(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118175989 A
(43)申请公布日 2024.06.11

(21)申请号 202280070452.X
(22)申请日 2022.10.20
(30)优先权数据
2115127.9 2021.10.21 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/079185 2022.10.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/067051 EN 2023.04.27
(71)申请人 UCB生物制药有限责任公司
地址 比利时
(72)发明人 S·马凯特 C·皮尔布姆
M·J·E·博南
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 邹智弘
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

制剂

(57)摘要

本发明涉及药学制剂领域。更具体地,本发明涉及包含抗TG2抗体的液体制剂和生产这样的制剂的方法。根据本发明的液体制剂在约2至25℃的温度储存适当时段后是稳定的。

CN 118175989 A

1.稳定的液体制剂,其包含抗TG2抗体、将pH保持在约5.0至6.0之间的缓冲剂,和氨基酸稳定剂。

2.根据权利要求1所述的稳定的液体制剂,其中所述缓冲剂为组氨酸缓冲剂。

3.根据权利要求2所述的稳定的液体制剂,其中所述组氨酸缓冲剂将pH保持在5.5±0.2或约5.5±0.2。

4.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其中所述缓冲剂的浓度为10至100mM或约10至100mM,优选20至80或甚至优选40至60mM。

5.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其中所述氨基酸稳定剂为精氨酸或精氨酸盐,并且其量为约100mM至300mM,优选110至250mM或甚至优选120至200mM。

6.根据权利要求5所述的稳定的液体制剂,其中所述精氨酸盐为精氨酸HCl。

7.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其另外任选地包含聚山梨醇酯表面活性剂。

8.根据权利要求7所述的稳定的液体制剂,其中所述聚山梨醇酯表面活性剂的浓度为0.005至0.1%w/v或约0.005至0.1%w/v,优选为0.01至0.05%w/v或约0.01至0.05%w/v。

9.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其中所述抗TG2抗体的浓度为约50mg/mL至约300mg/mL,优选110mg/mL至250mg/mL或甚至优选115mg/mL至220mg/mL。

10.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其中所述制剂包含:

i)约125mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

ii)约125mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

iii)约150mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

iv)约150mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

v)约175mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

vi)约175mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

vii)约200mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,或

viii)约200mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯。

11.根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂,其中所述抗TG2抗体包括:

1)具有如SEQ ID NO:1中定义的序列的轻链可变区和具有如SEQ ID NO:2中定义的序列的重链可变区;

2)与如SEQ ID NO:1中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的轻链可变区,和与如SEQ ID NO:2中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的重链可变区;

3)具有如SEQ ID NO:3中定义的序列的轻链和具有如SEQ ID NO:4中定义的序列的重链;或

4)与如SEQ ID NO:3中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的轻链,和与如SEQ ID NO:4中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的重链。

12.用于制备根据上述权利要求中任一项所述的稳定的液体制剂的方法,包括形成抗TG2抗体连同组氨酸缓冲剂、精氨酸HCl和任选的聚山梨醇酯表面活性剂的混合物的步骤。

13.制造品,其包括包含根据权利要求1至11中任一项所述的稳定的液体制剂的容器。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的稳定的液体制剂,其用于治疗。

15.通过施用根据权利要求1至11中任一项所述的稳定的液体制剂来治疗疾病或病症的方法。

制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域。更具体地,本发明涉及包含抗TG2抗体的液体制剂和生产这样的制剂的方法。根据本发明的液体制剂在约2至25℃的温度储存适当时段后是稳定的。

背景技术

[0002] 组织转谷氨酰胺酶(TG2)是一种通过ε(γ-谷氨酰)赖氨酸桥在蛋白质之间形成交联的酶。TG2的增多表达导致与多种病理相关的异常的蛋白质交联,包括各种类型的组织瘢痕、在若干大脑疾病中的神经纤维纠缠的形成以及在一些癌症中对化疗的抗药性。已经公开了各种TG2抑制剂,如小分子、沉默RNA或抗体(例如,WO2006100679、WO2012146901或WO2013175229)用于TG2介导的疾病的可能治疗。

[0003] 尽管文献中已描述了针对TG2的抗体,但迄今为止尚未提出稳定的制剂。

[0004] 当制备包含生物活性蛋白质(如抗体)的药物组合物时,所述组合物必须以使得蛋白质在适当时段内稳定的方式调配。蛋白质的活性/稳定性的损失可能是由于蛋白质的化学或物理不稳定性所引起,特别是由于变性、聚集或氧化。因此,所得产物可能是药学上不可接受的。尽管已知使用(一种或多种)赋形剂来提高给定蛋白质的稳定性,但这些赋形剂的稳定作用高度依赖于赋形剂的和生物活性蛋白质本身的特性。

[0005] 仍然需要含有抗TG2抗体作为活性成分的制剂,其中所述制剂在适当时段内是稳定的并且适合用于注射,如用于静脉内或皮下注射。所述制剂可以用于在TG2介导的病症或疾病的治疗中施用。

发明内容

[0006] 本发明目的在于提供含有抗TG2抗体的新型制剂。更具体地,所述制剂是含有抗TG2抗体,优选高浓度的稳定的液体制剂。本发明还提供了用于制备根据本发明的液体制剂的方法。本文中描述的液体制剂可以用于在TG2介导病症或疾病的治疗中施用。

[0007] 在第一方面,本发明提供了稳定的液体制剂,其包含或由以下组成:抗TG2抗体、将pH保持在5.0至6.0或约5.0至6.0的缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的聚山梨醇酯表面活性剂。在优选的实施方案中,缓冲剂是组氨酸,和氨基酸是精氨酸或精氨酸盐(如精氨酸HCl)。在另一优选的实施方案中,缓冲剂将pH保持在5.5或约5.5(如5.5±0.2)。在另一优选的实施方案中,抗TG2抗体的量为50mg/mL至300mg/mL或约50mg/mL至约300mg/mL。优选地,抗TG2抗体包含如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和如SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。

[0008] 在第二方面,本发明提供了用于制备抗TG2抗体的稳定的液体制剂的方法,其包括以下步骤:形成抗TG2抗体的连同缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的聚山梨醇酯表面活性剂的混合物。在优选的实施方案中,缓冲剂是组氨酸,和氨基酸是精氨酸或精氨酸盐(如精氨酸HCl)。在另一优选的实施方案中,缓冲剂将pH保持在5.0至6.0或约5.0至6.0(如5.5±0.2)。在另一优选的实施方案中,抗TG2抗体的量为50mg/mL至300mg/mL或约50mg/mL至约300mg/

mL。优选地,抗TG2抗体包含如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和如SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。

