



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118475367 A

(43) 申请公布日 2024.08.09

(21) 申请号 202280086578.6

(22) 申请日 2022.11.04

(30) 优先权数据

63/276410 2021.11.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/080837 2022.11.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/079086 EN 2023.05.11

(71) 申请人 阿斯利康(英国)有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 A·施梅尔泽 S·帕特尔

A·梅迪纳 A·加勒戈斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 李波 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书23页

序列表(电子公布) 附图4页

(54) 发明名称

用于治疗 and 预防COVID-19的组合物

(57) 摘要

本披露提供了包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的抗体及其抗原结合片段的药物组合物,这些药物组合物预防和治疗受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。

1. 一种药物配制品,该药物配制品包含:
 - (a) 与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第一抗体或其抗原结合片段以及任选地与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第二抗体或其抗原结合片段,
 - (b) 组氨酸和/或其药学上可接受的盐,
 - (c) 精氨酸和/或其药学上可接受的盐或蔗糖,以及
 - (d) 聚山梨酯,其中该配制品的pH约为5.5至6.5。
2. 如权利要求1所述的药物配制品,其中该配制品包含约15mM至约25mM的(b),任选地其中该配制品包含约20mM的(b)。
3. 如权利要求1或2所述的药物配制品,其中(b)是组氨酸/组氨酸HCl。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约200至约250mM的(c)。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的药物配制品,其中(c)是精氨酸和/或其药学上可接受的盐。
6. 如权利要求5所述的药物配制品,其中(c)是精氨酸/精氨酸HCl。
7. 如权利要求5或6所述的药物配制品,其中该配制品包含约220mM的(c)。
8. 如权利要求1-4中任一项所述的药物配制品,其中(c)是蔗糖。
9. 如权利要求8所述的药物配制品,其中该配制品包含约240mM的(c)。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约0.03%至约0.05% (w/v)的(d)。
11. 如权利要求1-10中任一项所述的药物配制品,其中(d)是聚山梨酯80。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的药物配制品,其中该配制品的pH约为6.0。
13. 一种药物配制品,该药物配制品包含:
 - (a) 与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第一抗体或其抗原结合片段以及与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第二抗体或其抗原结合片段,
 - (b) 约20mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐,
 - (c) 约220mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐,以及
 - (d) 约0.04% (w/v)的聚山梨酯80,其中该配制品的pH约为6.0。
14. 如权利要求1-13中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约135mg/mL至约165mg/mL的(a)。
15. 如权利要求1-14中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约150mg/mL的(a)。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约1:1比率的该第一抗体或其抗原结合片段和该第二抗体或其抗原结合片段。
17. 如权利要求1-16中任一项所述的药物配制品,其中该配制品约为2mL。
18. 如权利要求1-17中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约300mg的(a)。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有

SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3;和/或

该第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链(VL);和/或该第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链(VL)。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段是IgG和/或该第二抗体或其抗原结合片段是IgG。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段是IgG1和/或该第二抗体或其抗原结合片段是IgG1。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段包含YTE突变和/或该第二抗体或其抗原结合片段包含YTE突变。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段包含TM突变和/或该第二抗体或其抗原结合片段包含TM突变。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的药物配制品,其中该第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链,和/或其中该第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

26. 一种药物配制品,该药物配制品包含:

- (a) 与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约20mM的组氨酸/组氨酸HCl,
- (c) 约240mM的蔗糖,以及
- (d) 约0.04% (w/v) 的聚山梨酯80,

其中该配制品的pH为6.0。

27. 如权利要求1-12和26中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约100mg/mL的(a)。

28. 如权利要求1-12、26、和27中任一项所述的药物配制品,其中该配制品约为1.5mL。

29. 如权利要求1-12和26-28中任一项所述的药物配制品,其中该配制品包含约150mg的(a)。

30. 如权利要求1-12和26-29中任一项所述的药物配制品,其中

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3;或

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

31. 如权利要求1-12和26-30中任一项所述的药物配制品,其中

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链(VL);或

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链(VL)。

32. 如权利要求1-12和26-31中任一项所述的药物配制品,其中该抗体或其抗原结合片段是IgG。

33. 如权利要求1-12和26-32中任一项所述的药物配制品,其中该抗体或其抗原结合片段是IgG1。

34. 如权利要求1-12和26-33中任一项所述的药物配制品,其中该抗体或其抗原结合片段包含YTE突变。

35. 如权利要求1-12和26-34中任一项所述的药物配制品,其中该抗体或其抗原结合片段包含TM突变。

36. 如权利要求1-12和26-35中任一项所述的药物配制品,其中

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;或

该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的药物配制品,该药物配制品被配制用于肌肉注射。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的药物配制品,该药物配制品被配制用于直接注射到大腿外侧、臀背、或臀腹中。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的药物配制品,其中该配制品在2°C-8°C下稳定至少12个月。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的药物配制品,其中该配制品在室温下稳定至少1周或至少2周。

41. 一种小瓶,该小瓶包含如权利要求1-40中任一项所述的药物配制品。

42. 一种注射器,该注射器包含如权利要求1-40中任一项所述的药物配制品。

43. 一种试剂盒,该试剂盒包含如权利要求1-12和26-40中任一项所述的第一药物配制品和如权利要求1-12和26-40中任一项所述的第二药物配制品,其中

该第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3;并且

该第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11

的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

44. 如权利要求43所述的试剂盒,其中

该第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链(VL);或

该第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链(VL)。

45. 如权利要求43或44所述的试剂盒,其中

该第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;或

该第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、或试剂盒,用于在治疗或预防受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的方法中使用。

47. 一种治疗或预防受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1-45中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、或试剂盒。

48. 如权利要求46或47所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该方法预防或降低了COVID-19的一种或多种症状的严重程度。

49. 如权利要求45-48中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者已经暴露于SARS-CoV-2。

50. 如权利要求45-48中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者已知没有暴露于SARS-CoV-2。

51. 如权利要求45-50中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者小于70kg。

52. 如权利要求45-50中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者至少70kg并且小于80kg。

53. 如权利要求45-50中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者至少80kg。

54. 如权利要求45-53中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者已接受抗SARS-CoV-2疫苗接种。

55. 如权利要求45-54中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者已接受至少两剂抗SARS-CoV-2疫苗接种。

56. 如权利要求45-53中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者没有接受抗SARS-CoV-2疫苗接种。

57. 如权利要求45-56中任一项所述的药物配制品、小瓶、注射器、试剂盒、或方法,其中该受试者的BMI为18至30kg/m²。

用于治疗 and 预防 COVID-19 的组合物

[0001] 1. 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年11月5日提交的美国临时申请号63/276,410的优先权,将其通过引用以其整体并入本文。

[0003] 2. 对以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 与本申请一起提交的以电子方式提交的序列表内容(名称:2943206PC01_Seqlisting_ST26;大小:25,608字节;以及创建日期:2022年10月7日)通过引用以其全文并入本文。

3. 技术领域

[0005] 本披露通常涉及包含抗体或其抗原结合片段的药物配制品,这些药物配制品用于预防和治疗受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。

4. 发明内容

[0006] 本文提供了包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的一种或多种抗体或其抗原结合片段的药物配制品。在一些方面,本文提供了药物配制品,这些药物配制品包含:(a)与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第一抗体或其抗原结合片段以及任选地与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第二抗体或其抗原结合片段,(b)组氨酸和/或其药学上可接受的盐,(c)精氨酸和/或其药学上可接受的盐或蔗糖,以及(d)聚山梨酯,其中该配制品的pH约为5.5至6.5。

[0007] 在一些方面,本文所述的配制品包含约15mM至约25mM的(b),任选地其中该配制品包含约20mM的(b)。在一些方面,(b)是组氨酸/组氨酸HCl。

[0008] 在一些方面,本文所述的配制品包含约200至约250mM的(c)。在一些方面,(c)是精氨酸和/或其药学上可接受的盐。在一些方面,(c)是精氨酸/精氨酸HCl。在一些方面,配制品包含约220mM的(c)。在一些方面,(c)是蔗糖。在一些方面,配制品包含约240mM的(c)。

[0009] 在一些方面,本文所述的配制品包含约0.03%至约0.05% (w/v)的(d)。在一些方面,(d)是聚山梨酯80。

[0010] 在一些方面,本文所述的配制品的pH约为6.0。

[0011] 在一些方面,本文提供了药物配制品,这些药物配制品包含:(a)与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第一抗体或其抗原结合片段以及与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的第二抗体或其抗原结合片段,(b)约20mM组氨酸和/或其药学上可接受的盐,(c)约220mM精氨酸和/或其药学上可接受的盐,以及(d)约0.04% (w/v)的聚山梨酯80,其中该配制品的pH约为6.0。

[0012] 在一些方面,配制品包含约135mg/mL至约165mg/mL的(a)。在一些方面,配制品包含约150mg/mL的(a)。

[0013] 在本文所述的药物配制品的一些方面,配制品包含约1:1比率的第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段。

[0014] 在一些方面,配制品约为2mL。

[0015] 在一些方面,配制品包含约300mg的(a)。

[0016] 在本文所述的药物配制品的一些方面,第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ

ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3；和/或该第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

[0017] 在本文所述的药物配制品的一些方面，第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链 (VH) 和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链 (VL)；和/或第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链 (VH) 和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链 (VL)。

[0018] 在一些方面，第一抗体或其抗原结合片段是IgG和/或第二抗体或其抗原结合片段是IgG。在一些方面，第一抗体或其抗原结合片段是IgG1和/或第二抗体或其抗原结合片段是IgG1。在一些方面，第一抗体或其抗原结合片段包含YTE突变和/或第二抗体或其抗原结合片段包含YTE突变。

[0019] 在本文所述的药物配制品的一些方面，第一抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链，和/或其中第二抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0020] 在一些方面，本文提供了药物配制品，这些药物配制品包含：(a) 与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段，(b) 约20mM的组氨酸/组氨酸HCl，(c) 约240mM的蔗糖，以及(d) 约0.04% (w/v) 的聚山梨酯80，其中该配制品的pH为6.0。

