(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119700966 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202411908169.7

(22)申请日 2020.03.20

(30)优先权数据
62/821,661 2019.03.21 US

(62)分案原申请数据
202080021576.X 2020.03.20

(71)申请人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 Q·胡 D·刘

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 王建秀 刘小立

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/18(2017.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)

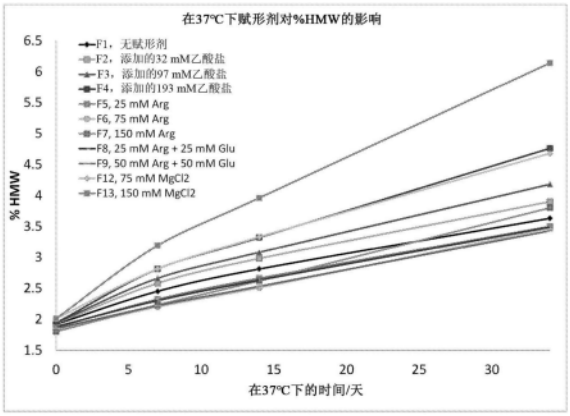
权利要求书1页 说明书75页
序列表（电子公布） 附图5页

(54)发明名称

含有抗IL-33抗体的稳定调配物

(57)摘要

本申请涉及含有抗IL-33抗体的稳定调配物。本申请提供药物调配物，其包含与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的抗体。除了抗IL-33抗体之外，所述调配物还可包含缓冲液、至少一种氨基酸、至少一种糖或至少一种非离子表面活性剂。本发明的药物调配物在储存几个月后和在经受热和其他物理应力后表现出相当大程度的抗体稳定性。



CN 119700966 A

1.一种稳定液体药物调配物,其包含:(i)与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体;(ii)缓冲液;(iii)氨基酸;(iv)热稳定剂;以及(v)有机助溶剂。

2.如权利要求1所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的互补决定区(HCDR1-HCDR2-HCDR3)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的互补决定区(LCDR1-LCDR2-LCDR3)。

3.一种笔或自动注射器式递送装置,其包含权利要求1-2中任一项所述的稳定液体药物调配物。

4.一种试剂盒,其包括(i)包含权利要求1-2中任一项所述的稳定液体药物调配物的容器,以及(ii)用于所述药物调配物的使用的标签。

5.一种单位剂型,其包含权利要求1-2中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗IL-33抗体以1mg至500mg的量存在。

6.一种安全系统递送装置,其包含权利要求1-2中任一项所述的稳定液体药物调配物。

7.一种注射器,其包含权利要求1-2中任一项所述的稳定液体药物调配物。

含有抗IL-33抗体的稳定调配物

本申请是申请日为2020年3月20日,申请号为202080021576.X,发明名称为“含有抗IL-33抗体的稳定调配物”的申请的分案申请。

对序列表的参考

[0001] 本申请通过引用并入以计算机可读形式作为文件10516WO01-Sequence.txt提交的序列表,其创建于2020年2月20日并含有13,659个字节。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗性抗体调配物的领域。更具体地,本发明涉及包含与人白细胞介素-33特异性结合的人抗体的药物调配物的领域。

背景技术

[0003] 白细胞介素-33(IL-33)是与辅助蛋白IL-1RAcP缔合的ST2(一种Toll样/白细胞介素-1受体超家族成员)的配体(综述参见,例如,Kakkar和Lee,Nature Reviews-Drug Discovery 7(10):827-840(2008),Schmitz等人,Immunity 23:479-490(2005);Liew等人,Nature Reviews-Immunology 10:103-110(2010);US2010/0260770;US2009/0041718)。通过IL-33激活ST2/IL-1RAcP后,通过下游分子如MyD88(髓样分化因子88)和TRAF6(TNF受体相关因子6)触发信号级联反应,导致NFκB(核因子-κB)的活化等等。已经暗示IL-33信号传导为多种疾病和病症中的因子。(Liew等人,Nature Reviews-Immunology 10:103-110(2010))。

[0004] 治疗性大分子(例如,抗体)必须以这样的方式配制,即不仅使分子适合施用于患者,而且在储存期间保持其稳定性。例如,除非适当配制溶液,否则液体溶液中的治疗性抗体易于发生降解、聚集和/或不期望的化学修饰。抗体在液体调配物中的稳定性不仅取决于调配物中所用的赋形剂的种类,而且还取决于赋形剂相对于彼此的的量和比例。此外,在制备液体抗体调配物时,除了稳定性之外,还必须考虑其他因素。此类另外的考虑因素的实例包括溶液的粘度和给定调配物可以容纳的抗体浓度。因此,在配制治疗性抗体时,必须非常小心以得到保持稳定、含有足够浓度的抗体并具有合适的粘度以及使调配物能够方便地施用于患者的其他特性的调配物。