[0009] 在第三方面,本文提供了用于药学或兽医学用途的制造品,其包括包含根据本发明的稳定的液体制剂的容器。

[0010] 在第四方面,本发明提供了根据本发明的稳定的液体制剂,其用于治疗。

[0011] 在第五方面,本发明提供了通过施用根据本发明的稳定的液体制剂来治疗疾病或病症的方法。

[0012] 定义

[0013] -术语“约”意指大约或接近,并且在本文中所阐述数值的上下文中,优选地指定所记载或要求保护的数值周围的+/-10%。

[0014] -当记载或要求保护值的范围时,该范围旨在包括所记载的值。

[0015] -如本文中使用的术语“抗TG2抗体”旨在为结合组织谷氨酰胺转胺酶(TG2)蛋白质的抗体分子,TG2蛋白质是通过ε(γ-谷氨酰)赖氨酸桥在蛋白质之间形成交联的酶。WO2013175229中描述了这样的抗体的实例。不受任何限制,根据本发明可以使用的抗TG2抗体包括例如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。

[0016] -如本文中使用的术语“抗体”包括但不限于,单克隆抗体、多克隆抗体和由本领域已知的重组技术产生的重组抗体。“抗体”包括任何物种,特别是哺乳动物物种的抗体;如任何同种型的人抗体,包括IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgG4、IgE、IgD和作为该基本结构的二聚体产生的抗体,包括IgGA1、IgGA2,或五聚体,如IgM及其经修饰的变体;非人灵长类抗体,例如来自黑猩猩、狒狒、恒河猴或食蟹猴的抗体;啮齿类抗体,例如来自小鼠或大鼠的抗体;兔、山羊或马的抗体;骆驼科抗体(例如来自骆驼或美洲驼,如Nanobodies™)及其衍生物;鸟类抗体如鸡抗体;或鱼类抗体,例如鲨鱼抗体。术语“抗体”还指“嵌合”抗体,其中至少一个重链和/或轻链抗体序列的第一部分来自第一个物种,和重链和/或轻链抗体序列的第二部分来自第二个物种。本文中感兴趣的嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,其包括源自非人灵长类动物(例如旧大陆猴,如狒狒、恒河猴或食蟹猴)的可变区抗原结合序列和人恒定区序列。“人源化”抗体是含有源自非人抗体的序列的嵌合抗体。在大多数情况下,人源化抗体是人抗体(受体抗体),其中来自受体高变区的残基被来自非人物种(供体抗体)如小鼠、大鼠、兔、鸡或非人灵长类动物的高变区[或互补决定区(CDR)]的残基所取代,具有期望的特异性、亲和性及活性。在大多数情况下,在CDR外部(即在框架区(FR)中)的人(受体)抗体的残基另外被相应的非人残基取代。此外,人源化抗体可以包含未发现于受体抗体中或供体抗体中的残基。进行这些修饰以进一步完善抗体性质。人源化降低了非人抗体在人类中的免疫原性,从而促进了抗体在人类疾病治疗中的应用。人源化抗体和产生它们的若干不同技术在本领域中是众所周知的。术语“抗体”也指人抗体,其可作为人源化的替代产生。例如,有可能产生能够在没有产生内源性鼠抗体的情况下,在免疫后产生完整的人抗体库的转基因动物(例如小鼠)。体外获得人抗体/抗体片段的其他方法基于展示技术如噬菌体展示或核糖体展示技术,其中使用至少部分人工产生或来自供体的免疫球蛋白可变(V)区基因库的重组DNA文库。用于产生人抗体的噬菌体及核糖体展示技术是本领域中众所周知的。人抗体也可以从分离的人类B细胞中产生,该B细胞用感兴趣的抗原进行离体免疫,且随后进行融合以产生杂交瘤,然后可以将其针对最佳人抗体进行筛选。术语“抗体”是指糖基化和无

糖基化抗体二者。此外,如本文中使用的术语“抗体”不仅指全长抗体,而且还指抗体片段,更具体地是指其抗原结合片段。抗体的片段包含至少一个本领域已知的重链或轻链免疫球蛋白域,并与一种或多种抗原结合。根据本发明的抗体片段的实例包括Fab、经修饰的Fab、Fab’、经修饰的Fab’、F(ab’)2、Fv、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-Fv-Fv、scFv和Bis-scFv片段。所述片段还可以是双抗小分子抗体(diabody)、三价抗体(tribody)、三链抗体(triabody)、四链抗体(tetrabody)、微型抗体(minibody)、单域抗体(dAb)如sdAb、VL、VH、VHH或骆驼科抗体(例如来自骆驼或美洲驼,如Nanobody™)和VNAR片段。根据本发明的抗原结合片段还可以包含连接到一个或两个scFv或dsscFv的Fab,每个scFv或dsscFv结合相同或不同的靶标(例如,一个scFv或dsscFv结合治疗靶标和一个scFv或dsscFv通过结合,例如白蛋白来增加半衰期)。这样的抗体片段的实例为FabdsscFv(也称为**BYbe®**)或Fab-(dsscFv)2(也称为**TrYbe®**,例如参见WO2015/197772)。本领域已知如上定义的抗体分子,包括其抗原结合片段。

[0017] -如本文中使用的术语“稳定性”是指根据本发明的抗TG2抗体制剂的物理、化学及构象稳定性(并且包括生物学效力的维持)。所述抗体制剂的不稳定性可能由抗体的化学降解或聚集形成较高阶聚合物、去糖基化、糖基化修饰、氧化或降低抗体的至少一种生物活性的任何其他结构修饰所引起。

[0018] -术语“稳定的制剂”是指其中感兴趣的蛋白质(本文中的抗TG2抗体)在储存时基本上保留其物理、化学及生物学性质的制剂。为了测量制剂中抗体的稳定性,各种分析方法均完全属于技术人员的知识范围内(参见实施例部分中的一些实例)。典型地在选定的温度(例如≤-60℃、2-8℃、25℃、35℃或更高)、选定的时段(例如,3个月、6个月、12个月或更长)评估稳定性。作为抗体,一旦配制,就典型地储存在冰箱(典型地为2-8℃)中或在室温(典型地为15-25℃),然后施用至患者,重要的是,所述配制的抗体至少在2至25℃的温度范围(如本文所示,例如在2-8℃和25℃)随时间流逝是稳定的。可以使用各种值来总结经给定时段的稳定性,如(并且不限于):1)不小于90%的抗体的单体形式、2)不大于10%的抗体单体形式的改变(与初始数据相比)、3)不大于5%的高分子量物类(HMW或HMWS;在本文中也称为聚集体)、或4)不大于+/-0.2单位的pH变化(与初始数据相比)。

