗体的制剂用于皮下施用。

[0219] 在本发明中,“IL-6相关疾病”是指与IL-6相关的疾病,并且示例包括类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、全身性幼年特发性关节炎、卡斯尔曼病、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、克罗恩病、淋巴瘤、溃疡性结肠炎、贫血、血管炎、川崎病、斯蒂尔病(still's disease)、淀粉样变性、多发性硬化症、移植、年龄相关性黄斑变性、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病性关节炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、IgA肾病、骨关节炎、哮喘、糖尿病肾病、GVHD、子宫内膜异位症、肝炎(NASH)、心肌梗死、动脉硬化、败血症、骨质疏松症、糖尿病、多发性骨髓瘤、前列腺癌、肾癌、B细胞非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、肺癌、食道癌、结肠癌、癌症恶病质、癌症神经侵犯、近视性脉络膜血管再生、特发性脉络膜血管再生、葡萄膜炎、慢性甲状腺炎、迟

发性超敏反应、接触性皮炎、特应性皮炎、间皮瘤、多发性肌炎、皮肌炎、全葡萄膜炎、前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、眼眶炎症、视神经炎、糖尿病视网膜膜病变、增殖性玻璃体视网膜膜病变、干眼症、术后炎症、视神经脊髓炎 (NMO)、视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD)、重症肌无力和肺动脉高压。

[0220] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种用于预防和/或治疗IL-6相关疾病的抗IL-6受体抗体,其特征在于用作溶液制剂,其包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体,1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188,和3至500mM(例如5至300mM)的精氨酸,并且其具有5.2至6.9(例如5.5至6.6)的pH。

[0221] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及用于预防和/或治疗IL-6相关疾病的抗IL-6受体抗体,其特征在于在重新溶解冻干制剂后使用,其中包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体,1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188,和3至500mM(例如,5至300mM)的精氨酸,并且具有5.2至6.9(例如,5.5至6.6)的pH的溶液被冻干。

[0222] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种预防和/或治疗IL-6相关疾病的方法,其中该方法包括向患有或有风险患有IL-6相关疾病的受试者施用溶液制剂,其中溶液制剂包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体,1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液、0.06至5.0mg/mL(例如0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188和3至500mM(例如,5至300mM)的精氨酸,并且具有5.2至6.9(例如,5.5至6.6)的pH。

[0223] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及一种预防和/或治疗IL-6相关疾病的方法,其中该方法包括:通过冻干包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体,1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188,和3至500mM(例如,5至300mM)的精氨酸,并且其具有5.2至6.9(例如,5.5至6.6)的pH的溶液来制备冻干制剂;重新溶解冻干制剂以制备重新溶解的溶液;将重新溶解的溶液施用于患有或有风险患有IL-6相关疾病的受试者。

[0224] 如本文所用,“受试者”可优选为动物,更优选为哺乳动物(小鼠、大鼠、兔、狗、猴(例如食蟹猴)等),特别优选人,但不限于此。人可以是成人(18岁或以上)或儿童(0至小于18岁,例如,6个月至小于18岁)。

[0225] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及抗IL-6受体抗体在制备用于预防和/或治疗IL-6相关疾病的药物中的用途,其特征在于制备包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体、1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液、0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188和3至500mM(例如,5至300mM)的精氨酸,并且pH为5.2至6.9(例如,5.5至6.6)的溶液制剂。

[0226] 在一个非限制性实施方案中,本公开涉及抗IL-6受体抗体在制备用于预防和/或治疗IL-6相关疾病的药物中的用途,其特征在于通过冻干包含10至500mg/mL(例如,50至250mg/mL)的抗IL-6受体抗体、1至500mM(例如,10至100mM)的组氨酸-天冬氨酸盐缓冲液或组氨酸-谷氨酸盐缓冲液,0.06至5.0mg/mL(例如,0.1至2.0mg/mL)的泊洛沙姆188,和3至