[0005] 人白细胞介素-33(hIL-33)的抗体是需要适当配制的治疗相关大分子的一个实例。

[0006] 尽管抗hIL-33抗体是本领域已知的(参见,例如,WO 2014/164959),但仍然需要足够稳定且适合施用于患者的包含抗hIL-33抗体的药物调配物。

发明内容

[0007] 提供了包含抗IL-33抗体和一种或多种赋形剂的稳定液体药物调配物,以及包含此类调配物的试剂盒及其用途。

[0008] 在一个方面,提供了一种稳定液体药物调配物,其包含:(i)与人白细胞介素-33

(hIL-33)特异性结合的人抗体;(ii)缓冲液;(iii)氨基酸;(iv)热稳定剂;以及(v)有机助溶剂。在一些实施方案中,缓冲液是浓度为1mM至40mM的乙酸盐或组氨酸。在一些实施方案中,缓冲液是浓度为1mM至20mM的乙酸盐或组氨酸。在一些实施方案中,氨基酸是浓度为30mM至110mM的精氨酸或谷氨酸。在一些实施方案中,热稳定剂是浓度为1%w/v至20%w/v的蔗糖。在一些情况下,热稳定剂是浓度为1%w/v至10%w/v的蔗糖。在一些情况下,有机助溶剂是浓度为0.01%w/v至0.15%w/v的表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,抗体以1mg/ml至200mg/ml的浓度存在。在一些情况下,抗体以15mg/ml至150mg/ml的浓度存在。

[0009] 在调配物的各种实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的互补决定区(HCDR1-HCDR2-HCDR3)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的互补决定区(LCDR1-LCDR2-LCDR3)。在一些情况下,抗体包含有分别包含SEQ ID NO:4-6-8的氨基酸序列的HCDR1-HCDR2-HCDR3区和分别包含SEQ ID NO:12-14-16的氨基酸序列的LCDR1-LCDR2-LCDR3区。在一些实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。在一些实施方案中,抗体具有人IgG重链恒定区。在一些实施方案中,重链恒定区属于同种型IgG1。在一些实施方案中,重链恒定区属于同种型IgG4。在一些实施方案中,抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0010] 在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约15mg/ml至约150mg/mL的与hIL-33特异性结合的人抗体;(ii)约5mM至约15mM乙酸盐;(iii)约60mM至约80mM精氨酸盐酸盐;(iv)约3%w/v至约7%w/v蔗糖;以及(v)约0.06%w/v至约0.1%w/v聚山梨醇酯80。在一些情况下,调配物具有约5至约5.6的pH。

[0011] 在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约15mg/ml±1.5mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约75mg/ml±5mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约150mg/ml±15mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约15mg/ml±1.5mg/ml抗体;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约75mg/ml±5mg/ml抗体;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约150mg/ml±15mg/ml抗体;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80。在一些情况下,调配物的pH为5.2至5.4。在一些实施方案中,调配物的pH为约5.3。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约15mg/ml±1.5mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.04%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施

方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约75mg/ml±8mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.04%w/v聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)约150mg/ml±15mg/ml抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(v)约0.08%±0.04%w/v聚山梨醇酯80。在一些情况下,调配物的pH为5.2至5.4。在一些实施方案中,调配物的pH为约5.3。

[0012] 在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含HCVR,所述HCVR包含有分别包含SEQ ID NO:4、6和8的氨基酸序列的HCDR1、HCDR2和HCDR3区,以及分别包含SEQ ID NO:12、14和16的氨基酸序列的LCDR1、LCDR2和LCDR3区;(ii)10mM±2mM乙酸盐;(iii)70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.1至5.5的pH。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含HCVR,所述HCVR包含有分别包含SEQ ID NO:4、6和8的氨基酸序列的HCDR1、HCDR2和HCDR3区,以及分别包含SEQ ID NO:12、14和16的氨基酸序列的LCDR1、LCDR2和LCDR3区;(ii)10mM±1mM乙酸盐;(iii)70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.1至5.5的pH。在一些情况下,抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。在一些实施方案中,抗体具有人IgG重链恒定区。在一些实施方案中,重链恒定区属于同种型IgG1。在一些实施方案中,重链恒定区属于同种型IgG4。