[0021] 在一些方面，配制品包含约100mg/mL的(a)。在一些方面，配制品包含约150mg，的(a)。

[0022] 在一些方面，配制品约为1.5mL。

[0023] 在本文所述的药物配制品的一些方面，抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3；或抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

[0024] 在一些方面，抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链 (VH) 和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链 (VL)；或抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链 (VH) 和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链 (VL)。

[0025] 在一些方面，抗体或其抗原结合片段是IgG。在一些方面，抗体或其抗原结合片段是IgG1。在一些方面，抗体或其抗原结合片段包含YTE突变。在一些方面，抗体或其抗原结合

片段包含TM突变。

[0026] 在一些方面,抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;或抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链。

[0027] 在一些方面,药物配制品被配制用于肌肉注射。在一些方面,药物配制品被配制用于直接注射到大腿外侧、臀背、或臀腹中。

[0028] 在本文所述的药物配制品的一些方面,配制品在2°C-8°C下稳定至少12月。在一些方面,配制品在室温下稳定至少1周或至少2周。

[0029] 在一些方面,提供了包含本文所述的药物配制品的小瓶的披露。在一些方面,提供了包含本文所述的药物配制品的注射器的披露。

[0030] 在一些方面,本文披露了包含第一药物配制品和第二药物配制品的试剂盒,其中该第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VL CDR3;并且该第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2、含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3、含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2、和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。

[0031] 在本文披露的试剂盒的一些方面,第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链(VL);或第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的可变重链(VH)和含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的可变轻链(VL)。

[0032] 在本文披露的试剂盒的一些方面,第一配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;或第二配制品包含抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链。

[0033] 在一些方面,本文提供了药物配制品、小瓶、注射器、或包含药物配制品的试剂盒,其用于在治疗或预防受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的方法中的使用。

[0034] 在一些方面,本文提供了治疗或预防受试者的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的方法,这些方法包括向该受试者施用本文所述的药物配制品、小瓶、注射器、或试剂盒。在一些方面,本文所述的药物配制品、小瓶、注射器、或试剂盒预防或降低COVID-19的一种或多种症状的严重程度。在一些方面,受试者已经暴露于SARS-CoV-2。在一些方面,受试者已知没有暴露于SARS-CoV-2。

[0035] 在一些方面,受试者小于70kg。在一些方面,受试者至少70kg并且小于80kg。在一些方面,受试者至少80kg。

[0036] 在一些方面,受试者已接受抗SARS-CoV-2疫苗接种。在一些方面,受试者已接受至少两剂抗SARS-CoV-2的抗SARS-CoV-2疫苗接种。在一些方面,受试者没有接受抗SARS-CoV-

2疫苗接种。在一些方面,受试者的BMI为18至30kg/m²。

5.附图说明

[0037] 图1示出了抗SARS-CoV-2抗体配制品的粘度。

[0038] 图2示出了精氨酸在抗SARS-CoV-2抗体配制品中最小化的粘度的功效。

[0039] 图3示出了包含蔗糖(缓冲液1)或精氨酸(缓冲液2)的抗SARS-CoV-2抗体配制品的NUV CD曲线。

[0040] 图4示出了包含蔗糖(B1)或精氨酸(B2)的抗SARS-CoV-2抗体配制品的构象稳定性。

6.具体实施方式

[0041] 本文提供了包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段的药物组合物,这些药物组合物例如用于治疗 and 预防COVID-19。

[0042] 6.1术语

[0043] 术语“抗体”意指通过免疫球蛋白分子的可变区内的至少一个抗原识别位点识别并特异性结合靶标(诸如蛋白质、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质或前述的组合)的免疫球蛋白分子。如本文所用,术语“抗体”涵盖完整多克隆抗体、完整单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、包含抗体的融合蛋白、以及任何其他经修饰的免疫球蛋白分子,只要这些抗体展现出所需的生物活性即可。抗体可以是以下五大类别的免疫球蛋白中的任一种:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,或其亚类(同种型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2),基于它们的重链恒定域的特性分别被称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别的免疫球蛋白具有不同的和熟知的亚基结构和三维构型。抗体可以是裸的或缀合至其他分子诸如毒素、放射性同位素等。

[0044] 术语“抗体片段”是指完整抗体的一部分。“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”或“抗原结合区”是指与抗原结合的完整抗体的一部分。抗原结合片段可以含有完整抗体的抗原决定区(例如,互补决定区(CDR))。抗体的抗原结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段、线性抗体和单链抗体。抗体的抗原结合片段可以源自任何动物物种,如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠或仓鼠)和人,或者可以人工产生。

[0045] 术语“抗-SARS-CoV-2抗体”、“SARS-CoV-2抗体”和“与SARS-CoV-2结合的抗体”在本文中可互换地使用,指能够与SARS-CoV-2结合的抗体。例如使用ForteBio或Biacore所测量的,SARS-CoV-2抗体与不相关的非SARS-CoV-2刺突蛋白的结合程度可以小于该抗体与SARS-CoV-2的结合的约10%。在本文提供的一些方面,SARS-CoV-2抗体也能够与SARS-1结合。在本文提供的一些方面,SARS-CoV-2抗体不与SARS-1结合。

[0046] 术语“抗SARS-CoV-2刺突蛋白抗体”、“SARS-CoV-2刺突蛋白抗体”和“与SARS-CoV-2刺突蛋白结合的抗体”在本文中可互换使用,指的是能够以足够的亲和力与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体,使得该抗体可在靶向SARS-CoV-2中用作诊断剂和/或治疗剂。例如使用ForteBio或Biacore所测量的,SARS-CoV-2刺突蛋白抗体与不相关的非SARS-CoV-2刺突蛋白的结合程度可以小于该抗体与SARS-CoV-2刺突蛋白的结合的约10%。在本文提供的一些方面,SARS-CoV-2刺突蛋白抗体也能够与SARS-1的刺突蛋白结合。在本文提供的一些方面,SARS-CoV-2刺突蛋白抗体不与SARS-1的刺突蛋白结合。

[0047] “单克隆”抗体或其抗原结合片段是指涉及单一抗原决定簇或表位的高度特异性

识别和结合的同源抗体或抗原结合片段群。这与典型地包括针对不同抗原决定簇的不同抗体的多克隆抗体相反。术语“单克隆”抗体或其抗原结合片段涵盖完整和全长单克隆抗体以及抗体片段(如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链(scFv)突变体、包含抗体部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其他修饰的免疫球蛋白分子。此外,“单克隆”抗体或其抗原结合片段是指以任何数目的方式(包括但不限于通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物)制备的此类抗体及其抗原结合片段。

[0048] 如本文所用,术语“可变区”或“可变结构域”可互换使用并且在本领域中是常见的。可变区典型地是指抗体的一部分,通常是轻链或重链的一部分,典型地是成熟重链中氨基端约110至120个氨基酸或110至125个氨基酸以及成熟轻链中约90至115个氨基酸,该部分在抗体之间的序列广泛不同并且用于特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。序列的变异性集中在称为互补决定区(CDR)的那些区域中,而可变结构域中保守性更高的区域称为框架区(FR)。不希望受任何特定机制或理论的束缚,据信轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在一些方面,可变区是人可变区。在一些方面,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和人框架区(FR)。在一些方面,可变区是灵长类(例如,非人灵长类)可变区。在一些方面,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和灵长类(例如,非人灵长类)框架区(FR)。

[0049] 如本文所用,术语“互补决定区”或“CDR”是指抗体可变结构域中在序列上是高变的和/或形成结构上限定的环(高变环)和/或含有与抗原接触的残基的每个区域。抗体可包含六个CDR,例如VH中的三个和VL中的三个。

[0050] 术语“VL”和“VL结构域”可互换用于指抗体的轻链可变区。

[0051] 术语“VH”和“VH结构域”可互换用于指抗体的重链可变区。

[0052] 术语“卡巴特(Kabat)编号”和类似术语在本领域中是公认的并且是指对抗体或其抗原结合片段的轻链和重链可变区中的氨基酸残基进行编号的系统。在一些方面,可以根据卡巴特编号系统来确定CDR(参见例如Kabat EA和Wu TT(1971)Ann NY Acad Sci[纽约科学院年鉴]190:382-391以及Kabat EA等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学相关蛋白序列],第五版,美国卫生与公共服务部(U.S.Department of Health and Human Services),NIH公开号91-3242)。使用卡巴特编号系统,抗体重链分子内的CDR典型地存在于氨基酸位置31至35(任选地可包括35位之后的一个或两个另外的氨基酸(在卡巴特编号方案中称为35A和35B))(CDR1)、氨基酸位置50至65(CDR2)和氨基酸位置95至102(CDR3)。使用卡巴特编号系统,抗体轻链分子内的CDR典型地存在于氨基酸位置24至34(CDR1)、氨基酸位置50至56(CDR2)和氨基酸位置89至97(CDR3)。

[0053] 相反,乔西亚(Chothia)是指结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917(1987))。乔西亚CDR-H1环的末端在利用卡巴特编号惯例编号时在H32与H34之间变化,这取决于环的长度(这是因为卡巴特编号方案将插入放在H35A和H35B处;如果35A和35B都不存在,那么环端点在32;如果只存在35A,那么环端点在33;如果35A和35B都存在,那么环端点在34)。AbM高变区表示卡巴特CDR和乔西亚结构环之间的折衷,并且被牛津分子(Oxford Molecular)AbM抗体建模软件使用。

环	卡巴特	AbM	乔西亚
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
[0054] H1	H31-H35B	H26-H35B (卡巴特编号)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (乔西亚编号)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0055] 如本文所用,术语“恒定区”或“恒定结构域”是可互换的并且具有其在本领域中常见的含义。恒定区是抗体的一部分,例如轻链和/或重链的羧基端部分,该部分不直接涉及抗体与抗原的结合,但是可以表现出各种效应子功能,如与Fc受体的相互作用。相对于免疫球蛋白可变结构域,免疫球蛋白分子的恒定区通常具有更保守的氨基酸序列。在一些方面,抗体或抗原结合片段包含对于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)而言足够的恒定区或其一部分。