500mM (例如, 5至300mM) 的精氨酸, 并且pH为5.2至6.9 (例如, 5.5至6.6) 的溶液来制备冻干制剂。

[0227] 如本文所用, 表述“包含”所指的方面包括表述“基本上由...组成”所指的那些方面, 以及表述“由...组成”所指的那些方面。

[0228] 此处记载的数值可以在一定范围内变化, 例如, 取决于本领域技术人员使用的仪器或设备、测量条件和程序, 只要它们在允许实现本发明的目的的范围内, 例如, 它们可能包含大约10%的偏差。

[0229] 本文引用的所有专利和参考文献均通过引用整体并入本说明书。

[0230] 本发明将通过以下实施例进一步说明, 但不应解释为限制于此。

实施例

[0231] [实施例1] pH和组氨酸缓冲液对萨特利珠单抗的严格热试验和冻融试验中抑制聚集体增加的影响

[0232] [1-1] 萨特利珠单抗制剂在严格试验中的稳定性评价

[0233] (1) 材料

[0234] 萨特利珠单抗是一种人源化抗IL-6受体单克隆抗体, 适用于提示IL-6参与的视神经脊髓炎等适应症。

[0235] (2) 试验样品

[0236] 针对100mg/mL萨特利珠单抗和150mmol/L NaCl, 分别在pH 4.5、5.0、5.5、6.0和6.3下制备20mmol/L L-组氨酸缓冲液和20mmol/L柠檬酸盐缓冲液。将制备好的药物溶液在40°C的恒温室中放置2、4或8周, 并作为试验样品。

[0237] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0238] 使用柱 (Tosoh, TSK Gel G3000SWxL) 和50mmol/L磷酸盐缓冲液 (pH7.0) 和300mmol/L氯化钾作为流动相, 以0.5mL/min的流速通过样品的尺寸排阻色谱法 (SEC) 测量聚集体质量。

[0239] 在检测到的峰中, 将面积和高度最大的峰视为单体, 在单体之前检测到的峰统称为聚集体 (HMWS)。

[0240] 计算所有峰的面积, 并根据下式计算目标峰的峰面积比。

目标峰的峰面积比 (%) =

目标峰的峰面积

[0241]

×100

目标峰的峰面积+其他峰面积的总和

[0242] (4) 结果

[0243] 所得结果如表1所示。

[0244] [表1]

缓冲液的类型		L-组氨酸缓冲液					柠檬酸盐缓冲液				
pH		4.5	5.0	5.5	6.0	6.3	4.5	5.0	5.5	6.0	6.3
[0245]	初始的	2.31	1.54	1.00	0.99	0.98	1.37	0.98	0.96	0.97	1.00
	2W	64.89	8.46	2.08	2.00	1.95	84.37	21.64	2.09	2.20	2.29
	4W	71.12	10.96	2.48	2.23	2.30	86.75	25.41	2.34	2.49	2.66
	8W	82.31	17.10	4.07	3.35	3.29	93.14	35.57	3.84	3.75	N/A

[0246] N/A: 由于药物溶液在储存过程中蒸发, 无法进行测量。

[0247] 从表1可以清楚地看出, 与pH 5.5、6.0和6.3相比, pH 4.5和5.0显示聚集体显著增加。此外, 在pH 5.5、6.0和6.3时, L-组氨酸缓冲液表现出比柠檬酸盐缓冲液更好的聚集体抑制效果。

[0248] [1-2] 萨特利珠单抗在抗冻融试验中的稳定性评价

[0249] (1) 材料

[0250] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0251] (2) 试验样品

[0252] 针对100mg/mL 萨特利珠单抗和150mmol/L NaCl, 分别在pH 4.5、5.0、5.5、6.0和6.3下制备20mmol/L L-组氨酸缓冲液和20mmol/L柠檬酸盐缓冲液。将制备好的药物溶液进行冻融(-20℃/室温, 5个循环和10个循环) 并作为试验样品。

[0253] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0254] 遵循实施例1-1中描述的方法。

[0255] (4) 结果

[0256] 得到的结果如表2所示。

[0257] [表2]