[0013] 在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)10mM±2mM乙酸盐;(iii)70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.1至5.5的pH。在一些实施方案中,稳定液体药物调配物包含:(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)10mM±1mM乙酸盐;(iii)70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.1至5.5的pH。

[0014] 在一些实施方案中,在5℃下储存两个月后,稳定液体药物调配物含有至少90%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻-超高效液相色谱(SE-UPLC)所确定的。在一些情况下,在5℃下储存两个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在5℃下储存两个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

[0015] 在一些情况下,在-20℃下储存九个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在-20℃下储存九个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-

20℃下储存九个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存12个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在-20℃下储存12个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存12个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存18个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在-20℃下储存18个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存18个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

[0016] 在一些情况下,在2-8℃下储存九个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在2-8℃下储存九个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存九个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存12个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在2-8℃下储存12个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存12个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存18个月后,所述调配物含有至少95%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在2-8℃下储存18个月后,稳定液体药物调配物含有至少97.5%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存18个月后,所述调配物含有至少99%的抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

[0017] 在一些实施方案中,在5℃下储存两个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2%的高分子量(HMW)物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在5℃下储存两个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在5℃下储存两个月后,所述调配物包含不超过0.6%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

[0018] 在一些实施方案中,在-20℃下储存九个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在-20℃下储存12个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存12个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存12个月后,所述调配物包含不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在-20℃下储存18个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存18个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在-20℃下储存18个月后,所述调配物包含不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

[0019] 在一些实施方案中,在2-8℃下储存九个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存九个月后,所述调

配物包含不超过1％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过0.7％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在2-8℃下储存12个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存12个月后,所述调配物包含不超过1％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存12个月后,所述调配物包含不超过0.7％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些实施方案中,在2-8℃下储存18个月后,稳定液体药物调配物包含不超过2％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存18个月后,所述调配物包含不超过1％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。在一些情况下,在2-8℃下储存18个月后,所述调配物包含不超过0.7％的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

[0020] 在一些实施方案中,当在20℃下测量时,药物调配物表现出小于约15厘泊(cPoise)、小于约12厘泊或小于约10厘泊的粘度。

[0021] 在一些实施方案中,稳定液体药物调配物容纳在玻璃小瓶、注射器或大容量装置或团注注射器(bolus injector)中。在一些实施方案中,注射器包括涂有碳氟化合物的柱塞。在一些实施方案中,注射器是低钨注射器。在一些实施方案中,注射器含有最多至2500ppb钨。在一些实施方案中,注射器含有约250-750ppb钨。在一些实施方案中,注射器是预填充注射器。在一些实施方案中,注射器是预填充的桩式针头注射器(prefilled staked needle syringe)。

[0022] 在另一方面,提供了一种笔或自动注射器式递送装置,其包含上文或本文讨论的任何实施方案中的稳定液体药物调配物。在一些情况下,递送装置是一次性笔式递送装置。在一些情况下,递送装置是可重复使用的笔式递送装置。

[0023] 在另一方面,提供了一种容器,其包含上文或本文讨论的任何实施方案中的稳定液体药物调配物。

[0024] 在另一方面,提供了一种安全系统递送装置,其包含上文或本文讨论的任何实施方案中的稳定液体药物调配物。在一些实施方案中,安全系统递送装置包括被配置成通过手动操作延伸的安全套筒。在一些实施方案中,安全系统递送装置包括被配置成在稳定液体药物调配物的注射之后自动延伸的安全套筒。

[0025] 在另一方面,提供了一种试剂盒,其包括(i)包含如上文或本文所讨论的稳定液体药物调配物的容器,以及(ii)用于药物调配物的使用的标签。在一些实施方案中,标签说明药物调配物的皮下施用。在一些实施方案中,标签说明药物调配物的静脉内施用。

[0026] 在另一方面,本发明提供一种单位剂型,其包含如上文或本文所讨论的稳定液体药物调配物,其中抗IL-33抗体以1mg至500mg的量存在。在一些情况下,抗IL-33抗体以约150mg的量存在。在一些情况下,抗IL-33抗体以约300mg的量存在。在单位剂型的一些实施方案中,调配物容纳在注射器中。在一些情况下,注射器是预填充注射器。

[0027] 在各种实施方案中,上文或本文所讨论的实施方案的特征或组分中的任何特征或组分可组合,并且此类组合涵盖在本公开的范围内。上文或本文所讨论的任何特定值可以与上文或本文所讨论的另一个相关值组合以列举具有表示范围的上端和下端的值的范围,并且此类范围涵盖在本公开的范围内。上文或本文所讨论的值中的每一个都可以1％、5％、10％或20％的变化表示。例如,10mM的浓度可表示为10mM±0.1mM(1％变化)、10mM±0.5mM