[0056] 如本文所用,术语“重链”在用于指抗体时可以基于恒定结构域的氨基酸序列指任何不同的类型,例如alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ϵ)、gamma(γ)和mu(μ),分别产生IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类抗体,包括IgG亚类,例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。重链氨基酸序列是本领域熟知的。在一些方面,重链是人重链。

[0057] 如本文所用,术语“轻链”在用于指抗体时可以基于恒定结构域的氨基酸序列指任何不同的类型,例如,kappa(κ)或lambda(λ)。轻链氨基酸序列是本领域熟知的。在一些方面,轻链是人轻链。

[0058] 术语“嵌合”抗体或其抗原结合片段是指其中氨基酸序列源自两个或更多个物种的抗体或其抗原结合片段。典型地,轻链和重链的可变区对应于源自具有所需特异性、亲和力和能力的一个物种的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗体或其抗原结合片段的可变区,而恒定区同源源自另一物种(通常为人)的抗体或其抗原结合片段中的序列,以避免在这些物种中引起免疫应答。

[0059] 术语“人源化”抗体或其抗原结合片段是指非人(例如鼠类)抗体或抗原结合片段的形式,这些形式是含有最少的非人(例如,鼠类)序列的特异性免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其片段。典型地,人源化抗体或其抗原结合片段是人免疫球蛋白,其中来自互补决定区(CDR)的残基被来自非人物种(例如,小鼠、大鼠、兔子或仓鼠)的CDR的具有所希望特异性、亲和力和能力的残基替代(“CDR移植”(Jones等人,Nature[自然],321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature[自然]332:323-327(1988);Verhoeyen等人,Science[科学]239:1534-1536(1988))。在一些方面,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被来自非人物种的具有所需特异性、亲和力和能力的抗体或片段中的相应残基替代。人源化抗体或其抗原结合片段可以通过取代Fv框架区中和/或置换的非人残基内另外的残基来进一步修饰,以改进和优化抗体或其抗原结合片段特异性、亲和力和/或能力。通常,人源化抗体或其抗原结合片段将包含基本上所有至少一个(并且典型地两个或三个)可变结构域,这些可变结

构域包含对应于非人免疫球蛋白的所有或基本上所有CDR区,而所有或基本上所有FR区是人免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体或其抗原结合片段还可以包含免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc),典型地是人免疫球蛋白的恒定区或结构域的至少一部分。用于产生人源化抗体的方法的实例描述于美国专利5,225,539;Roguska等人,Proc.Natl.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]USA,91(3):969-973(1994);以及Roguska等人,Protein Eng.[蛋白质工程]9(10):895-904(1996)。在一些方面,“人源化抗体”是表面重整抗体(resurfaced antibody)。

[0060] 术语“人”抗体或其抗原结合片段意指具有源自人免疫球蛋白基因座的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段,其中这种抗体或其抗原结合片段是使用本领域已知的任何技术制备的。人抗体或其抗原结合片段的这一定义包括完整抗体或全长抗体及其片段。

[0061] “结合亲和力”通常是指分子(例如抗体或其抗原结合片段)的单个结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如抗体或其抗原结合片段和抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以用解离常数(K_D)表示。亲和力可以以本领域中已知的多种方式测量和/或表示,包括但不限于平衡解离常数(K_D)和平衡缔合常数(K_A)。 K_D 是根据 k_{off}/k_{on} 的商计算的,而 K_A 是根据 k_{on}/k_{off} 的商计算的。 k_{on} 是指例如抗体或其抗原结合片段与抗原的缔合速率常数,而 k_{off} 是指例如抗体或其抗原结合片段与抗原的解离。 k_{on} 和 k_{off} 可以通过本领域普通技术人员已知的技术来测定,如BIAcore®或KinExA。

[0062] 如本文所用,术语“免疫特异性结合”、“免疫特异性识别”、“特异性结合”和“特异性识别”在抗体或其抗原结合片段的上下文中是类似术语。这些术语指示抗体或其抗原结合片段经其抗原结合结构域与表位结合,并且指示该结合需要抗原结合结构域和表位之间的一些互补性。因此,在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白“特异性结合”的抗体也可以与一种或多种相关病毒(例如SARS-1)的刺突蛋白结合和/或也可以与SARS-CoV-2刺突蛋白的变体结合,但例如使用ForteBio或Biacore测量的那样,与不相关的非SARS-CoV-2刺突蛋白的结合程度小于抗体与SARS-CoV刺突蛋白结合的约10%。

[0063] “分离的”多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是呈自然界中未发现形式的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已经被纯化至它们不再呈自然界中发现形式的程度的那些。在一些方面,分离的抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是基本上纯的。如本文所用,“基本上纯的”是指至少50%纯(即,不含污染物)、至少90%纯、至少95%纯、至少98%纯或至少99%纯的材料。

[0064] 在文中可互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指具有任何长度的氨基酸的聚合物。该聚合物可以是直链或支链的,它可以包含修饰的氨基酸,并且它可以被非氨基酸中断。这些术语还涵盖已经被天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操纵或修饰,如与标记组分缀合。该定义还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括例如,非天然氨基酸等)以及本领域已知的其他修饰的多肽。应当理解,由于本发明的多肽是基于抗体的,因此在一些方面,这些多肽可以作为单链或相关链出现。

[0065] 如本文所用,术语“宿主细胞”可以是任何类型的细胞,例如原代细胞、培养中的细

胞或来自细胞系的细胞。在一些方面,术语“宿主细胞”是指用核酸分子转染的细胞及这种细胞的后代或潜在后代。这种细胞的后代可能与用核酸分子转染的亲代细胞不相同,例如这归因于可发生在成功传代或核酸分子整合入宿主细胞基因组中的过程中的突变或环境影响。

[0066] 术语“药物配制品”是指这样的制剂,其形式使得活性成分的生物活性是有效的,并且其不含对将施用该配制品的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。配制品可以是无菌的。

[0067] 如本文所用,术语“施用(administer或administering或administration)”等是指可用于使得能够将药物(例如,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的抗体或其抗原结合片段的组合)递送(例如,静脉内施用)至所需的生物作用位点的方法。可以与本文所述的药剂和方法一起使用的施用技术可参见例如Goodman和Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*[治疗学的药理学基础], 现行版本, Pergamon; 以及Remington's, *Pharmaceutical Sciences*[雷明顿药物科学], 现行版本, Mack Publishing Co., Easton, Pa. [宾夕法尼亚州伊斯顿麦克出版公司]。

[0068] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换地使用。受试者可以是动物。在一些方面,受试者是哺乳动物,如非人动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠、小鼠、猴或其他灵长类等)。在一些方面,受试者是人。

[0069] 术语“治疗有效量”是指有效治疗受试者的疾病或障碍的药物(例如抗体或其抗原结合片段的组合)的量。

[0070] 术语如“治疗(treating或treatment或to treat)”或“减轻(alleviating或to alleviate)”是指治愈、减慢已诊断的病理状况或障碍,减轻已诊断的病理状况或障碍的症状,和/或停止已诊断的病理状况或障碍的进展的治疗性措施。因此,有治疗需要的那些患者包括已经诊断患有或怀疑患有该障碍的那些。需要治疗的患者或受试者可包括被诊断患有2019冠状病毒(COVID-19)的那些和已感染了严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的那些。

[0071] 如本文所用,术语“COVID-19”指感染了SARS-CoV-2。患有COVID-19的受试者可以是有症状的或无症状的。

[0072] 如本文所用,已经“接受抗SARS-CoV-2疫苗接种”的受试者是指已经接受至少一个剂量或抗SARS-CoV-2疫苗的受试者。疫苗可以是例如信使RNA(mRNA)疫苗或DNA疫苗。如本文所用,已经“接受至少两剂抗SARS-CoV-2疫苗接种”的受试者是指已经接受至少两个剂量的抗SARS-CoV-2疫苗的受试者。两个剂量可以是相同的疫苗或不同的疫苗。

[0073] 替代性地,药理和/或生理作用可以是预防性的,即,该作用完全或部分地预防疾病或其症状。在此方面,披露的方法包括施用“预防有效量”的药物(例如,抗体或其抗原结合片段的组合)。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效实现所需预防结果(例如,预防COVID-19或SARS-CoV-2感染)的量。

[0074] 如本文所用,术语“组合”和“组合施用”是指将一种抗体或其抗原结合片段与另一种抗体或其抗原结合片段一起施用。可以同时或依序施用组合中的抗体或其抗原结合片段。可以在相同或不同组合中施用组合中的抗体或其抗原结合片段。

[0075] 如本文提供的,提及组合中的“第一”抗体或其抗原结合片段和“第二”抗体或抗原

结合片段并非指施用的顺序。“第一抗体或其抗原结合片段”可以在“第二抗体或其抗原结合片段”之前或之后施用。

[0076] 如在本披露内容和权利要求中所使用,单数形式“一种/个”和“该”包括复数形式,除非在上下文中的其他地方清楚地指出。

[0077] 应当理解,无论在什么情况下在此用语言“包含”描述方面时,还提供了关于“由.....组成”和/或“主要由.....组成”描述的其他类似方面。在本披露中,“包含(comprises或comprising)”、“含有”和“具有”等可以意指“包括(includes或including)”等;“基本上由.....组成(consisting essentially of或consists essentially)”是开放性的,允许超出所叙述的存在,只要所叙述的基本或新颖特征不被超过叙述的存在改变,但是排除现有技术方面。