缓冲液的类型		L-组氨酸缓冲液					柠檬酸盐缓冲液				
pH		4.5	5.0	5.5	6.0	6.3	4.5	5.0	5.5	6.0	6.3
[0258]	初始的	2.31	1.54	1.00	0.99	0.98	1.37	0.98	0.96	0.97	1.00
	5个循环	2.94	1.51	1.15	1.05	1.13	2.68	1.27	1.23	1.14	1.11
	10个循环	2.77	1.27	1.02	0.98	1.04	2.51	1.01	1.02	1.03	0.98

[0259] [实施例2] L-精氨酸对萨特利珠单抗的严格热试验和冻融试验中抑制聚集体增加的影响

[0260] [2-1] 萨特利珠单抗制剂在严格试验中的稳定性评价

[0261] (1) 材料

[0262] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0263] (2) 试验样品

[0264] 通过将100mmol/L L-精氨酸、100mmol/L蔗糖和100mmol/L海藻糖添加到100mg/mL 萨特利珠单抗、20mmol/L L-组氨酸/盐酸缓冲液和50mmol/L NaCl中, 制备pH为6.5的药物溶液。将制备好的药物溶液在40℃的恒温室中放置2、4或8周, 并作为试验样品。

[0265] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0266] 使用柱(Tosoh, TSK Gel G3000SWxL) 和50mmol/L磷酸盐缓冲液(pH7.0) 和300mmol/L氯化钾作为流动相, 以0.5mL/min的流速通过样品的尺寸排阻色谱法(SEC) 测量聚集体质量。

[0267] 在检测到的峰中,将面积和高度最大的峰视为单体,在单体之前检测到的峰统称为聚集体(HMWS)。

[0268] 计算所有峰的面积,并根据下式计算目标峰的峰面积比。

目标峰的峰面积比(%) =

目标峰的峰面积

[0269]

×100

目标峰的峰面积+其他峰面积的总和

[0270] (4) 结果

[0271] 所得结果如表3所示。

[0272] [表3]

等渗剂的类型		无	L-精氨酸	蔗糖	海藻糖
HMWS (%)	初始的	0.80	0.80	0.81	0.79
	2W	2.21	1.79	2.04	2.16
	4W	2.62	2.03	2.45	2.53
	8W	3.59	2.76	3.42	3.21

[0274] 从表3可知,L-精氨酸对聚集体的生成的抑制最大。

[0275] [2-2]冻融试验中萨特利珠单抗制剂的稳定性评价

[0276] (1) 材料

[0277] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0278] (2) 试验样品

[0279] 通过将100mmol/L L-精氨酸、100mmol/L蔗糖和100mmol/L海藻糖添加到100mg/mL萨特利珠单抗、20mmol/L L-组氨酸/盐酸缓冲液和50mmol/L NaCl中,制备pH为6.5的药物溶液。将制备好的药物溶液进行冻融(-20℃/室温,5个循环和10个循环)并作为试验样品。

[0280] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0281] 按照实施例2-1中描述的方法进行。

[0282] (4) 结果

[0283] 得到的结果如表4所示。

[0284] [表4]

等渗剂的类型		无	L-精氨酸	蔗糖	海藻糖
HMWS (%)	初始的	0.80	0.80	0.81	0.79
	5个循环	1.41	0.95	0.86	0.87
	10个循环	1.53	0.83	0.77	0.83

[0286] 在冻融试验中,等渗剂之间没有观察到明显差异。

[0287] [2-3]萨特利珠单抗制剂在推荐贮存条件下的严格试验和稳定性评价

[0288] (1) 材料

[0289] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0290] (2) 试验样品

[0291] 相对于200mg/mL萨特利珠单抗和20mmol/L L-组氨酸/盐酸缓冲液,通过将L-精氨

酸浓度调节至50mmol/L、100mmol/L和150mmol/L来制备pH为6.0的药物溶液。将制备好的药物溶液在40℃的恒温箱中放置2、4或8周,或在5℃的恒温箱中放置3、6、12、18或24个月,并作为试验样品。