(5%变化)、10mM±1mM(10%变化)或10mM±2mM(20%变化)。

具体地,本申请提供了以下内容:

1.一种稳定液体药物调配物,其包含:(i)与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体;(ii)缓冲液;(iii)氨基酸;(iv)热稳定剂;以及(v)有机助溶剂。

2.如实施方案1所述的稳定液体药物调配物,其中所述缓冲液是浓度为1mM至40mM,或浓度为1mM至20mM的乙酸盐或组氨酸。

3.如实施方案1或2所述的稳定液体药物调配物,其中所述氨基酸是浓度为30mM至110mM的精氨酸或谷氨酸。

4.如实施方案1-3中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述热稳定剂是浓度为1%w/v至20%w/v,或浓度为1%w/v至10%w/v的蔗糖。

5.如实施方案1-4中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述有机助溶剂是浓度为0.01%w/v至0.15%w/v的表面活性剂。

6.如实施方案5所述的稳定液体药物调配物,其中所述表面活性剂是聚山梨醇酯80。

7.如实施方案1-6中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体以1mg/ml至200mg/ml的浓度存在。

8.如实施方案7所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体以15mg/ml至150mg/ml的浓度存在。

9.如实施方案1-8中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的互补决定区(HCDR1-HCDR2-HCDR3)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的互补决定区(LCDR1-LCDR2-LCDR3)。

10.如实施方案9所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有分别包含SEQ ID NO:4-6-8的氨基酸序列的HCDR1-HCDR2-HCDR3区和分别包含SEQ ID NO:12-14-16的氨基酸序列的LCDR1-LCDR2-LCDR3区。

11.如实施方案1-10中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。

12.如实施方案11所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体具有人IgG重链恒定区。

13.如实施方案12所述的稳定液体药物调配物,其中所述重链恒定区属于同种型IgG1。

14.如实施方案12所述的稳定液体药物调配物,其中所述重链恒定区属于同种型IgG4。

15.如实施方案11所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

16.如实施方案1-15中任一项所述的稳定液体药物调配物,其包含:(i)约15mg/ml至约150mg/mL的与hIL-33特异性结合的所述人抗体;(ii)约5mM至约15mM乙酸盐;(iii)约60mM至约80mM精氨酸盐酸盐;(iv)约3%w/v至约7%w/v蔗糖;以及(v)约0.06%w/v至约

0.1%w/v聚山梨醇酯80。

17.如实施方案1-16中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述调配物具有约5至约5.6的pH。

18.如实施方案1-17中任一项所述的稳定液体药物调配物,其包含:(i)约15mg/ml±1.5mg/ml的所述抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。

19.如实施方案1-17中任一项所述的稳定液体药物调配物,其包含:(i)约75mg/ml±5mg/ml的所述抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。

20.如实施方案1-17中任一项所述的稳定液体药物调配物,其包含:(i)约150mg/ml±15mg/ml的所述抗体;(ii)约10mM±2mM乙酸盐;(iii)约70mM±14mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±1%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80。

21.如实施方案1-20中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述调配物的pH为5.2至5.4。

22.如实施方案21所述的稳定液体药物调配物,其中所述调配物的pH为约5.3。

23.一种稳定液体药物调配物,其包含:

(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含HCVR,所述HCVR包含有分别包含SEQ ID NO:4、6和8的氨基酸序列的HCDR1、HCDR2和HCDR3区,以及分别包含SEQ ID NO:12、14和16的氨基酸序列的LCDR1、LCDR2和LCDR3区;

(ii)10mM±2mM乙酸盐;

(iii)70mM±14mM精氨酸盐酸盐;

(iv)5%w/v±1%w/v蔗糖;以及

(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80,

其中所述调配物具有5.1至5.5的pH。

24.如实施方案23所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。

25.如实施方案24所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗体具有人IgG重链恒定区。

26.如实施方案25所述的稳定液体药物调配物,其中所述重链恒定区属于同种型IgG1。

27.如实施方案25所述的稳定液体药物调配物,其中所述重链恒定区属于同种型IgG4。

28.一种稳定液体药物调配物,其包含:

(i)浓度为15±1.5mg/ml至150±15mg/ml的与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的人抗体,其中所述抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;

(ii)10mM±2mM乙酸盐;