[0019] -如本文中使用的术语“缓冲剂”是指已知在药学或兽医学用途的制剂中安全的化合物溶液,且其具有将制剂的pH维持或控制在制剂所期望的pH范围内的效果。用于将pH控制在中等酸性pH至中等碱性pH的可接受的缓冲剂包括但不限于,磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、精氨酸、组氨酸和TRIS(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇,该术语包括其任何药理学上可接受的盐)缓冲剂。

[0020] -如本文中使用的术语“表面活性剂”是指可溶性化合物,其可以尤其用于提高疏水性、油性物质的水溶性或以其他方式提高具有不同疏水性的两种物质的混溶性。出于该原因,这些聚合物通常用于工业应用、化妆品和药物中。它们也被用作药物递送应用的模型系统,尤其是为了改变药物的吸收或其到靶标组织的递送。熟知的表面活性剂包括聚山梨醇酯类(聚氧乙烯衍生物;吐温)和泊洛沙姆(即基于氧化乙烯和氧化丙烯的共聚物,也称为**Pluronics®**)。

[0021] -本文所使用的术语“稳定化试剂”、“稳定剂”或“等张剂(isotonicity agent)”是生理学耐受并赋予制剂适当的稳定性/张力的化合物。它尤其防止了水跨越与制剂接触的

细胞膜的净流动。化合物如甘油通常用于这样的目的。其他合适的稳定性试剂包括但不限于,氨基酸或蛋白质(例如甘氨酸或白蛋白)、盐(例如氯化钠)和糖(例如右旋糖、甘露醇、蔗糖和乳糖)。

[0022] -如本文中使用的术语“小瓶”或“容器”广义上是指适合以液体形式保留抗TG2抗体制剂的储器。可以用于本发明中的小瓶的实例包括安瓿、管、瓶、注射器(如预填充注射器)、药筒或其他这样的适合于通过注射,优选通过静脉内或皮下注射来将抗TG2抗体制剂递送至患者的储器。

[0023] -如本文中使用的术语“溶剂”是指水性或非水的液体溶剂。溶剂的选择尤其取决于药物化合物在所述溶剂中的溶解度和施用方式。水性溶剂可以仅由水组成,或可以由水加上一或多种可混溶的溶剂组成,并且可以含有溶解的溶质,如糖、缓冲剂、盐或其他赋形剂。更常用的非水溶性溶剂是短链有机醇如甲醇、乙醇、丙醇,短链酮如丙酮和多元醇如甘油。根据本发明,优选的溶剂是水性溶剂如水或盐水溶剂。

[0024] -疾病状态的术语“治疗(treating/treatment)”包括:(i)抑制疾病状态,即阻止疾病状态或其临床症状的发展,或(ii)缓解疾病状态,即致使疾病状态或其临床症状的暂时性或永久性消退。

[0025] -疾病状态的术语“预防(preventing/prevention)”包括使受试者不发展疾病状态的临床症状,该受试者可能暴露于或易患该疾病状态,但尚未经历或显示疾病状态的症状。

[0026] -在本发明的所有实施方案中,“药物组合物”也可被称为“稳定的药物组合物”,而无任何区别。

具体实施方式

[0027] 本发明基于精氨酸基稳定剂和组氨酸缓冲剂的组合,将pH保持在介于5.0至6.0之间,以制备人类使用的抗TG2抗体,优选高浓度的合适的药物组合物,而不影响药物组合物的可加工性和抗体的长期稳定性。发明人发现,根据本发明的药物组合物随时间保持稳定,特别是在约2-25℃,如在实施例部分中所示,在2-8℃和25℃储存时。

[0028] 本发明的主要目的是稳定的液体制剂,其包含或由以下组成:抗TG2抗体、将pH保持在介于约5.0与约6.0之间的缓冲剂和氨基酸稳定剂。在优选的实施方案中,缓冲剂是组氨酸缓冲剂,和氨基酸稳定剂选自由精氨酸或精氨酸盐(如精氨酸HCl)组成的组。

[0029] 本发明还提供了制备任何本文中描述的抗TG2抗体的稳定的液体制剂的方法,其中该方法包括组合抗TG2抗体连同缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的表面活性剂如聚山梨醇酯表面活性剂的步骤。所述步骤典型地根据常规程序通过缓冲剂交换来进行。作为实例,为了制备合适的稳定制剂,将给定量的抗TG2抗体与将pH保持在5.0至6.0或约5.0至6.0的组氨酸缓冲剂,和氨基酸稳定剂(优选精氨酸或精氨酸盐(如精氨酸HCL)),进行缓冲剂交换。在缓冲剂交换之后,过滤制剂(最终过滤)。根据抗体的目标浓度,可以在缓冲剂交换和最终过滤步骤之间浓缩制剂。如果制剂包含表面活性剂,则优选将在缓冲剂交换步骤之后进行其添加。这些化合物(即抗TG2抗体、缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的表面活性剂)中的每一种都可以根据本文中描述的浓度、pH和/或比例使用。然后将所得混合物分装至容器中。本领域的一般技术人员将知晓该过程的变型。

[0030] 本发明还提供了用于药学或兽医学用途的制造品,其包括包含任何本文中描述的稳定的液体制剂的容器,所述制剂包含或由以下组成:抗TG2抗体、缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的表面活性剂。这些化合物(即抗TG2抗体、缓冲剂、氨基酸稳定剂和任选的表面活性剂)中的每一种都可以根据本文中描述的浓度、pH和/或比例使用。

[0031] 还描述了提供使用说明的包装材料。

[0032] 优选地,根据本发明作为整体所使用的抗TG2抗体包括(也参见表A):

[0033] 1)具有如SEQ ID NO:1中定义的序列的轻链可变区和具有如SEQ ID NO:2中定义的序列的重链可变区;

[0034] 2)与如SEQ ID NO:1中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的轻链可变区,和与如SEQ ID NO:2中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的重链可变区;

[0035] 3)具有如SEQ ID NO:3中定义的序列的轻链和具有如SEQ ID NO:4中定义的序列的重链;或

[0036] 4)与如SEQ ID NO:3中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的轻链,和与如SEQ ID NO:4中定义的序列具有至少80%同一性或相似性,优选90%同一性或相似性的重链。