[0292] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0293] 按照实施例1-1中描述的方法。

[0294] (4) 结果

[0295] 得到的结果示于表5和表6。

[0296] [表5]

[0297] 40℃下的稳定性试验结果

L-精氨酸浓度		50 mmol/L	100 mmol/L	150 mmol/L
[0298]	初始的	0.99	0.98	0.98
	2W	2.49	2.35	2.22
	4W	3.20	3.04	2.89
	8W	4.23	4.04	3.98

[0299] [表6]

[0300] 5℃下的稳定性试验结果

L-精氨酸浓度		50 mmol/L	100 mmol/L	150 mmol/L
[0301]	初始的	0.99	0.98	0.98
	3M	1.23	1.17	1.11
	6M	1.39	1.31	1.24
	12M	1.54	1.45	1.38
	18M	1.68	1.70	1.45
	24M	2.04	1.68	1.59

[0302] 从表5和表6可以清楚地看出,150mmol/L L-精氨酸药方最能抑制聚集体的产生。

[0303] [2-4]冻融试验中萨特利珠单抗制剂的稳定性评价

[0304] (1) 材料

[0305] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0306] (2) 试验样品

[0307] 制备药物溶液,使得相对于200mg/mL萨特利珠单抗和20mmol/L L-组氨酸/盐酸缓冲液,L-精氨酸浓度分别为50mmol/L、100mmol/L和150mmol/L。将制备好的pH 6.0药物溶液进行冻融(-20℃/室温,5个循环和10个循环),并作为试验样品。

[0308] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0309] 按照实施例2-1中描述的方法进行。

[0310] (4) 结果

[0311] 得到的结果示于表7。

[0312] [表7]

L-精氨酸浓度		50 mmol/L	100 mmol/L	150 mmol/L
[0313]	HMWS (%)			
	初始的	0.99	0.98	0.98
	5个循环	4.49	2.96	1.89
	10个循环	5.72	3.45	2.13

[0314] 从表7中可以清楚地看出,150mmol/L L-精氨酸药方最能抑制聚集体的产生。

[0315] [实施例3]L-天冬氨酸对萨特利珠单抗的加速试验和冻融试验中抑制聚集体增加的影响。

[0316] [3-1]加速试验中萨特利珠单抗制剂的稳定性评价

[0317] (1) 材料

[0318] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0319] (2) 试验样品

[0320] 通过将20mmol/L组氨酸/盐酸、20mmol/L组氨酸/L-天冬氨酸和20mmol/L组氨酸/L-谷氨酸作为缓冲液添加到200mg/mL萨特利珠单抗和50mmol/L精氨酸中,制备pH为6.0的药物溶液。将制备好的药物溶液在25℃的恒温室中放置2、4或12周,并作为试验样品。

[0321] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0322] 按照实施例2-1中描述的方法进行。

[0323] (4) 结果

[0324] 得到的结果示于表8。

[0325] [表8]

抗衡离子种类		盐酸(氯离子)	L-天冬氨酸	L-谷氨酸
[0326]	HMWS (%)			
	初始的	1.29	1.28	1.25
	2W	1.71	1.58	1.55
	4W	1.93	1.76	1.73
	12W	2.35	2.12	2.06

[0327] 从表8可以清楚地看出,与氯离子相比,L-天冬氨酸和L-谷氨酸显示更好的抑制聚集体生成的效果。

[0328] [3-2]冻融试验中萨特利珠单抗的稳定性评价

[0329] (1) 材料

[0330] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0331] (2) 试验样品

[0332] 通过将20mmol/L组氨酸/盐酸、20mmol/L组氨酸/L-天冬氨酸和20mmol/L的组氨酸/L-谷氨酸作为缓冲液添加到200mg/mL萨特利珠单抗和50mmol/L精氨酸中,制备pH为6.0的药物溶液。将制备好的药物溶液进行冻融(-20℃/室温,5个循环和10个循环)并作为试验样品。