(iii)70mM±14mM精氨酸盐酸盐;

(iv)5%w/v±1%w/v蔗糖;以及

(iv)约0.08%±0.016%w/v聚山梨醇酯80,

其中所述调配物具有5.1至5.5的pH。

29.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后回收至少90%的所述抗体的天然形式,如通过尺寸排阻-超高效液相色谱(SE-UPLC)所确定的。

30.如实施方案29所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后回收至少95%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

31.如实施方案30所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后回收至少99%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

32.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后回收至少95%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

33.如实施方案32所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后回收至少97.5%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

34.如实施方案33所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后回收至少99%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

35.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后回收至少95%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

36.如实施方案35所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后回收至少97.5%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

37.如实施方案36所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后回收至少99%的所述抗体的天然形式,如通过SE-UPLC所确定的。

38.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后,所述调配物包含不超过2%的高分子量(HMW)物类,如通过SE-UPLC所确定的。

39.如实施方案38所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

40.如实施方案39所述的稳定液体药物调配物,其中在5℃下储存两个月后,所述调配物包含不超过0.6%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

41.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

42.如实施方案41所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

43.如实施方案42所述的稳定液体药物调配物,其中在-20℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

44.如实施方案1-28中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过2%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

45.如实施方案44所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

46.如实施方案45所述的稳定液体药物调配物,其中在2-8℃下储存九个月后,所述调配物包含不超过0.7%的HMW物类,如通过SE-UPLC所确定的。

47.如实施方案1-46中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述调配物表现出小于约15厘泊的粘度。

48.如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物,其容纳在玻璃小瓶中。

49.如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物,其容纳在注射器中。

50.如实施方案49所述的稳定液体药物调配物,其中所述注射器包括碳氟化合物涂覆的柱塞。

51.如实施方案49所述的稳定液体药物调配物,其中所述注射器是低钨注射器。

52.如实施方案49所述的稳定液体药物调配物,其为预填充注射器。

53.如实施方案49所述的稳定液体药物调配物,其为预填充的桩式针头注射器。

54.如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物,其容纳在大容量装置或团注注射器中。

55.一种笔或自动注射器式递送装置,其包含如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物。

56.如实施方案55所述的递送装置,其为一次性笔式递送装置。

57.如实施方案55所述的递送装置,其为可重复使用的笔式递送装置。

58.一种容器,其包含如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物。

59.一种试剂盒,其包括(i)包含如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物的容器,以及(ii)用于所述药物调配物的使用的标签。

60.如实施方案59所述的试剂盒,其中所述标签说明所述药物调配物的皮下施用。

61.如实施方案59所述的试剂盒,其中所述标签说明所述药物调配物的静脉内施用。

62.一种单位剂型,其包含如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物,其中所述抗IL-33抗体以1mg至500mg的量存在。

63.如实施方案62所述的单位剂型,其中所述抗IL-33抗体以约150mg的量存在。

64.如实施方案62所述的单位剂型,其中所述抗IL-33抗体以约300mg的量存在。

65.如实施方案62-64中任一项所述的单位剂型,其中所述调配物容纳在注射器中。

66.如实施方案65所述的单位剂型,其中所述注射器为预填充注射器。

67.一种安全系统递送装置,其包含如实施方案1-47中任一项所述的稳定液体药物调配物。

68.如实施方案67所述的安全系统递送装置,其包括被配置成通过手动操作延伸的安全套筒。

69.如实施方案67所述的安全系统递送装置,其包括被配置成在所述稳定液体药物调配物的注射之后自动延伸的安全套筒。

[0028] 通过阅读详细描述,其它实施方案将变得显而易见。

附图说明

[0029] 图1示出150mg/mL的抗IL-33抗体(mAb1)的pH依赖性粘度。

[0030] 图2示出具有不同粘度调节剂浓度的150mg/mL的抗IL-33抗体(mAb1)的粘度。

[0031] 图3示出各种粘度调节剂对在37℃下孵育34天的抗IL-33抗体(mAb1)的稳定性的影响。为清楚起见,图3最右侧的点从上到下按顺序排列:F13、F4、F12、F3、F2、F7、F1、F5、F8、F6和F9。

[0032] 图4A示出配方参数对抗IL-33抗体(mAb1)粘度的影响。

[0033] 图4B示出配方参数对抗IL-33抗体(mAb1)的高分子量(HMW)变体形成的影响。

具体实施方式

[0034] 在描述本发明之前,应当理解的是本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,因为此类方法和条件可以变化。还应了解,本文所使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,并且不打算为限制性的,因为本发明的范围将仅受所附权利要求书的限制。