[0037] 表A-抗TG2氨基酸序列

[0038]

SEQ ID	氨基酸序列
1	DITMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKILIYLVNRLVDGV PSRFSGSGSGQDYALTISSLQPEDFATYYCLQYDDFPYTFGQGTKVEIK
2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTHAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGR STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLISTYWGQGTLVTVSS
3	DITMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKILIYLVNRLVDGV PSRFSGSGSGQDYALTISSLQPEDFATYYCLQYDDFPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTHAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGR STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLISTYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0039] 在本发明作为整体的上下文中,制剂中抗TG2抗体的量优选为50mg/mL至300mg/mL或约50mg/mL至约300mg/mL,优选为100mg/mL至250mg/mL或约100mg/mL至约250mg/mL,或优选为100mg/mL至220mg/mL或约100mg/mL至约220mg/mL,如100、105、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210或220mg/mL。或者,抗TG2抗体优选地以每100mL重量(%w/v)表示的量存在于蛋白质制剂中。在这种情况下,根据本发明作为整体的制剂中所包含的抗TG2抗体可以以5%w/v至30%w/v或约5%w/v至约30%w/v的量,优选以10%w/v至25%w/v或约10%w/v至约25%w/v的量,或甚至优选以10%w/v至22%w/v或约10%w/v至约22%w/v的量存在,如10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5或22.0%(w/v)。抗TG2抗体可以例如(但不限于)包括如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和如SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。

[0040] 根据本发明作为整体的优选的缓冲剂是组氨酸缓冲剂(如L-组氨酸),并且将pH保持在包含于介于约5.0与约6.0之间,优选包含于介于约5.2与约5.8之间,如5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7和5.8。甚至更优选地,pH为5.5或约5.5。在本发明的所有实施方案中,除非另有指明,否则pH值在室温测量,并且其优选在目标pH单位的±0.1或±0.2以内(例如,5.5±0.1或5.5±0.2)。

[0041] 在本发明作为整体的上下文中,缓冲剂浓度优选为10mM至100mM或约10mM至100mM。在优选的实施方案中,缓冲剂的浓度为20mM至80mM或约20mM至约80mM,或甚至优选为约40mM至约60mM,如40、45、50、55或60mM。优选地,缓冲剂的浓度为50mM或约50mM。

[0042] 在本发明作为整体的上下文中,氨基酸稳定剂选自由精氨酸或精氨酸盐组成的组。优选地,精氨酸或精氨酸盐是L-精氨酸或L-精氨酸盐。其浓度优选为100mM至300mM或约100mM至约300mM,优选为110mM至250mM或约110mM至约250mM,或甚至优选为110mM至200mM或约110mM至约200mM,如为或为约110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195或200mM。精氨酸或精氨酸盐在根据本发明的制剂中也充当降粘剂(viscosity-reducing agent)。

[0043] 在本发明作为整体的上下文中,表面活性剂可以任选地存在。当存在时,表面活性剂优选为聚山梨醇酯表面活性剂,如聚山梨醇酯20(PS20也被称为**Tween®**20)或聚山梨醇酯80(PS80也被称为**Tween®**80)。优选地,表面活性剂以0.01至5mg/mL或以约0.01至约5mg/mL,更优选以0.1至1mg/mL或以约0.1至约1mg/mL,尤其是以0.1至0.5mg/mL或以约0.1至约0.5mg/mL,如0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45或0.5mg/mL的量存在于制剂中。或者,聚山梨醇酯表面活性剂优选以每100mL重量%(%w/v)表示的量存在于蛋白质制剂中。在这种情况中,包含在根据本发明作为整体的制剂中的聚山梨醇酯表面活性剂可以以0.001至0.5%w/v,优选0.01至0.1%w/v,或甚至优选以0.01至0.05%w/v的量存在,如0.01、0.015、0.02、0.025、0.03、0.035、0.04、0.045或0.05%w/v。

[0044] 在优选的实施方案中,根据本发明作为整体的稳定的液体制剂包含或由以下组成:50至300mg/mL或约50至300mg/mL的抗TG2抗体、pH为约5.5的约10至约100mM的组氨酸、约100至约300mM的精氨酸或精氨酸盐,和任选的约0.01至约5mg/mL的表面活性剂(如聚山梨醇酯表面活性剂)。或者,本发明中的稳定的液体制剂包含或由以下组成:约5至约30%w/v的抗TG2抗体、pH为约5.5的约10至约100mM的组氨酸、约100至约300mM的精氨酸或精氨酸

盐,和任选的0.001至0.5%w/v的表面活性剂(如聚山梨醇酯表面活性剂)。

[0045] 作为具体实例(但不限于),本文中提供了稳定的液体制剂,其包含或由以下组成:

[0046] i)约125mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0047] ii)约125mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0048] iii)约150mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0049] iv)约150mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0050] v)约175mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0051] vi)约175mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,

[0052] vii)约200mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约125mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯,或

[0053] viii)约200mg/mL的抗TG2抗体,将pH保持在5.5或约5.5的约50mM的组氨酸缓冲剂,约150mM的精氨酸HCl,和任选的约0.02-0.05%w/v的聚山梨醇酯。

[0054] 其中,抗TG2抗体例如可以包括如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和如SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。

[0055] 优选地,本发明的制剂在至少12个月、优选至少24个月或甚至优选至少36个月或甚至更优选至少48个月(首次使用前)的时间段内,保留抗TG2抗体在配制和/或包装时的生物活性的至少80%。抗TG2抗体活性可以根据常规方法如Elisa或基于细胞的测定来测量。

[0056] 用于根据本发明的药物组合物中的另外的赋形剂包括但不限于,稳定剂、填充剂、增溶剂或其组合。

[0057] 本发明还提供了包含根据本发明的药物组合物的容器。特别是,容器可以不受任何限制地是包含药物组合物的小瓶、安瓿、管、瓶、药筒或注射器(如预填充注射器)。

[0058] 容器可以是包含一个或多个包含根据本发明的药物组合物的容器和递送装置和使用说明的成套试剂盒(kit-of-parts)的一部分,所述递送装置如注射器、预填充注射器、自动注射器、无针装置、植入物或贴片,或其他用于肠胃外施用的装置。

[0059] 本发明的液体制剂可以保存至少约12个月至约36个月。在优选的储存条件下,在首次使用之前,使制剂在约2至25℃的温度,例如在室温(在或约25℃)或在2-8℃(参见以下实施例),远离强光(优选在黑暗中)保存。所述制剂使活性成分即抗TG2抗体的损失最小化。还已发现所述制剂较不易酸化和形成蛋白质聚集体,同时具有可接受的粘度(优选在约30cP或以下)。