[0333] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0334] 按照实施例2-1中描述的方法进行。

[0335] (4) 结果

[0336] 得到的结果示于表9。

[0337] [表9]

抗衡离子种类		盐酸（氯离子）	L-天冬氨酸	L-谷氨酸
[0338]	HMWS			
	(%)			
	初始的	1.29	1.28	1.25
	5个循环	2.84	1.96	1.62
	10个循环	3.94	2.57	2.01

[0339] 从表9中可以清楚地看出,L-天冬氨酸和L-谷氨酸显示出比氯离子更好的抑制聚集生成的效果。由于已知L-谷氨酸在皮下施用时会引起明显的疼痛,因此L-天冬氨酸被认为是优选的。

[0340] [实施例4]泊洛沙姆188在萨特利珠单抗的推荐储存条件下对抑制异物产生的效果

[0341] [4-1]在推荐储存试验中萨特利珠单抗制剂的稳定性评价

[0342] (1) 材料

[0343] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0344] (2) 试验样品

[0345] 将0.05mg/mL聚山梨酯80(聚山梨酯20)和0.5mg/mL泊洛沙姆188作为表面活性剂添加到180mg/mL萨特利珠单抗、20mmol/L L-组氨酸/L-天冬氨酸盐缓冲液、150mmol/L L-精氨酸中,pH值为6.0,并以每个1.5mL的量装入玻璃瓶中。将这些填充的药物溶液在5°C的恒温室中放置1、3、6、9、12、18和24个月,并用作试验样品。

[0346] (3) 试验样品中不溶性可见颗粒的评价方法

[0347] 使用目视检查机(Eisai APK03)旋转样品,直到样品液面达到小瓶底部。停止旋转,对每个样品进行15秒的目视检查,以确认是否存在不溶性可见颗粒。

[0348] (4) 结果

[0349] 得到的结果示于表10。

[0350] [表10]

	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
聚山梨酯80(30个小瓶中观察到不溶性可见颗粒的小瓶数)	0	19	6	9	28	28	28
泊洛沙姆188(15个小瓶中观察到不溶性可见颗粒的小瓶数)	0	0	1	0	0	0	0

[0352] 从表10清楚可见,与聚山梨酯80药方相比,泊洛沙姆188药方中不溶性可见颗粒的产生被抑制。

[0353] [4-2]在推荐储存试验中萨特利珠单抗制剂的稳定性评价

[0354] (1) 材料

[0355] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0356] (2) 试验样品

[0357] 向180mg/mL萨特利珠单抗、20mmol/L L-组氨酸/L-天冬氨酸盐缓冲液和150mmol/L L-精氨酸的pH为6.0的药物溶液中,加入硅油至浓度为0.1mg/mL,然后将作为表面活性剂的泊洛沙姆188添加至浓度为0.005mg/mL、0.055mg/mL、0.205mg/mL和0.505mg/mL。将制备好的药物溶液各3mL装入10mL小瓶中,将这些填充的药物溶液在5°C的恒温室中放置3天、1、2、4或8周。

[0358] (3) 试验样品中不溶性可见颗粒的评价方法

[0359] 按照实施例4-1中描述的方法进行。

[0360] (4) 结果

[0361] 得到的结果示于表11。

[0362] [表11]

泊洛沙姆188浓度		0.005mg/mL	0.055mg/mL	0.205 mg/mL	0.505 mg/mL
[0363] 不溶性可见颗粒的数量/评价的小瓶数	初始的	≥4/1	0/1	0/2	0/2
	3 天	≥4/1	2/1	0/2	0/2
	1 W	≥4/1	≥4/1	0/2	0/2
	2 W	≥4/1	≥4/1	0/2	0/2
	4 W	≥4/1	≥4/1	0/2	0/2
	8 W	≥4/1	≥4/1	0/2	0/2