[0035] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。如本文所用,当用于提及具体所列举的数值或值的范围时,术语"约"意指所述值可以与所列举的值相差不超过1%。例如,如本文所用,表述"约100"包括99和101以及其之间的所有值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0036] 尽管在本发明的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的那些方法和材料的任何方法和材料,但现在描述示例性的方法和材料。本说明书中提及的所有专利、申请和非专利出版物均通过引用整体并入本文。

药物调配物

[0037] 如本文所用,表述"药物调配物"是指至少一种活性成分(例如,抗IL-33抗体等,其能够在人或非人动物中发挥生物学作用)和至少一种非活性成分的组合,所述至少一种非活性成分当与活性成分和/或一种或多种另外的非活性成分组合时,适合治疗性施用于人或非人动物。除非另外具体指出,否则如本文所用,术语"调配物"是指"药物调配物"。本发明提供包含至少一种治疗性多肽的药物调配物。根据本发明的某些实施方案,治疗性多肽是与人白细胞介素-33(hIL-33)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。更具体地,本发明包括药物调配物,其包含:(i)与hIL-33特异性结合的人抗体;(ii)缓冲液;(iii)热稳定剂;(iv)表面活性剂(也是有机助溶剂或界面稳定剂);以及(v)粘度调节剂。可在本发明的调配物中包括另外的组分,如果此类组分不显著干扰调配物的粘度和稳定性的话。包括在本发明中的具体的示例性组分和调配物在下面详细描述。

[0038] 在某些实施方案中,本发明的药物调配物可以是流体调配物。如本文所用,表述"流体调配物"是指在约2℃至约45℃下主要以流体状态存在的至少两种组分的混合物。流体调配物尤其包括液体调配物。流体调配物可具有低粘度、中等粘度或高粘度,这取决于它们的具体成分。

特异性结合人IL-33的抗体

[0039] 本发明的药物调配物可包含与hIL-33特异性结合的人抗体或其抗原结合片段。如本文所用,术语"hIL-33"是指人IL-33蛋白。

[0040] 如本文所用,术语"抗体"通常旨在指包含通过二硫键互相连接的四条多肽链,即

两条重(H)链和两条轻(L)链的免疫球蛋白分子以及其多聚体(例如,IgM);然而,仅由重链组成(即,缺乏轻链)的免疫球蛋白分子也涵盖在术语“抗体”的定义内。每条重链包括重链可变区(在本文缩写为HCVR或VH)和重链恒定区。重链恒定区包括三个结构域CH1、CH2和CH3。每条轻链包括轻链可变区(在本文缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包括一个结构域(CL1)。可以将VH区和VL区进一步细分为称作互补决定区(CDR)的高变区,其散布着更保守的称作框架区(FR)的区域。每个VH和VL由从氨基端到羧基端按以下顺序排列的三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0041] 在本发明的某些实施方案中,本发明的抗IL-33抗体是人抗体。如本文所用,术语“人抗体”旨在包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本发明的人抗体可包括并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中,特别是在CDR3中。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中衍生自另外哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已经移植到人框架序列上的抗体。在各种实施方案中,抗IL-33抗体是人IgG抗体。在各种实施方案中,抗IL-33抗体是同种型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4或混合同种型的人抗体。在一些实施方案中,抗IL-33抗体是人IgG1抗体。在一些实施方案中,抗IL-33抗体是人IgG4抗体。在上文或本文讨论的任何实施方案中,抗IL-33抗体可包含人κ轻链。在上文或本文讨论的任何实施方案中,抗IL-33抗体可包含人λ轻链。

[0001] 在一些实施方案中,本发明的抗体可以是重组人抗体。如本文所用,术语“重组人抗体”旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体、从重组的组合人抗体库中分离的抗体、从人免疫球蛋白基因转基因的动物(例如,小鼠)中分离的抗体(参见例如,Taylor等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295)或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接到其它DNA序列上的任何其它方式制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,此类重组人抗体经受体外诱变(或,当使用人Ig序列转基因的动物时,经受体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的V_H区和V_L区的氨基酸序列是如下序列:虽然衍生自人种系V_H序列和V_L序列并与其相关,但可能并非天然体内存在于人抗体种系库中。

[0042] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”或“抗原结合片段”(或类似地“抗体部分”或“抗体片段”)是指保留与hIL-33特异性结合的能力的抗体的一个或多个片段。