[0078] 除非明确声明或从上下文显而易见,如本文所用,术语“或”被理解为包括在内。如本文在短语如“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”和“B”。同样,如短语诸如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下每个方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0079] 如本文所用,术语“约”和“大约”在用于修饰数值或数值范围时,指示高于该数值或范围10%和低于该数值或范围10%的偏差仍在所叙述的值或范围的预期含义内。应当理解,无论在什么情况下在本文中用语言“约”或“大约”数值或范围描述方面时,还提供了提及特定数值或范围(没有“约”)的其他类似方面。

[0080] 可以将本文提供的任何组合物或方法与本文提供的任何其他组合物和方法中的一种或多种进行组合。

[0081] 6.2包含抗SARS-CoV-2抗体或其抗原结合片段的组合物

[0082] 本文提供了包含抗SARS-CoV-2抗体或其抗原结合片段的组合物,这些组合物用于在治疗或预防受试者的COVID-19(即,SARS-CoV-2感染)的方法中使用。在一些方面,这些方法包括施用在本文所述的一种或多种药物配制品中的第一和第二抗SARS-CoV-2抗体或其抗原结合片段。

[0083] 如本文提供的,药物配制品可以包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段。在一些方面,药物配制品包含不超过一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段。在一些方面,药物配制品包含两种抗体或其抗原结合片段,其中每种抗体或片段与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合。

[0084] 如本文提供的,包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的至少一种抗体或其抗原结合片段的药物配制品可以进一步包含组氨酸和/或其药学上可接受的盐。在一些方面,药学上可接受的盐是HCl。因此,药物配制品可以包含组氨酸/组氨酸HCl。在一些方面,药物配制品包含约15nM至约25mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约15nM至约25mM的组氨酸/组氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约15nM至约20mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约15nM至约20mM的组氨酸/组氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约20nM至约25mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约20nM至约25mM的组氨酸/组氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约18nM至约22mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约18nM至约22mM的组氨酸/组氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约20mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约20mM的组氨酸/组氨酸HCl)。

[0085] 如本文提供的,包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的至少一种抗体或其抗原结合片段的药物配制品可以进一步包含精氨酸和/或其药学上可接受的盐。在一些方面,药学上可接受的盐是HCl。因此,药物配制品可以包含精氨酸/精氨酸HCl。在一些方面,药物配制品包含约200nM至约250mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约200nM至约250mM的精氨酸/精氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约210nM至约230mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约210nM至约230mM的精氨酸/精氨酸HCl)。在一些方面,药物配制品包含约220mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,约220mM的精氨酸/精氨酸HCl)。

[0086] 如本文提供的,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品可以进一步包含蔗糖。在一些方面,药物配制品包含约200nM至约250mM的蔗糖。在一些方面,药物配制品包含约230nM至约250mM的蔗糖。在一些方面,药物配制品包含约240mM的蔗糖。

[0087] 如本文提供的,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品可以进一步包含聚山梨酯。在一些方面,药物配制品包含聚山梨酯80。在一些方面,药物配制品包含约0.03%至约0.05% (w/v) 的聚山梨酯(例如,约0.03%至约0.05% (w/v) 的聚山梨酯80)。在一些方面,药物配制品包含约0.04% (w/v) 的聚山梨酯(例如,约0.04% (w/v) 的聚山梨酯80)。

[0088] 本文提供的药物组合物的pH可以为约5.5至约6.5。在一些方面,本文提供的药物组合物的pH为约5.8至约6.2。在一些方面,本文提供的药物组合物的pH为约5.5至约6.0。在一些方面,本文提供的药物组合物的pH为约5.8至约6.0。在一些方面,本文提供的药物组合物的pH为约6.0至约6.5。在一些方面,本文提供的药物组合物的pH为约6.0至约6.2。

[0089] 在本文提供的一些方面,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品进一步包含组氨酸和/或其药学上可接受的盐、精氨酸和/或其药学上可接受的盐、和聚山梨酯。在一些方面,这种药物配制品的pH为约5.5至约6.5。在一些方面,pH是约6.0。

[0090] 在本文提供的一些方面,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品进一步包含约15mM至约25mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,组氨酸/组氨酸HCl)、约220mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,精氨酸/精氨酸HCl)、以及约0.03%至约0.05% (w/v) 聚山梨酯(例如,聚山梨酯80)。在一些方面,这种药物配制品的pH为约5.5至约6.5。在一些方面,pH是约6.0。

[0091] 在本文提供的一些方面,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品进一步包含约20mM的组氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,组氨酸/组氨酸HCl)、约220mM的精氨酸和/或其药学上可接受的盐(例如,精氨酸/精氨酸HCl)、以及约0.04% (w/v) 的聚山梨酯(例如,聚山梨酯80)。在一些方面,这种药物配制品的pH为约5.5至约6.5。在一些方面,pH是约6.0。

[0092] 在本文提供的一些方面,包含至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的药物配制品进一步包含组氨酸和/或其药学上可接受的盐、蔗糖、和聚山梨酯。在一些方面,这种药物配制品的pH为约5.5至约6.5。在一些方面,pH是约6.0。

[0093] 在本文提供的一些方面,药物配制品包含约135mg/mL至约165mg/mL的至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段。在本文提供的一些方面,药物配制

品包含约135mg/mL至约165mg/mL的两种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的混合物。该混合物可包含约1:1比率的第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段。

[0094] 在本文提供的一些方面,药物配制品包含约150mg/mL的至少一种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段。在本文提供的一些方面,药物配制品包含约150mg/mL的两种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的混合物。该混合物可包含约1:1比率的第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段。

[0095] 在本文提供的一些方面,药物配制品约为1.5mL。在本文提供的一些方面,药物配制品约为2mL。

[0096] 在本文提供的一些方面,药物配制品包含约150mg的与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的混合物。在本文提供的一些方面,药物配制品包含约300mg的两种与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段的混合物。

[0097] 在本文提供的一些方面,药物配制品被配制用于肌肉注射。肌肉注射可注射入大腿外侧、臀背、或臀腹。

[0098] 本文还提供了包含本文提供的药物配制品的小瓶和注射器。

[0099] 6.3抗体及其抗原结合片段

[0100] 在一些方面,本文提供了包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体(例如,单克隆抗体,如人抗体)或其抗原结合片段的药物配制品。SEQ ID NO:22中提供了SARS-CoV-2的刺突蛋白的氨基酸序列:

```

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYDPDKV
FRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFND
GVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA TNVVIK VCEFQF
CNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDL
EGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEP
LVDLPIGINITRFQ TLLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ
PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSN
FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
[0101] DYSVLYNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV R
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG GNYNYL
YRLFRKSNLKP FERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP
TNGVGYQP YRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNF
NGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPC
SFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRV
YSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSP
RRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPV
SMTKTSVDCTMYICGDS TECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ

```

DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL
 FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE
 MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQ
 NVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASALGKLQDVVNQNAQA
 LNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQ
 TYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHL
 [0102] MSFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV
 FVSNGTHWVFTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
 LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLN
 EVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIM
 LCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT (SEQ
 ID NO:22)

[0103] SEQ ID NO:22的氨基酸1-12是刺突蛋白的信号肽。因此,成熟版的SARS-CoV-2的刺突蛋白含有SEQ ID NO:22的氨基酸13-1273。SEQ ID NO:22的氨基酸13-1213对应于胞外结构域;氨基酸1214-1234对应于跨膜结构域;并且氨基酸1235-1273对应于胞质结构域。

[0104] 在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段(即,第一抗体或其抗原结合片段和/或第二抗体或其抗原结合片段)与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合并且与SARS-CoV-2的刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)特异性结合。

[0105] 在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段和本文所述的第二抗体或其抗原结合片段各自与SARS-CoV-2的刺突蛋白的RBD上不同的、非重叠的表位结合。

[0106] 在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段是抗体克隆2196。在一些方面,第二抗体或其抗原结合片段是抗体克隆2130。

[0107] 在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段与SARS-CoV交叉反应。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段不与SARS-CoV交叉反应。

[0108] 在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合,并且包含表1中列出的抗体的六个CDR(即,抗体的三个VH CDR和同一抗体的三个VL CDR)。

[0109] 表1. 抗体序列

[0110]

克隆	SEQ ID NO	序列 (说明)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
2196	7	QMLVQSGPEVKKPGT ^{SVK} VSCKASGFTFMSSAVQWV RQARGQRL ^{EWIGW} WIGSGNTNYAQKFQERVTTTRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGFDI ^{WG} QGTMTVTVSS (重链可变区)	GFTFMSSA (SEQ ID NO: 1)	IVIGSGNT (SEQ ID NO: 2)	AAPYCSSISC NDGFDI (SEQ ID NO: 3)
2196	8	EIVLTQSPGTL ^{SLSPGERATL} SCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAP ^{RLLIYG} ASSRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQHYGSSRGWTFGQGTKVEIK (轻链可变区)	QSVSSSY (SEQ ID NO: 4)	GAS (SEQ ID NO: 5)	QHYGSSRG WT (SEQ ID NO: 6)
2196	17	QMLVQSGPEVKKPGT ^{SVK} VSCKASGFTFMSSAVQWV RQARGQRL ^{EWIGW} WIGSGNTNYAQKFQERVTTTRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGFDI ^{WG} QGTMTVTVSSASTKGPSVFP ^{LAPSSK} STSGGTAALGCLVK DYFPEP ^{TV} SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVN ^{HKPSNTK} VDRKVEPKSCDKTHT CPPCPA ^{PEFEGG} PSVFLFPPKPKDTL ^{YI} TREPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEV ^{HNAKTK} PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQD ^{WLN} KGKEYCK ^{VS} NKALPASP ^{IEK} TISKAK GQPREPQVY ^T LPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYK ^T TPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRW			

[0111]