[0364] 从表11清楚可见,添加0.205mg/mL或以上的泊洛沙姆188抑制了不溶性可见颗粒的产生。

[0365] [实施例5]商业制剂的稳定性试验结果

[0366] [5-1] 萨特利珠单抗制剂在推荐条件和加速条件下的稳定性评价

[0367] (1) 材料

[0368] 使用实施例1-1中描述的抗体。

[0369] (2) 试验样品

[0370] 用120mg/mL萨特利珠单抗、20mmol/L L-组氨酸/L-天冬氨酸盐缓冲液、150mmol/L L-精氨酸和0.5mg/mL泊洛沙姆188制备的pH值为6.0的药物溶液放置在恒温箱中在25°C下放置1、3和6个月。这些样品和在温度为2至8°C的恒温室内放置3、6、9、12、15、18、24和30个月的样品用作试验样品。

[0371] (3) 萨特利珠单抗的聚集体质量的测量方法

[0372] 使用柱(Tosoh, TSK Gel G3000SWxL)和pH为7.0的磷酸盐缓冲溶液作为流动相,通过以0.5mL/min的流速进行的尺寸排阻色谱法(SEC)测量样品的聚集体质量。

[0373] 在检测到的峰中,将面积和高度最大的峰视为单体,在单体之前检测到的峰统称为聚集体(HMWS)。

[0374] 计算所有峰的面积,并根据下式计算目标峰的峰面积比。

目标峰的峰面积比(%) =

目标峰的峰面积

[0375]

×100

目标峰的峰面积+其他峰面积的总和

[0376] (4) 结果

[0377] 得到的结果示于表12。

[0378] [表12]

		在25℃下储存	在5℃下储存	
[0379]	HMWS (%)			
		初始的	0.4	0.4
		1M	0.6	NT
		3M	0.7	0.5
		6M	0.9	0.5
		9M	NT	0.6
		12M	NT	0.6
		15M	NT	0.6
		18M	NT	0.6
		24M	NT	0.7
	30M	NT	0.8	

[0380] NT: 未测试

[0381] 从表12可以清楚地看出,在加速条件下储存6个月和在推荐储存条件下储存30个月时, HMWS分别为0.9%和0.8%,显示出良好的聚集体抑制效果。

[0382] 工业实用性

[0383] 本发明的制剂是在推荐的储存条件下的严格试验、加速试验、冻融试验、长期储存试验中表现出高聚集体抑制效果的高稳定性制剂。此外,本发明的制剂的特征在于,尽管含有高浓度的抗体(萨特利珠单抗:SA237),但异物的产生仍能长期受到抑制,并且通过皮下施用可用于治疗IL-6相关疾病,例如视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)。

序列表

<110> 中外制药株式会社

<120> 含有抗体的制剂

<130> C1-A2015P

<150> JP 2020-094716

<151> 2020-05-29

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 1

His Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 2

Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 3

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 4

Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 5

Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 6

Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 7

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

	20		25		30														
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ile				
	35						40					45							
Tyr	Tyr	Gly	Ser	His	Leu	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
	50					55						60							
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala				
65					70					75					80				
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	Asn	Arg	Leu	Pro	Tyr				
				85					90				95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Glu	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
				100					105				110						
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly				
	115								120				125						
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala				
	130								135				140						
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln				
145						150					155				160				
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser				
						165					170				175				
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr				
						180					185				190				
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser				
						195					200				205				
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
	210																		
<210>	10																		
<211>	443																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)																		
<220>																			
<223>	人工合成的序列																		
<400>	10																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu				
1				5					10					15					
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	His	Ser	Ile	Ser	His	Asp				
				20					25					30					
His	Ala	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp				
				35					40					45					
Ile	Gly	Phe	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ile	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu				

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly		
	100	105
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	115	120
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	130	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	165	170
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
	180	185
Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro		
	195	200
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu		
	210	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu		
	225	230
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
	245	250
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln		
	260	265
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
	275	280
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu		
	290	295
Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
	305	310
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	325	330
Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
	340	345
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
	355	360
		365

Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
370						375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405					410					415	
Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro					
	435						440								