[0043] 如本文所用,“分离的抗体”旨在指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合hIL-33的分离的抗体基本上不含特异性结合除hIL-33之外的抗原的抗体)。

[0044] 术语“特异性结合”等是指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合物。特异性结合可以通过至少约$1x10^{-6}$ M或更大的解离常数表征。用于确定两个分子是否特异性结合的方法是本领域公知的,并且包括,例如,平衡透析、表面等离子体共振等。然而,特异性结合IL-33的分离的抗体可与其他抗原(如来自其他物种(直系同源物)的IL-IL-33分子)具有交叉反应性。在本发明的上下文中,结合hIL-33以及一种或多种另外抗原的多特异性(例如,双特异性)抗体被认为“特异性结合”hIL-33。此外,分离的抗体可基本上不含其它细胞材料和/或化学物质。

[0045] 可包括在本发明的药物调配物中的示例性抗hIL-33抗体阐述于WO 2014/164959中,其公开内容通过引用整体并入。

[0046] 根据本发明的某些实施方案,抗hIL-33抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:4-6-8的氨基酸序列的重链互补决定区HCDR1-HCDR2-HCDR3。根据本发明的某些实施方案,抗hIL-33抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:12-14-16的氨基酸序列的轻链互补决定区LCDR1-LCDR2-LCDR3。

[0047] 在某些实施方案中,抗hIL-33抗体或其抗原结合片段包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)。在某些实施方案中,抗hIL-33抗体或其抗原结合片段包含有包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)。在某些实施方案中,抗hIL-33抗体或其抗原结合片段包含有包含SEQ ID NO:2/10的氨基酸序列的HCVR/LCVR氨基酸序列对。在一些实施方案中,抗IL-33抗体包含有分别包含SEQ ID NO:2/10的氨基酸序列的HCVR/LCVR,以及人IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL-33抗体包含有分别包含SEQ ID NO:2/10的氨基酸序列的HCVR/LCVR,以及人IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL-33抗体包含有分别包含SEQ ID NO:2/10的氨基酸序列的HCVR/LCVR,以及人IgG重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL-33抗体包含有分别包含SEQ ID NO:2/10的氨基酸序列的HCVR/LCVR,以及人IgG1或IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL-33抗体包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。具有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR的抗IL-33抗体在本文称为mAb1。此抗体具有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0048] 本发明的药物调配物内包含的抗体或其抗原结合片段的量可根据调配物的具体期望特性以及旨在使用调配物的具体情况和目的而变化。在某些实施方案中,药物调配物可包含约1mg/mL至约500mg/mL的抗体;约5mg/mL至约400mg/mL的抗体;约5mg/mL至约200mg/mL的抗体;约15mg/mL至约150mg/mL;约25mg/mL至约180mg/mL的抗体;约25mg/mL至约150mg/mL的抗体;约50mg/mL至约100mg/mL;约50mg/mL至约150mg/mL;或约140mg/mL至约160mg/mL的抗体。例如,本发明的调配物可以是液体调配物,其包含约1mg/mL;约2mg/mL;约5mg/mL;约10mg/mL;约15mg/mL;约20mg/mL;约25mg/mL;约30mg/mL;约35mg/mL;约40mg/mL;约45mg/mL;约50mg/mL;约55mg/mL;约60mg/mL;约65mg/mL;约70mg/mL;约75mg/mL;约80mg/mL;约85mg/mL;约90mg/mL;约95mg/mL;约100mg/mL;约105mg/mL;约110mg/mL;约115mg/mL;约120mg/mL;约125mg/mL;约130mg/mL;约131mg/mL;约132mg/mL;约133mg/mL;约134mg/mL;约135mg/mL;约140mg/mL;约145mg/mL;约150mg/mL;约155mg/mL;约160mg/mL;约165mg/mL;约170mg/mL;约175mg/mL;约180mg/mL;约185mg/mL;约190mg/mL;约195mg/mL;或约200mg/mL的与hIL-33特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,药物调配物是液体调配物,其可包含5±0.75mg/mL至150±22.5mg/mL抗体;7.5±1.125mg/mL至140±21mg/mL抗体;10±1.5mg/mL至130±19.5mg/mL抗体;12.5±1.875mg/mL至120±18mg/mL抗体;15±2.25mg/mL至110±16.5mg/mL抗体;17.5±2.625mg/mL至100±15mg/mL抗体;20±3mg/mL至90±13.5mg/mL抗体;22.5±3.375mg/mL至80±12mg/mL抗体;25±3.75mg/mL至70±10.5mg/mL抗体;27.5±4.125mg/mL至60±9mg/mL抗体;30±4.5mg/mL至50±7.5mg/mL抗体;25±3.75mg/mL抗体;或50±7.5mg/mL。在一些实施方案中,药物调配物包含15±