[0060] 本发明提供了用于治疗的抗TG2抗体的稳定的液体制剂。例如,本文中描述的抗TG2抗体的稳定的液体制剂适合用于药学或兽医学用途。本发明还提供了通过施用抗TG2抗体的稳定的液体制剂来治疗疾病或病症的方法。

[0061] 可以施用根据本发明的包含抗TG2抗体的稳定的液体制剂,以改善或治疗TG2介导

的病症或疾病。这样的TG2-介导的病症或疾病可以例如选自由以下所组成的组:乳糜泻、异常伤口愈合、瘢痕、瘢痕瘤和肥厚性瘢痕、眼瘢痕、炎症性肠病、黄斑变性、格雷夫斯眼病(Grave's ophthalmopathy)、药物引起的麦角中毒、银屑病、纤维化疾病或纤维化相关疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性/神经性疾病(例如,亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、多聚谷氨酰胺病、脊髓延髓肌萎缩症、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(dentatorubral-pallidoluysian atrophy)、脊髓小脑性共济失调症(spinocerebellar ataxias)1、2、3、6、7和12、红核苍白球萎缩症(rubropallidal atrophy)、脊髓小脑性麻痹),和/或癌症(例如,胶质母细胞瘤如李法美尼综合征(Li-Fraumeni syndrome)和偶发性胶质母细胞瘤、恶性黑色素瘤、胰腺导管腺癌、骨髓性白血病、急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性综合征、妇科癌症、卡波西肉瘤、汉森病(Hansen's disease)、胶原性结肠炎)中的胶质母细胞瘤。

[0062] 根据本发明的药物组合物可以以治疗有效量施用。如本文中所使用的术语"治疗有效量"是指治疗、改善或预防TG2介导的病症或疾病或表现出可检测的治疗、药理学或预防性作用所需的治疗剂(即抗体)的量。对于任何抗体,治疗有效量最初可以在细胞培养测定法或在动物模型中,通常在啮齿动物、兔、狗、猪或灵长类动物中估计。动物模型也可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可以使用这样的信息来确定在人类中施用的有用剂量和途径。

[0063] 对于上述疾病和/或病症的治疗,适当的剂量将根据例如待使用的特定抗体、治疗的受试者、施用方式和所治疗病症的特性和严重程度而变化。在特定的实施方案中,根据本发明的药物组合物通过静脉内或皮下途径施用。当通过静脉内注射施用时,其可以以推注注射或以连续输注方式施用。取决于给药模式,本文中描述的制剂可以在使用前在溶剂(如NaCl)中稀释。根据本发明的任何实施方案的药物组合物也可以通过肌内注射施用。可以使用注射器、注射装置比如自动注射器、无针装置、便携式装置、植入物和贴片来注射药物组合物。

[0064] 本发明的液体药物制剂在一次或在一系列治疗中被适当地施用至患者,并且可以在诊断之后的任何时间施用至患者;它可以作为唯一的治疗或与其他用于治疗如先前在本文中描述述的病症的药物或疗法联用。

[0065] 抗体可以是液体药物制剂中的唯一活性成分。或者,抗体可以与一种或多种其他治疗的活性成分组合施用,例如同时、顺序或分开施用。如本文中使用的活性成分是指在相关剂量下具有药理学作用如治疗作用的成分。在一些实施方案中,药物组合物中的抗体可以伴随有其他活性成分,包括其他抗体或非抗体成分,通过相同或不同的施用途径施用,以治疗其他炎症性或自身免疫性疾病。在一个实施方案中,受试者同时或按顺序(之前和/或之后)被施用其他抗体成分,如抗TNF抗体或非抗体成分比如小分子药物分子。

[0066] 提供了以下实施例以进一步阐明本发明的制剂和组合物的制备。本发明的范围不应被解读为仅由以下实施例组成。

[0067] 实施例

[0068] 材料

[0069] 抗TG2抗体:在以下实施例中使用的抗TG2单克隆抗体(mAb)包含如SEQ ID NO:1中定义的轻链可变区和如SEQ ID NO:2中定义的重链可变区。在以下实施例中,它被命名为

mAb1。

[0070] 方法

[0071] 蛋白质浓度:使用紫外-可见光谱法测定蛋白质浓度,使用以下公式:浓度(mg/mL)=[(A280)/a x b]

[0072] 其中A280=在280nm处的吸光度(AU);a=质量消光系数(1.34mL $mg^{-1}cm^{-1}$);b=路径长度(1cm)

[0073] 聚集和碎片化:根据标准方法使用尺寸排阻色谱(SEC),如尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)。评价了主要物类,以及在主峰前后洗脱的物类(其分别指示高分子量(HMW)和低分子量(LMW)物类)的峰面积值百分比。

[0074] 酸性和碱性物类:根据标准iCE方法(基于电荷差异分离蛋白质),使用等电位毛细管电泳(iCE)评价酸性和碱性物类的存在。典型地,在主峰之前洗脱的峰被标记为酸性物质,并将在主峰之后洗脱的峰标记为碱性物类。

[0075] pH:根据标准方法评价pH,使用配备有温度补偿电极的pH计。

[0076] 粘度:根据标准方法进行粘度测量,使用Rheosense**MicroVisc®**。

[0077] 实例1-初步筛选

[0078] 1.1缓冲剂和主要赋形剂的选择

[0079] 需要确定一种合适的制剂,以提供尽可能最高浓度的mAb1(高于10%,可能至少15%,即至少150mg/mL)。由于高浓度抗体制剂的所涉及的主要问题之一是粘度,因此初步筛选集中在这方面。评价了四种不同的缓冲剂类型和各种赋形剂在其对mAb1粘度方面的作用。根据标准方法,将mAb1样品缓冲剂交换成表1中所列出的缓冲剂。

[0080] 表1-预备制剂的筛选

[0081]