2196	18	QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(全长重链*; YTE 加下划线; TM 加粗且加下划线)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQHYGSSRGWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (全长轻链)	GFTFRDVW (SEQ ID NO:9)	IKSKIDGGTT (SEQ ID NO:10)	TTAGSYYID TVGPGLEPG KFDY (SEQ ID NO:11)
2130	15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRDVMMSWV RQAPGKGLEWVGRIKSKIDGGTTDYAAPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTAGSYYDYDTVGP LPEGKFDYWGQGLVTVSS (重链可变区)		QSVLYSSN NKNY (SEQ ID NO:12)	WAS (SEQ ID NO:13)	QQYYSTLT (SEQ ID NO:14)
2130	16	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLLMYYWASTRESGVPDFRFSGSGAEF TLTISSLQAEDVAIYYCCQYYSTLTFGGGTKVEIK (轻链 可变区)				
2130	19	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRDVMMSWV RQAPGKGLEWVGRIKSKIDGGTTDYAAPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTAGSYYDYDTVGP LPEGKFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ				

[0112]

	SSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRV VEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPKPKDITLYII REPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (全长重链*; YTE 加下划线; TM 加粗且加下划线)		
2130	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLLMYWASTRESGVPDFRFGSGSGAEF TLTISSLQAEDVAIYYCQQYYSTLTFGGGTKEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNTFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLSTLSKADYEKH KVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (全长轻链)		

*表 1 中提供的全长重链序列含有可进行翻译后剪切的末端赖氨酸，从而重链的主要形式可以是 SEQ ID NO:19 的氨基酸 1-460 和 SEQ ID NO:17 的氨基酸 1-460。

[0113] 在一些方面，用于在本文所述的药物配制品中使用的第一抗体或其抗原结合片段和本文所述的第二抗体或其抗原结合片段各自与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合并且包含表1

中列出的抗体的两个VH和两个VL。

[0114] 在一些方面,用于在本文所述的药物配制品使用中的抗体或其抗原结合片段可以通过其3个VL CDR和/或其3个VH CDR进行描述。

[0115] 在一些方面,可以根据乔西亚编号方案确定抗体或其抗原结合片段的CDR,乔西亚编号方案是指免疫球蛋白结构环的位置(参见例如Chothia C和Lesk AM,(1987),J Mol Biol[分子生物学杂志]196:901-917;Al-Lazikani B等人,(1997)J Mol Biol[分子生物学杂志]273:927-948;Chothia C等人,(1992)J Mol Biol[分子生物学杂志]227:799-817;Tramontano A等人,(1990)J Mol Biol[分子生物学杂志]215(1):175-82;以及美国专利号7,709,226)。典型地,当使用卡巴特编号惯例时,乔西亚CDR-H1环存在于重链氨基酸26至32、33或34处,乔西亚CDR-H2环存在于重链氨基酸52至56处,并且乔西亚CDR-H3环存在于重链氨基酸95至102处,而乔西亚CDR-L1环存在于轻链氨基酸24至34处,乔西亚CDR-L2环存在于轻链氨基酸50至56处,并且乔西亚CDR-L3环存在于轻链氨基酸89至97处。乔西亚CDR-H1环的末端在利用卡巴特编号惯例编号时在H32与H34之间变化,这取决于环的长度(这是因为卡巴特编号方案将插入放在H35A和H35B处;如果35A和35B都不存在,那么环端点在32;如果只存在35A,那么环端点在33;如果35A和35B都存在,那么环端点在34)。

[0116] 在一些方面,本文提供了包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合并且包含表1列出的抗体的乔西亚VH和VL CDR的抗体或其抗原结合片段的药物配制品。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的抗体或其抗原结合片段包含一个或多个CDR,其中乔西亚和卡巴特CDR具有相同的氨基酸序列。在一些方面,本文提供了与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合并且包含卡巴特CDR和乔西亚CDR的组合物及其抗原结合片段。

[0117] 在一些方面,可以根据如Lefranc M-P,(1999)The Immunologist[免疫学家]7:132-136和Lefranc M-P等人,(1999)Nucleic Acids Res[核酸研究]27:209-212中所述的IMGT编号系统来确定抗体或其抗原结合片段的CDR。根据IMGT编号方案,VH-CDR1处于位置26至35,VH-CDR2处于位置51至57,VH-CDR3处于位置93至102,VL-CDR1处于位置27至32,VL-CDR2处于位置50至52,并且VL-CDR3处于位置89至97。在一些方面,本文提供了与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合并且包含表1中列出抗体的IMGT VH和VL CDR的抗体及其抗原结合片段,例如,如Lefranc M-P(1999)同上和Lefranc M-P等人,(1999)同上所述。

[0118] 在一些方面,可以根据MacCallum RM等人,(1996)J Mol Biol[分子生物学杂志]262:732-745确定抗体或其抗原结合片段的CDR。另请参见例如Martin A.“Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[抗体可变结构域的蛋白质序列和结构分析],”在Antibody Engineering[抗体工程]中,Kontermann和Dübel编辑,第31章,第422-439页,柏林斯普林格出版社(Springer-Verlag,Berlin)(2001)。在一些方面,本文提供了与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合并且包含如通过MacCallum RM等人的方法确定的表1中列出抗体的VH和VL CDR的抗体或其抗原结合片段。

[0119] 在一些方面,可以根据AbM编号方案确定抗体或其抗原结合片段的CDR,AbM编号方案是指代表卡巴特CDR和乔西亚结构环之间折叠的AbM高变区,并且被牛津分子的AbM抗体建模软件(牛津分子集团有限公司(Oxford Molecular Group,Inc.))使用。在一些方面,本文提供了与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合并且包含如通过AbM编号方案确定的表1中列出抗体的VH和VL CDR的抗体或其抗原结合片段。

[0120] 在一些方面,本文提供了包含重链和轻链的抗体。人恒定区序列的非限制性实例已在本领域中描述,例如参见美国专利号5,693,780和Kabat EA等人,(1991)同上。

[0121] 关于重链,在一些方面,本文所述的抗体的重链可以是alpha (α)、delta (δ)、epsilon (ϵ)、gamma (γ)或mu (μ)重链。在一些方面,所述抗体的重链可包含人alpha (α)、delta (δ)、epsilon (ϵ)、gamma (γ)或mu (μ)重链。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的本文所述的抗体包含重链,其中VH结构域的氨基酸序列包含表1中所列的氨基酸序列并且其中重链的恒定区包含人gamma (γ)重链恒定区(例如人IgG1重链恒定区)的氨基酸序列。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的本文所述的抗体包含重链,其中VH结构域的氨基酸序列包含表1中所列的序列,并且其中重链的恒定区包含本文所述的或本领域已知的人重链的氨基酸。

[0122] 在一些方面,本文所述的抗体或其抗原结合片段的轻链是人 κ 轻链或人 λ 轻链。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的本文所述的抗体包含轻链,其中VL结构域的氨基酸序列包含表1中所列的序列,并且其中轻链的恒定区包含人 κ 或 λ 轻链恒定区的氨基酸序列。

[0123] 在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链,其中VL结构域的氨基酸序列包含表1中列出的序列,并且其中轻链的恒定区包含人 κ 轻链恒定区的氨基酸序列。

[0124] 在一些方面,本文所述的抗体的轻链是 λ 轻链。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的本文所述的抗体包含轻链,其中VL结构域的氨基酸序列包含表1中所列的序列,并且其中轻链的恒定区包含人 λ 轻链恒定区的氨基酸序列。

[0125] 在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段包含含有本文所述的任何氨基酸序列的VH结构域和VL结构域,并且其中恒定区包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子或人IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子的恒定区的氨基酸序列。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白免疫特异性结合的用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体包含含有本文所述的任何氨基酸序列的VH结构域和VL结构域,并且其中恒定区包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、乏疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或任何亚类(例如IgG2a和IgG2b)的恒定区的氨基酸序列。在一些方面,恒定区包含人IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或任何亚类(例如IgG2a和IgG2b)的恒定区的氨基酸序列。

[0126] Fc区工程化在本领域中用于例如延长治疗性抗体及其抗原结合片段的半衰期并避免体内降解。在一些方面,可以修饰IgG抗体或抗原结合片段的Fc区,以便增加IgG分子对新生儿Fc受体(FcRn)的亲和力,从而介导IgG分解代谢并避免IgG分子降解。合适的Fc区氨基酸取代或修饰是本领域已知的并且包括例如三元取代M252Y/S254T/T256E(称为“YTE”)(参见例如,美国专利7,658,921;美国专利申请公开2014/0302058;和Yu等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* [抗微生物药剂与化学疗法], 61 (1):e01020-16(2017))。在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或抗原结合片段(例如,单克隆抗体或片段)包含含有YTE突变的Fc区。

[0127] 重链恒定区中的三元突变(TM)L234F/L235E/P331S(根据欧盟编号惯例;Sazinsky

等人Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊],105:20167-20172(2008))可以显著降低IgG效应子功能。在一些方面,包含三元突变的IgG1序列包含SEQ ID NO:21。

[0128] EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASEIEKTISKAKGQPREPQ
 [0129] VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:21)

[0130] 在一些方面,根据卡巴特编号系统(例如,卡巴特中的EU索引)进行编号,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段的Fc区中(例如,引入CH2结构域(人IgG1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG1的残基341-447)和/或铰链区中),以改变抗体或其抗原结合片段的一种或多种功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。

[0131] 在一些方面,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区,使得铰链区中半胱氨酸残基的数目改变(例如增加或减少),如例如美国专利号5,677,425中所述。可以改变CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数量,以例如促进轻链和重链的组装,或改变(例如增加或减少)抗体或其抗原结合片段的稳定性。

[0132] 在一些方面,根据卡巴特编号系统(例如,卡巴特中的EU索引)进行编号,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段的Fc区(例如,CH2结构域(人IgG1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG1的残基341-447)和/或铰链区),以增加或降低抗体或其抗原结合片段对效应细胞表面上的Fc受体(例如,活化Fc受体)的亲合力。Fc区中降低或增加对Fc受体的亲和力的突变以及将此突变引入Fc受体或其片段中的技术是本领域技术人员已知的。在例如Smith P等人,(2012)PNAS[美国国家科学院院刊]109:6181-6186,美国专利号6,737,056以及国际公开号WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631(将其通过引用并入本文)中描述了可以在Fc受体中进行突变以改变抗体或其抗原结合片段对Fc受体的亲和力的实例。

[0133] 在一些方面,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)中以改变(例如,减少或增加)体内抗体或其抗原结合片段的半衰期。参见例如,国际公开号WO 02/060919;WO 98/23289;和WO 97/34631;以及美国专利号5,869,046、6,121,022、6,277,375和6,165,745的突变实例,这些突变将改变(例如,减少或增加)体内抗体或其抗原结合片段的半衰期。在一些方面,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)中以减少体内抗体或其抗原结合片段的半衰期。在一些方面,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)中以增加体内抗体或其抗原结合片段的半衰期。在一些方面,抗体或其抗原结合片段可以在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的残基231-340)和/或第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的残基341-447)中具有一个或多个氨基酸突变(例如,取代),根据卡巴特中的EU索引编号(Kabat EA等人,(1991)同上)。在一些方面,根

据如同卡巴特中的EU索引编号,IgG1的恒定区包含在位置252处的蛋氨酸(M)至酪氨酸(Y)取代,在位置254处的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)取代,以及在位置256处的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)取代。参见美国专利号7,658,921,其通过引用并入本文。已经证实这种类型的突变体IgG(称为“YTE突变体”)与相同抗体的野生型形式相比会展示出增加四倍的半衰期(参见Da11'Acqua WF等人,(2006)J Biol Chem[生物化学杂志]281:23514-24)。在一些方面,抗体或其抗原结合片段包含的IgG恒定结构域包含在根据如同卡巴特中的EU索引进行编号的位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸取代。

[0134] 在一些方面,将一个、两个或更多个氨基酸取代引入IgG恒定结构域Fc区中,以改变抗体或其抗原结合片段的一个或多个效应子功能。例如,选自根据如同卡巴特中的EU索引进行编号的氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320和322的一个或多个氨基酸可以被不同的氨基酸残基替代,使得该抗体或其抗原结合片段对效应配体的亲和力改变,但保留了亲本抗体的抗原结合能力。对其的亲和力改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。这种方法在美国专利号5,624,821和5,648,260中有更详细的描述。在一些方面,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他手段)可减少循环的抗体或其抗原结合片段的Fc受体结合,从而增加肿瘤定位。对于使恒定结构域缺失或失活从而增加肿瘤定位的突变的描述,参见例如美国专利号5,585,097和8,591,886。在一些方面,可以将一个或多个氨基酸取代引入Fc区以去除Fc区上的潜在糖基化位点,从而可以减少Fc受体结合(参见例如Shields RL等人,(2001)J Biol Chem[生物化学杂志]276:6591-604)。

[0135] 在一些方面,选自恒定区中的氨基酸残基322、329和331中的一个或多个氨基酸(根据如同卡巴特中的EU索引进行编号)可以被不同的氨基酸残基替代,使得该抗体或其抗原结合片段具有改变的C1q结合和/或降低的或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。这种方法在美国专利号6,194,551(Idusogie等人)中有更详细的描述。在一些方面,改变CH2结构域的N-末端区域中的氨基酸位置231至238内的一个或多个氨基酸残基,从而改变抗体固定补体的能力。这种方法在国际公开号W0 94/29351中有进一步描述。在一些方面,通过在以下位置使一个或多个氨基酸突变(例如,引入氨基酸取代)来修饰Fc区以增加抗体或其抗原结合片段介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或增加抗体或其抗原结合片段对Fc γ 受体的亲和力:238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439,根据如同卡巴特中的EU索引进行编号。这种方法在国际公开号W0 00/42072中有进一步描述。

[0136] 在一些方面,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含在根据如同卡巴特中的EU索引进行编号的位置267、328或其组合处具有突变(例如,取代)的IgG1的恒定结构域。在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段包含具有选自由S267E、L328F及其组合组成的组的突变(例如,取代)的IgG1的恒定结构域。在一些方面,用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段包含具有S267E/L328F突变(例如,取代)的IgG1的恒定结构域。在一些方面,包含具有S267E/L328F突变(例如,取代)的IgG1的恒定结构域的用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段对Fc

γ RIIA、Fc γ RIIB或Fc γ RIIA和Fc γ RIIB具有增加的结合亲和力。

[0137] 工程化的糖型可用于多种目的,包括但不限于增强或降低效应子功能。在用于在本文所述的药物配制品中使用的抗体或其抗原结合片段中产生工程化糖型的方法包括但不限于以下披露的那些:例如Umaña P等人,(1999) Nat Biotechnol [自然生物技术] 17: 176-180; Davies J等人,(2001) Biotechnol Bioeng [生物技术与生物工程] 74:288-294; Shields RL等人,(2002) J Biol Chem [生物化学杂志] 277:26733-26740; Shinkawa T等人,(2003) J Biol Chem [生物化学杂志] 278:3466-3473; Niwa R等人,(2004) Clin Cancer Res [临床癌症研究] 1:6248-6255; Presta LG等人,(2002) Biochem Soc Trans [生化学会会刊] 30:487-490; Kanda Y等人,(2007) Glycobiology [糖生物学] 17:104-118; 美国专利号6,602,684; 6,946,292; 和7,214,775; 美国专利公开号US 2007/0248600; 2007/0178551; 2008/0060092; 和2006/0253928; 国际公开号WO 00/61739; WO 01/292246; WO 02/311140; 和WO 02/30954; Potillegent™ 技术(新泽西州普林斯顿市宝万有限公司(Biowa, Inc.Princeton,N.J.)); 以及GlycoMAb® 糖基化工程技术(瑞士苏黎世格黎卡特生物技术股份公司(Glycart biotechnology AG,Zurich,Switzerland))。另请参见例如Ferrara C等人,(2006) Biotechnol Bioeng [生物技术与生物工程] 93:851-861; 国际公开号WO 07/039818; WO 12/130831; WO 99/054342; WO 03/011878; 和WO 04/065540。

[0138] 在一些方面,可以将本文所述的任何恒定区突变或修饰引入用于在本文所述的药物配制品中使用的具有两个重链恒定区的抗体或其抗原结合片段的一个或两个重链恒定区。

[0139] 在一些方面,第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段各自抑制SARS-CoV-2与血管紧张素转换酶2(ACE2)的结合。

[0140] 在一些方面,第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段各自中和SARS-CoV-2。

[0141] 在一些方面,本文披露的第一和第二抗原结合片段包含Fab、Fab'、F(ab')₂、单链Fv(scFv)、二硫键连接的Fv、V-NAR结构域、IgNar、IgG Δ CH2、微型抗体、F(ab')₃、四抗体、三抗体、双抗体、单结构域抗体、(scFv)₂或scFv-Fc。

[0142] 在一些方面,与SARS-CoV-2的刺突蛋白特异性结合的如本文所述的抗原结合片段选自自由Fab、Fab'、F(ab')₂和scFv组成的组,其中Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv包含与SARS-CoV-2的刺突蛋白或与SARS-CoV-2特异性结合的抗体或其抗原结合片段的重链可变区序列和轻链可变区序列。可以通过本领域技术人员已知的任何技术生产Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv。在一些方面,Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv进一步包含延长体内抗体半衰期的部分。该部分也称为“半衰期延长部分”。可以使用本领域技术人员已知的用于延长体内Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv的半衰期任何部分。例如,半衰期延长部分可包括Fc区、聚合物、白蛋白或白蛋白结合蛋白或化合物。聚合物可包括天然或合成的、任选经取代的直链或支链的聚亚烷基、聚亚烯基、聚氧化烯、多糖、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、甲氧基聚乙二醇、乳糖、直链淀粉、葡聚糖、糖原或其衍生物。取代基可包括一个或多个羟基、甲基或甲氧基基团。在一些方面,可以通过添加一个或多个用于附接半衰期延长部分的C-末端氨基酸来修饰Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv。在一些方面,半衰期延长部分是聚乙二醇或人血清白蛋白。在一些方面,Fab、Fab'、F(ab')₂或scFv融合至Fc区域。

[0143] 可以将与SARS-CoV-2的刺突蛋白结合的抗体或其抗原结合片段与可检测标记或物质融合或缀合(例如,共价或非共价连接)。可检测标记或物质的实例包括酶标记物,如葡萄糖氧化酶;放射性同位素,如碘(^{125}I 、 ^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氘(^3H)、铟(^{121}In)和锝(^{99}Tc);发光标记,如鲁米诺;以及荧光标记,例如荧光素和若丹明,以及生物素。此类标记的抗体或其抗原结合片段可用于检测SARS-CoV-2的刺突蛋白或SARS-CoV-2。

[0144] 以说明的方式而不是以限制的方式提供以下实例。

[0145] 7. 实例

[0146] 整个实例部分(和相应的图)中使用的2196抗体包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链。整个实例部分(和相应的图)中使用的2130抗体包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸1-460的重链和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0147] 实例1:抗SARS-CoV-2抗体的配制品

[0148] 选择2196+2130抗体用于在组合疗法(在本文中称为“2196+2130”)中使用。与SARS-CoV-2刺突蛋白的受体结合结构域上不同的、非重叠的位点结合的2196和2130抗体。与这些位点中的任一个结合都会阻断病毒与其人细胞受体ACE2结合的能力。通过阻断病毒进入人细胞,2196+2130可以预防或治疗由SARS-CoV-2感染(COVID-19)引起的疾病。

[0149] 开发了用于在两个单独的药物配制品中施用2196和2130抗体和以单一配制品一起施用2196和2130抗体的配制品。

[0150] 测试配制品的粘度示于图1中。这些数据显示共配制品降低了2130的粘度。图2中的数据证明精氨酸进一步降低粘度,并且精氨酸浓度高于180mM对2196+2130共配制品粘度影响最小。此外,未观察到pH对共配制品粘度的影响。此外,近UV圆二色性(CD)(图3)分析表明共配制品没有导致局部结构变化,并且DSC数据(图4)表明共配制品没有导致构象稳定性发生变化。YTE和TM突变驱动低CH2结构域溶解温度。精氨酸(与蔗糖相比)和更低的pH驱动溶解温度另外的位移。如通过DLS($kD > / \text{约} 20 + \text{mL} / \text{gm}$)测量的,每种抗体都表现出良好的自缔合特征。