	缓冲剂	目标pH	其他赋形剂
F1	150mM柠檬酸	5.5	-
F2	150mM TriNa柠檬酸盐	5.5	-
F3	20mM组氨酸	5.5	150mM NaCl
F4	150mM TriNa柠檬酸盐	5.5	150mM NaCl
F5	20mM组氨酸	5.5	150mM硫酸钠
F6	20mM组氨酸	5.5	150mM Na2HPO4
F7	20mM组氨酸	5.5	150mM Nalodure
F8	20mM组氨酸	5.5	150mM硫氰酸钠
F9	40mM醋酸盐	5.0	110mM甘氨酸
F10	40mM醋酸盐	5.0	330mM甘氨酸
F11	80mM醋酸盐	5.0	110mM甘氨酸
F12	80mM醋酸盐	5.0	330mM甘氨酸
F13	20mM组氨酸	5.5	150mM精氨酸+150mM柠檬酸
F14	20mM组氨酸	5.5	150mM精氨酸+150mM琥珀酸
F15	20mM组氨酸	5.5	150mM精氨酸+150mM谷氨酸
F16	20mM组氨酸	5.5	150mM精氨酸+150mM天冬氨酸
F17	20mM组氨酸	5.5	150mM组氨酸+150mM柠檬酸

F18	20mM组氨酸	5.5	150mM组氨酸+150mM琥珀酸
F19	20mM组氨酸	5.5	150mM苯磺酸钠
F20	20mM组氨酸	5.5	150mM甲苯磺酸钠
F21	20mM组氨酸	5.5	150mM樟脑磺酸钠
F22	20mM组氨酸	5.5	150mM赖氨酸樟脑磺酸
F23	20mM组氨酸	5.5	150mM精氨酸樟脑磺酸

[0082] 在每种制剂达到的最高mAb1浓度时,对不同制剂在粘度和pH方面进行分析(参见表2)。

[0083] 表2-各种预备制剂对粘度和pH的作用

[0084]

样品	Mab1 (mg/mL)	粘度(cP)	测量的 pH
20mM 组氨酸 pH5.5(对照)	83	3	5.63
	124	8	5.63
	157	21	5.63
	194	55	5.63
	223	85	5.63
F1	116	6	2.28
F2	230	13	7.70
F3	235	14	5.74
F4	218	18	7.57
F5	216	10	5.92
F6	239	21	7.73
F7	260	18	5.79
F8	270	18	5.76
F9	234	53	5.19
F10	228	18	5.19
F11	230	22	5.10
F12	227	18	5.12
F13	249	40	3.65
F14	220	12	4.47
F15	247	25	5.71
F16	274	35	5.13
F17	215	25	3.74
F18	256	46	4.64
F19	211	25	5.72
F20	176	10	5.74
F21	253	50	6.15
F22	226	23	5.27
F23	200	12	5.81

[0085] 基于初步结果,在不同的mAb1浓度时进一步评价制剂F3、F7、F10、F14和F16。事实上,对大多数这些所选择的制剂而言,达到高于220mg/mL的mAb1浓度,而粘度却保持在20cP以下。尽管F16的粘度为35cP,但却达到了超预期的高于270mg/ml的mAb1浓度。大多数预先选择的制剂基于组氨酸缓冲剂,pH 5.5。如表3所示,(从粘度和pH值的角度)评估了所选择的制剂在浓度降低时的行为。

[0086] 表3-mAb1浓度对粘度和pH的作用

[0087]

样品	Mab1浓度(mg/mL)	粘度(cP)	测量pH
F3	253	51	5.57
	214	22	5.57
	186	12	5.57
	158	6	5.57
	108	3	5.57
F7	251	52	5.56
	222	25	5.56
	194	13	5.56
	158	9	5.56
	108	3	5.56
F10	238	74	5.02
	201	32	5.02
	160	11	5.02
	130	10	5.02
	88	3	5.02
F14	300	71	4.48
	206	12	4.48
	114	3	4.48
	60	3	4.48
F16	290	94	5.38
	240	35	5.38
	202	12	5.38
	160	12	5.38
	115	4	5.38
对照 (50mM组氨酸, 250mM甘氨酸)	234	56	5.51
	210	36	5.51
	182	15	5.51
	148	8	5.51
	104	5	5.51

[0088] 基于初步研究,看起来最有希望的制剂是包含组氨酸作为缓冲剂和精氨酸的制剂(F14和F16)。

[0089] 实施例2-精氨酸盐作为降粘剂的比较

[0090] 来自实施例1的预备制剂的强调了包含组氨酸作为缓冲剂和精氨酸的制剂是最有希望配制出高浓度的mAb1的同时保持可接受的粘度(在制剂中低于20cP,在20％或约20％mAb1)的。按照表4,制备了基于组氨酸作为缓冲剂、精氨酸盐作为降粘剂和任选的其他赋形剂的新制剂。

[0091] 表4-实施例2的制剂

[0092]

制剂#	缓冲剂	主要赋形剂	表面活性剂
F1(对照)	50mM组氨酸,pH 5.5	250mM甘氨酸	N/A
F2	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/天冬氨酸盐	N/A
F3	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/天冬氨酸盐	PS80
F5	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/75mM琥珀酸盐	PS80
F6	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/谷氨酸盐	PS80
F8	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/50mM柠檬酸盐	PS80
F9	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/甲磺酸盐	PS80
F10	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/苯磺酸盐	PS80
F11	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/葡萄糖醛酸盐	PS80
F12	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/马尿酸盐	PS80
F13	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/乙酸盐	PS80
F14	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸/75mM乙酸盐	PS80
F15	50mM组氨酸,pH 5.5	150mM精氨酸HCl	N/A

[0093] 在每种制剂达到的最高mAb1浓度时,对不同制剂在粘度和pH方面进行了分析(见表5)。

[0094] 表5-各种制剂对粘度和pH值的作用

[0095]

制剂#	粘度(cp) mAb1 =150 mg/mL	粘度(cp) mAb1 =200 mg/mL	粘度(cp) mAb1 =240 mg/mL
F1(对照)	8.6	31.3	37.5
F2	5.5	12.2	29.5
F3	5.5	12.7	33.8

[0096]

F5	5.3	12.7	27.5
F6	5.6	12.0	34.5
F8	5.4	16.5	24.4
F9	5.4	11.5	27.3
F10	5.2	13.3	-
F11	6.1	14.2	33.1
F12	3.6	6.6	12.9
F13	5.6	12.7	29.0
F14	8.4	22.8	53.6
F15	5.2	14.1	31.4

[0097] 由于与包含精氨酸的其他制剂相比,F1和F14具有更高的粘度,因此不再进一步考虑它们。尽管F12具有低得多的粘度,但它也不被认为是包含稀有的赋形剂。其他制剂具有相当的粘度。然而,由于更简单的制剂F15的粘度与更复杂的制剂相当,因此选择F15进行进一步的稳定性研究。

[0098] 实施例3-所选择的制剂的长期(12个月)稳定性研究

[0099] 基于上述实施例,已选择七种制剂进行长期研究:

[0100] -F1:100mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCL,pH5.5,0.03%的PS80;

[0101] -F2:125mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCl,pH5.5,0.03%的PS80;

[0102] -F3:150mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCl,pH5.5,0.03%的PS80;

[0103] -F4:175mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCl,pH5.5,0.03%的PS80;

[0104] -F5:200mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCl,pH5.5,0.03%的PS80;

[0105] -F6:150mg/mL的mAb1,50mM组氨酸,125mM精氨酸HCl,pH5.5;

[0106] -F7:100mg/ml的mAb1,50mM组氨酸,250mM甘氨酸,pH5.5(对照制剂)。

[0107] 在pH、蛋白质浓度、电荷变体(通过iCE3)、聚集和碎片化(通过SE UPLC)方面进行了不同制剂的长期稳定性(在5℃、25℃和40℃测试)的分析。

[0108] HMWS(参见表6至8):在加速条件(25℃和40℃)下,随着mAb1浓度的增加,HMWS%增加得更快。没有观察到表面活性剂(PS80)的作用(参见F3对比F6)。总体上,在相似的mAb1浓度下,新鉴定的制剂(F1)与对照制剂(F7)相比具有更好的稳定性。在5℃和25℃时,150mg/mL制剂(即15%;F3)与对照制剂(F7)的稳定性相当。在40℃没有差异。

[0109] LMWS(参见表6至8):LMWS%随着mAb1的浓度降低而降低。在5和25℃时观察到LMWS的小幅增加。至于HMW物类,未发现表面活性剂(PS80)的作用(见F3对比F6)。

[0110] 单体(参见表6至8):在5℃和25℃时,F1制剂与F7制剂的稳定性相当(即,在相当的浓度下)。在5℃和25℃时,观察到了F3制剂(15%mAb1)与对照制剂(F7,10%mAb1)之间相当的稳定性。

[0111] 主峰、APG和BPG(参见表6至8):对于主峰、APG和BPG,未观察到表面活性剂(PS80)的作用(见F3对比F6)。在25℃和40℃时,对照制剂中的APG%高于F1(两者中的mAb1浓度相

同),而BPG%较低。总体上,在5℃和25℃时,与F7相比,F1的主峰水平更高(在40℃时没有观察到差异)。

[0112] 粘度(参见表9):如所预期那样,粘度随着制剂中mAb1的浓度的增加而增加。然而,对于浓度最高的制剂,能够将其保持在不超过约20cP。优选制剂,在15%(浓度),具有约6cP的粘度。

[0113] 表6-5℃时的长期稳定性数据

[0114]

		5°C							
					iCE3			SE UPLC	
	周	pH	A280 (mg/mL)	APG	主要	BPG	HMWS (%)	单体 (%)	LMWS (%)
F1 (10%)	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
	4	5.50	107.3	34.4	54.6	11.0	1.67	97.53	0.80
	8	5.45	107.3	34.2	54.6	11.2	1.79	97.40	0.81
	13			33.1	55.4	11.5	1.88	97.09	1.03
	26	5.47	102.9	33.9	55.1	11.0	2.04	97.03	0.93
	42	5.52	105.3	34.1	55.3	10.7	2.11	96.99	0.91
	52	5.52	103.3	34.7	53.3	12.0	2.11	96.86	1.03
F2 (12.5%)	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78
	4	5.49	133.8	34.1	54.8	11.2	1.78	97.45	0.77
	8	5.45	130.5	34.3	54.5	11.2	1.92	97.30	0.78
	13			33.5	56.5	10.0	2.01	97.04	0.95
	26	5.47	128.2	33.7	55.5	10.7	2.23	96.82	0.95
	42	5.51	129.7	33.9	54.7	11.3	2.30	96.79	0.91
	52	5.47	129.8	34.1	54.0	11.8	2.33	96.65	1.02
F3 (15%)	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
	4	5.49	158.4	34.1	54.6	11.3	1.90	97.34	0.76
	8	5.44	156.8	34.8	53.9	11.3	2.08	97.13	0.79
	13			33.0	55.3	11.7	2.15	96.90	0.95
	26	5.46	150.7	34.1	54.9	11.0	2.39	96.70	0.92
	42	5.49	154.0	34.2	55.4	10.4	2.46	96.61	0.93
	52	5.46	157.1	34.0	53.9	12.1	2.45	96.55	1.00
F4 (17.5%)	0	5.50	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
	4	5.49	179.3	34.8	53.8	11.4	2.02	97.21	0.76
	8	5.44	182.5	34.5	54.4	11.1	2.21	97.01	0.78
	13			33.9	55.8	10.3	2.29	96.75	0.95
	26	5.46	179.6	33.5	55.2	11.4	2.61	96.47	0.92
	42	5.50	178.9	34.8	53.6	11.6	2.67	96.44	0.89
	52	5.45	186.9	33.9	54.4	11.7	2.01	96.84	1.15
F5 (20%)	0	5.50	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
	4	5.48	215.2	34.7	55.2	10.2	2.17	97.10	0.73
	8	5.45	214.5	34.2	55.9	9.9	2.38	96.86	0.75
	13			33.4	55.9	10.7	2.48	96.64	0.88
	26	5.45	211.3	33.6	54.9	11.5	2.87	96.23	0.90
	42	5.50	211.8	34.4	54.5	11.1	2.93	96.12	0.95
	52	5.45	221.8	34.2	53.8	12.0	2.99	96.07	0.95
F6 (15%)	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
	4	5.48	157.5	34.6	54.4	11.0	1.89	97.38	0.74
	8	5.44	153.8	34.7	54.2	11.1	2.07	97.15	0.78

[0115]

	13			33.8	56.0	10.2	2.13	96.97	0.90
	26	5.45	150.5	33.8	54.8	11.4	2.39	96.74	0.88
	42	5.48	158.0	34.4	54.8	10.8	2.47	96.66	0.87
	52	5.44	158.6	33.7	54.4	11.9	2.43	96.52	1.05
F7 (10%)	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
	4	5.51	100.8	35.9	52.7	11.3	1.85	97.36	0.79
	8	5.47	105.0	35.3	53.8	10.9	2.03	97.20	0.77
	13			34.9	53.8	11.3	2.14	96.98	0.88
	26	5.49	97.2	35.5	53.1	11.3	2.43	96.69	0.88
	42	5.58	105.2	36.8	53.0	10.2	2.52	96.62	0.86
	52	5.48	102.8	35.9	52.4	11.6	2.54	96.55	0.91