[0151] 基于这些测定,制备以下配制品,以用于以单一配制品(治疗A)一起施用或以两个单独的配制品(治疗B)施用抗体:

治疗组	治疗 A	治疗 B
配制品	相同小瓶中的 2196 和 2130 的 2196+2130 共配制品 20 mM 组氨酸/组氨酸 HCl, 220 mM 精氨酸 HCl, 0.04% (w/v) 聚山梨酯 80, pH 6.0	单独小瓶中的 2196 和 2130 20 mM 组氨酸/组氨酸-HCl, 240 mM 蔗糖, 0.04% (w/v) 聚山 梨酯 80, pH 6.0
[0152] 强度/ 浓度	75 mg/mL 2196 + 75 mg/mL 2130; 即, 单一小瓶中 150 mg/mL 的 总蛋白	单独小瓶中的 100 mg/mL 2196 和 100 mg/mL 2130
剂量 (300 mg/)	300 mg 2196+2130 注射物 (1 × 2 mL IM 注射)	150 mg 2196 和 150 mg 2130, 两次 IM 注射 (每次 1 × 1.5 mL IM 注射, 共 两次注射)

[0153] 实例2:包含抗SARS-CoV-2抗体的药物配制品的施用

[0154] 在健康成人参与者中进行了一项研究以比较相对于从两个单个单克隆抗体的单独小瓶施用2196和2130的, 2196+2130共配制品肌肉注射后血清中的 (i) 药代动力学暴露和 (ii) 抗严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 中和抗体水平。

[0155] 向健康志愿者(男性或女性, 年龄 ≥ 18 岁, 体重 ≥ 50 至 ≤ 110 kg, 并且体重指数为 ≥ 18 至 ≤ 30 kg/m²) 施用共配制品和单独小瓶。询问参与者抗COVID-19疫苗接种状况。参与者没有针对SARS-CoV-2感染接种疫苗或在施用前至少60个日历日完全接种接受的最后一剂疫苗。参与者满足以下标准:

[0156] • 男性和女性参与者, 年龄为18岁或以上, 完全接种针对SARS-CoV-2的疫苗或没有接种针对其的疫苗, 具有适合插管或反复静脉穿刺的静脉。接种疫苗的参与者在IMP施用(第1天)前的至少60个日历日接受他们的最后一剂疫苗;

[0157] • 参与者的SARS-CoV-2 RT-PCR测试结果为阴性并且没有接种疫苗的参与者在随机化前的2周内的血清学测试结果为阴性。参与者没有针对SARS-CoV-2感染接种疫苗或在IMP剂量施用(第1天)前的至少60个日历日完全接种接受的最后一剂疫苗; 以及

[0158] • 筛选时体重 ≥ 50 kg至 ≤ 110 kg并且在筛选访视时BMI ≥ 18.0 至 ≤ 30 kg/m²

[0159] 患者在大腿外侧(股外侧肌(vastus lateralis))、臀背、或臀腹的注射部位接受注射。接受治疗A的参与者经由单次IM注射从单个药物产品小瓶中施用一个剂量。接受治疗B的参与者经由两次单独的IM注射(每次从含有2196或2130的单独药物产品小瓶中) 施用一个剂量。首先施用2196, 随后施用2130。

[0160] 评估2196和2130抗体的发生率和滴度, 以表明施用两种抗体的共配制品或在单独的药物配制品中施用两种抗体可有效预防和治疗COVID-19。

[0161] ***

[0162] 本发明不受本文所述的特定实施例的范围的限制。实际上,除了本文描述的那些之外,根据前面的描述和附图,本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

[0163] 本文引用的所有参考文献(例如,出版物或专利或专利申请)通过引用以其全文并入本文并用于所有目的,其程度如同特别和单独指示各个参考文献(例如,出版物或专利或专利申请)通过引用以其全文并入以用于所有目的一样。

[0164] 其他的实施例在以下的权利要求书之内。

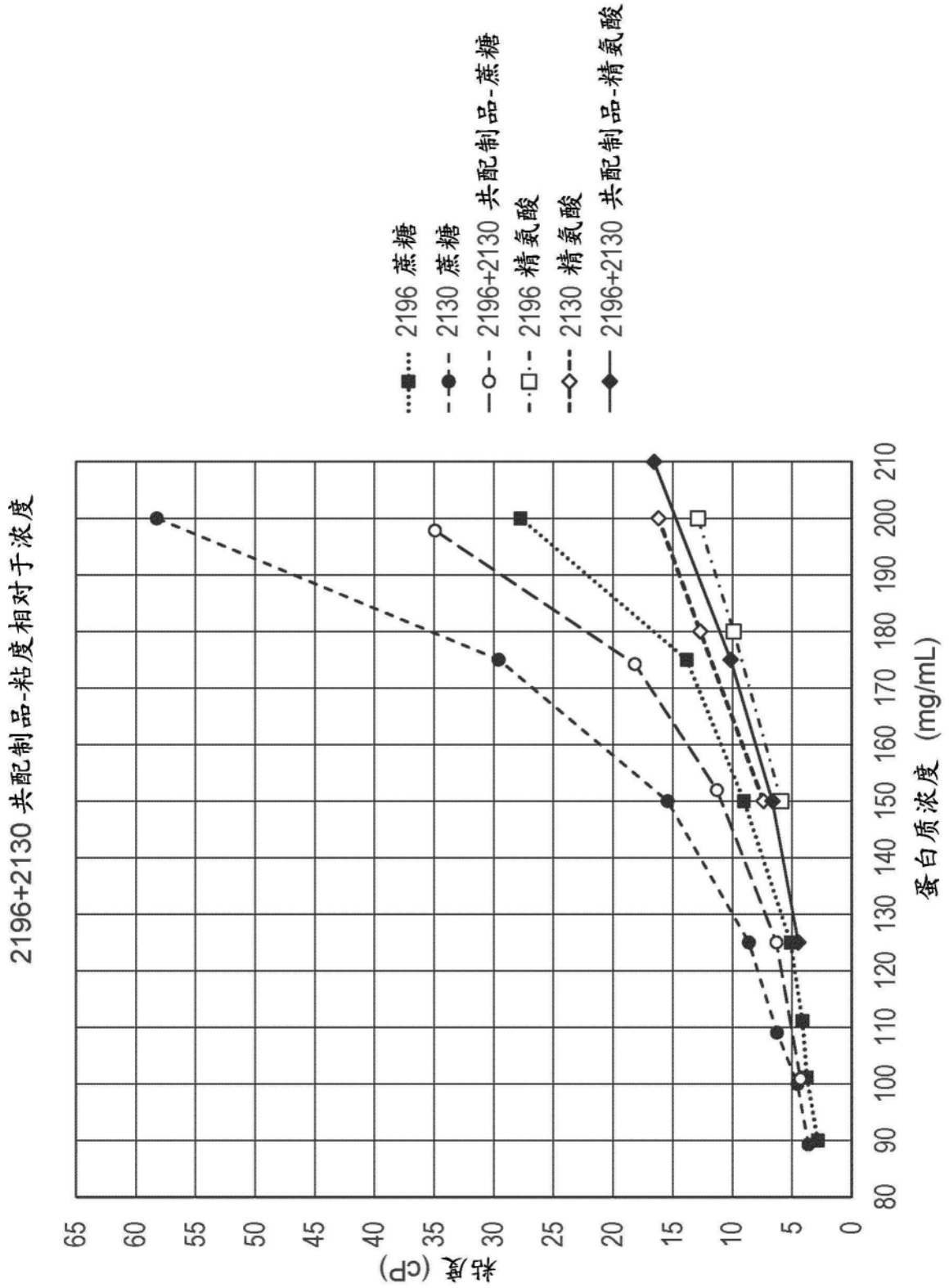


图1

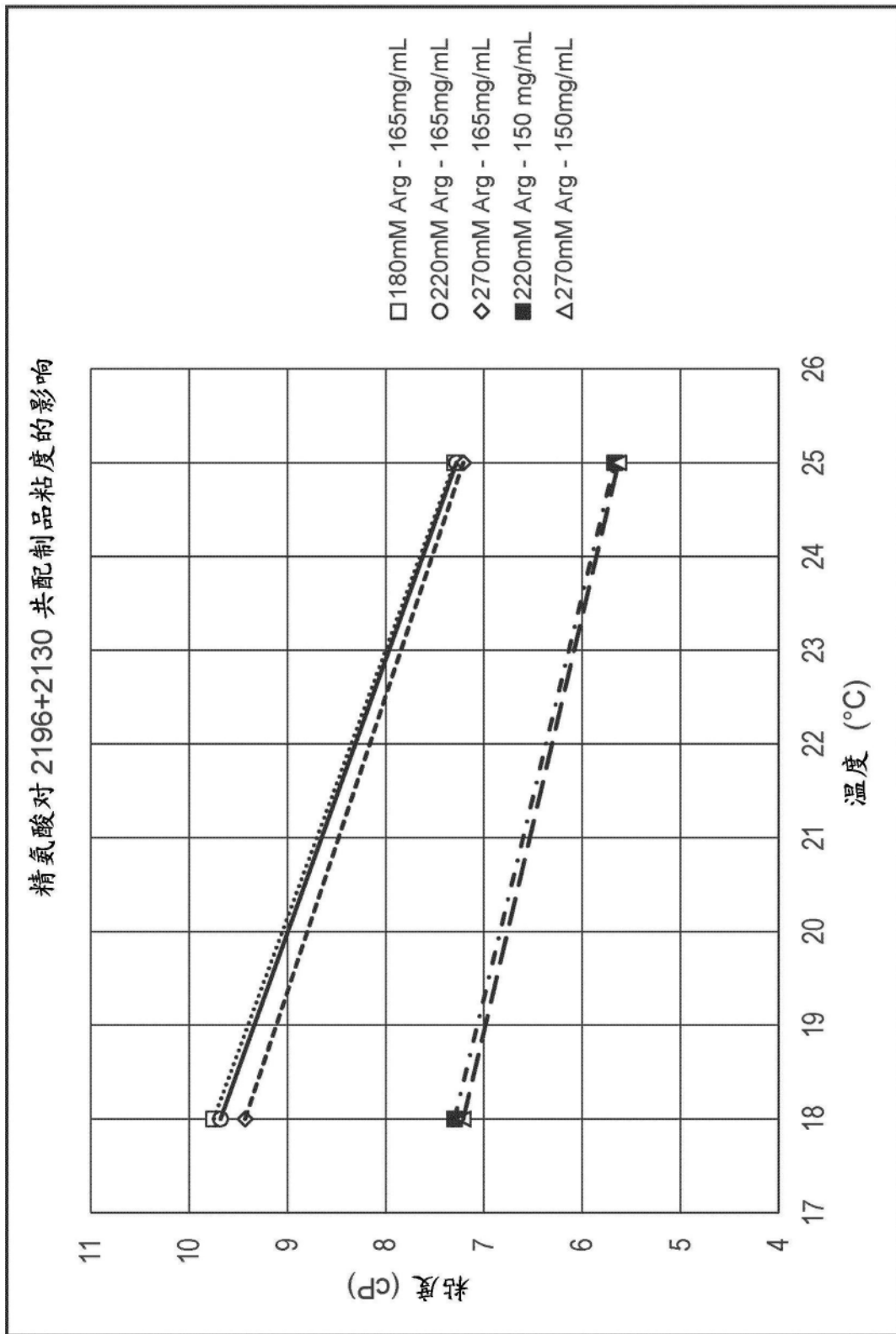


图2

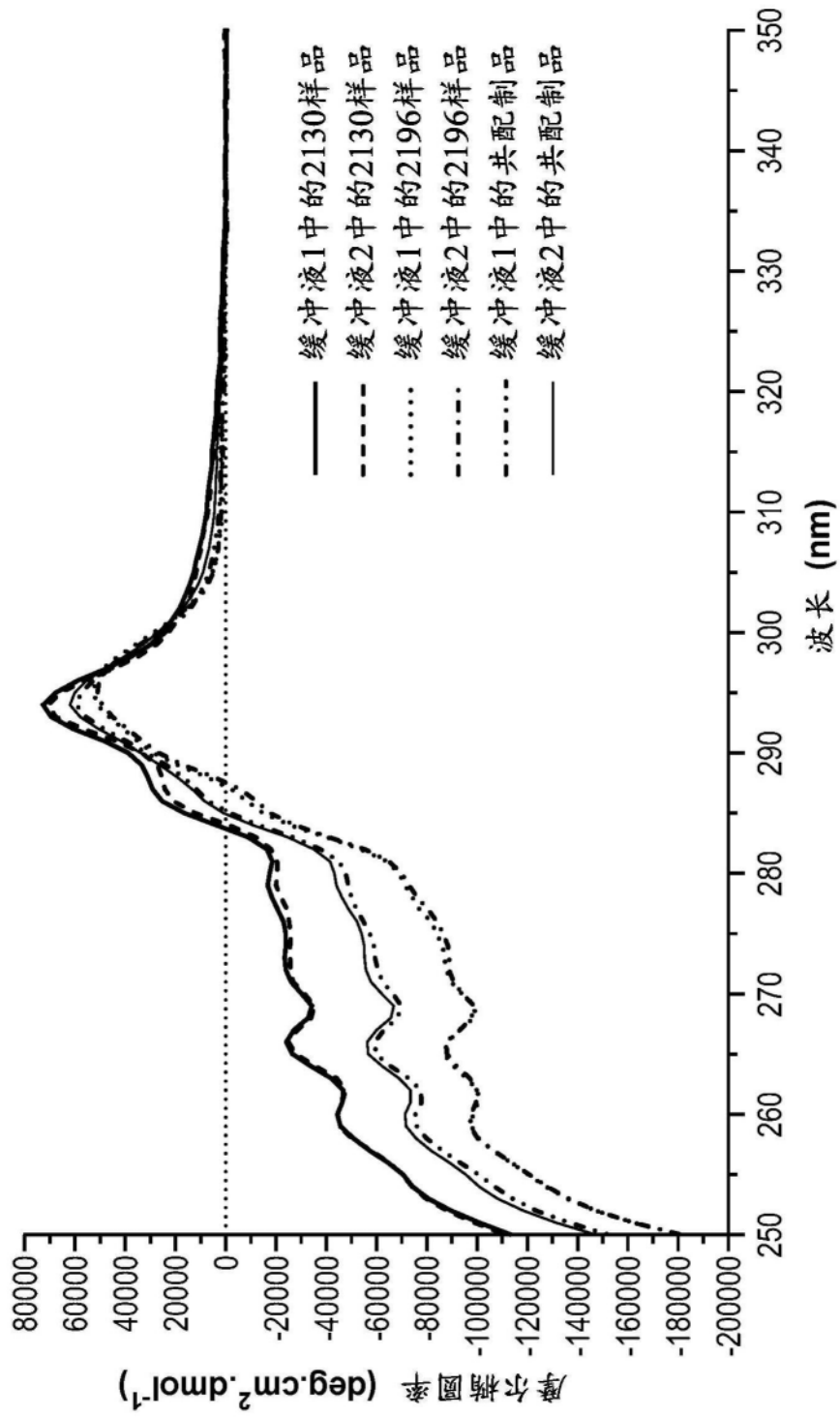


图3

配制品	2130 - Tm Onset (°C)	2196 - Tm Onset (°C)
精氨酸 pH 5.5	45.7	45.2
精氨酸 pH 6	49.2	48.6
精氨酸 pH 6.5	50.5	50.4
精氨酸 pH 7	51.1	50.9
蔗糖 pH 5.5		
蔗糖 pH 6	52.4	52.4
蔗糖 pH 6.5		
蔗糖 pH 7		

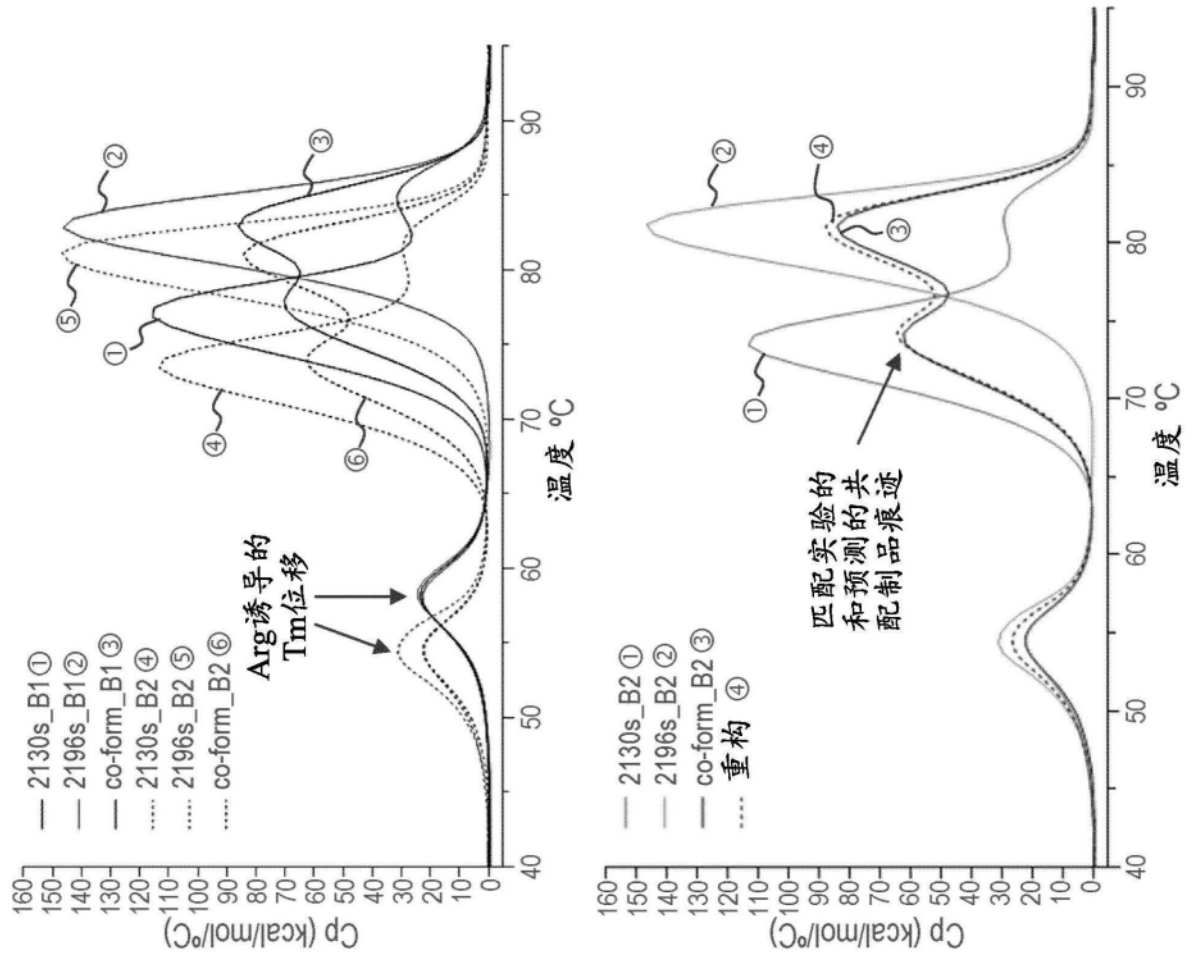


图4