[0116] 表7-25℃时的长期稳定性数据

[0117]

	25℃								
	周	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	主要	BPG	HMWS (%)	单体 (%)	LMWS (%)
F1 (10%)	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
	4	5.48	108.6	33.8	53.4	12.8	2.00	97.16	0.84
	8	5.44	106.5	34.7	51.4	13.9	2.23	96.84	0.93
	13			35.6	51.3	13.0	2.39	96.33	1.28
	26	5.46	97.5	39.2	45.9	14.9	2.63	95.88	1.49
F2 (12.5%)	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78
	4	5.48	138.6	33.7	53.7	12.6	2.19	96.96	0.85
	8	5.43	132.3	35.4	51.0	13.6	2.47	96.60	0.93
	13			36.0	49.8	14.2	2.65	96.05	1.30
	26	5.46	128.0	39.8	45.7	14.6	2.96	95.59	1.45
F3 (15%)	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
	4	5.47	157.8	33.9	52.8	13.3	2.41	96.75	0.84
	8	5.44	156.9	35.5	51.0	13.5	2.68	96.46	0.86
	13			35.5	50.5	14.0	2.87	95.83	1.30
	26	5.46	142.7	39.1	46.3	14.6	3.28	95.25	1.46

F4 (17.5%)	0	5.50	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
	4	5.48	182.6	34.9	52.4	12.7	2.62	96.56	0.82
	8	5.44	187.3	35.2	51.5	13.3	2.96	96.15	0.89
	13			35.7	50.6	13.7	3.19	95.55	1.26
	26	5.46	177.0	39.5	45.5	15.0	3.66	94.89	1.45
F5 (20%)	0	5.50	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
	4	5.48	224.8	34.4	52.8	12.9	2.86	96.35	0.80
	8	5.44	206.3	35.2	50.8	14.0	3.25	95.86	0.89
	13			36.4	49.5	14.1	3.50	95.29	1.21
	26	5.46	201.5	39.3	46.1	14.6	4.04	94.55	1.41
F6 (15%)	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
	4	5.47	154.6	34.2	53.0	12.8	2.40	96.77	0.83
	8	5.44	158.6	35.1	51.0	13.9	2.70	96.40	0.90
	13			35.8	50.2	14.0	2.90	95.89	1.20
	26	5.46	147.9	40.1	45.4	14.5	3.35	95.25	1.40
F7 (10%)	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
	4	5.50	106.4	36.0	51.9	12.2	2.37	96.80	0.84
	8	5.45	108.7	37.7	49.5	12.9	2.70	96.39	0.91
	13			38.1	49.0	12.9	2.95	95.99	1.06
	26	5.49	93.9	44.1	43.5	12.4	3.35	95.40	1.25

[0118]

[0119] 表8-40℃下的稳定性数据

	40°C								
	周	pH	A280 (mg/mL)	iCE3			SE UPLC		
				APG	主要	BPG	HMWS (%)	单体 (%)	LMWS (%)
F1 (10%)	0	5.51	100.9	34.7	54.0	11.3	1.53	97.69	0.78
	4	5.48	110.7	40.4	42.0	17.7	3.70	94.24	2.06
	8	5.45	109.5	46.1	34.1	19.9	4.79	92.02	3.19
	13			57.0	23.2	19.8	7.77	87.87	4.35
F2	0	5.51	127.6	35.4	53.6	11.0	1.63	97.59	0.78

[0120]

[0121]

(12.5%)	4	5.48	135.6	39.4	42.4	18.2	4.19	93.72	2.09
	8	5.47	137.3	49.4	30.9	19.7	5.53	91.38	3.09
	13			57.1	23.5	19.4	8.51	87.34	4.14
F3 (15%)	0	5.51	152.3	34.7	54.4	10.9	1.76	97.47	0.77
	4	5.48	157.6	39.6	42.3	18.1	4.63	93.40	1.97
	8	5.46	158.3	49.0	27.6	23.3	6.22	90.61	3.17
	13			56.7	23.1	20.2	9.28	86.73	3.99
F4 (17.5%)	0	5.50	178.1	34.9	54.0	11.1	1.88	97.37	0.75
	4	5.49	185.4	40.1	41.2	18.6	5.12	92.94	1.94
	8	5.45	189.2	46.8	33.3	19.9	6.97	90.09	2.95
	13			56.4	19.5	24.1	10.12	85.96	3.92
F5 (20%)	0	5.50	207.5	35.5	53.7	10.8	2.00	97.26	0.74
	4	5.48	206.4	39.8	41.6	18.6	5.60	92.56	1.84
	8	5.49	224.4	49.0	27.0	24.0	7.70	89.55	2.76
	13			54.6	21.8	23.6	11.06	85.16	3.78
F6 (15%)	0	5.52	151.9	34.3	54.3	11.4	1.71	97.53	0.76
	4	5.48	162.9	39.8	42.4	17.7	4.64	93.44	1.93
	8	5.47	166.5	50.0	31.1	19.0	6.40	90.72	2.88
	13			56.0	21.8	22.3	9.42	86.59	4.00
F7 (10%)	0	5.53	99.1	36.1	52.8	11.1	1.65	97.56	0.79
	4	5.51	106.0	44.1	40.1	15.8	3.79	94.61	1.60
	8	5.47	110.8	56.1	28.8	15.1	5.29	92.37	2.34
	13			65.6	21.4	13.0	7.47	89.31	3.22

[0122] 表9-粘度

[0123]

制剂(T0)	粘度(cP)
F1	2.74
F2	3.94
F3	5.8
F4	10.09
F5	19.65
F6	5.89
F7	3.55

[0124] 总体结论：

[0125] 总体上,在相同浓度下,制剂F1至F5在储存后,特别是在5℃(T52w)和25℃(T26w)条件下,比制剂F6和F7更稳定。在5℃和25℃时,观察到制剂F3与F7之间的稳定性相当。如所预期那样,作为一般性观点,抗体浓度越高,则聚集程度越高。然而,即使在20％抗体浓度下,这些聚集程度也是可以接受的。除了在没有PS80的情况下(制剂F6)浊度(目视评估)略有增加外,PS80的存在/不存在(制剂F3对比F6)对iCE数据没有影响。虽然优选制剂是F3(15％的mAb1),但F2(12.5％的mAb1)至F5(20％的mAb1)中的任何一种都是可以接受的,也是可能的备用选项。

[0126] 参考文献

[0127] 1)WO2006100679

[0128] 2)WO2012146901

[0129] 3)WO2013175229。