0.15mg/ml至150±1.5mg/ml的抗IL-33抗体。在一些情况下,药物调配物包含75mg/mL±3.75mg/mL的抗IL-33抗体。在一些情况下,药物调配物包含150mg/mL±7.5mg/mL的抗IL-33抗体。

生物等效物

[0049] 本发明涵盖具有不同于本文公开的示例性分子的那些的氨基酸序列但保留结合hIL-33的能力的抗体。当与亲本序列比较时,此类变体分子可包括氨基酸的一个或多个添加、缺失或取代,但表现出与本文所讨论的抗体的生物活性基本上等效的生物活性。

[0050] 本发明包括与本文所列出的任何示例性抗体生物等效的抗原结合分子。如果,例如,两种抗体是在相似的实验条件下以相同的摩尔剂量施用(单次剂量或多次剂量)时吸收速率和程度不显示出显著差异的药物等效物或药物替代物,则认为所述两种抗体是生物等效的。如果一些抗体在其吸收程度上等效但在其吸收速率上不等效,则将认为所述抗体是等效物或药物替代物,并且可认为所述抗体是生物等效的,因为有意的并且反映在标签上的此类吸收速率的差异在例如长期使用时对于达到有效的身体药物浓度并不是必需的并且对于所研究的特定药物产品而言被认为是医学上无关紧要的。

[0051] 在一个实施方案中,如果两种抗体的安全性、纯度和效力没有临床上有意义的差异,则所述两种抗体是生物等效的。

[0052] 在一个实施方案中,与没有这种转换的持续治疗相比,如果患者可以在参考产品与生物产品之间转换一次或多次而没有预期的副作用风险增加,包括免疫原性的临床显著变化或有效性降低,则两种抗体是生物等效的。

[0053] 生物等效性可通过体内和体外方法证明。生物等效性测量包括,例如,(a)在人或其它哺乳动物中进行的体内测试,其中在血液、血浆、血清或其它生物流体中测量抗体或其代谢物的浓度随时间的变化;(b)与人体内生物利用度数据相关并且可合理预测的体外测试;(c)在人或其它哺乳动物中进行的体内测试,其中测量抗体(或其靶标)的适当急性药理作用随时间的变化;以及(d)在建立抗原结合蛋白的安全性、功效或生物利用度或生物等效性的控制良好的临床试验中。

调配物赋形剂和pH

[0054] 本发明的药物调配物包含一种或多种赋形剂。如本文所用,术语“赋形剂”意指添加到调配物中以提供期望的稠度、粘度或稳定作用的任何非治疗剂。

[0055] 在某些实施方案中,本发明的药物调配物包含至少一种氨基酸(例如,精氨酸、组氨酸或谷氨酸)。在一些实施方案中,氨基酸是精氨酸。在一些实施方案中,精氨酸以精氨酸盐酸盐的形式提供。在一些实施方案中,氨基酸是精氨酸和谷氨酸的组合。在一些情况下,氨基酸(例如,精氨酸)充当抗IL-33抗体调配物的粘度调节剂。

[0056] 本发明的药物调配物内包含的氨基酸的量可根据调配物的具体期望特性以及旨在使用调配物的具体情况和目的而变化。在某些实施方案中,调配物可包含约1mM至约200mM的氨基酸;约5mM至约150mM;约25mM至约125mM的氨基酸;约50mM至约100mM的氨基酸;约50mM至约90mM的氨基酸;约60mM至约80mM的氨基酸;或约65mM至约75mM的氨基酸。例如,本发明的药物调配物可包含约1mM;约5mM;约10mM;约15mM;约20mM;约25mM;约30mM;约35mM;约40mM;约45mM;约50mM;约55mM;约60mM;约65mM;约70mM;约75mM;约80mM;约85mM;约90mM;约95mM;约100mM;约105mM;约110mM;约115mM;约120mM;或约125mM的氨基酸(例如,精

氨酸)。在一些实施方案中,调配物包含约70mM的氨基酸(例如,精氨酸)。

[0057] 本发明的药物调配物还可包含一种或多种碳水化合物,例如一种或多种糖。糖可以是还原糖或非还原糖。“还原糖”包括,例如,具有酮或醛基团并含有反应性半缩醛基团的糖,其允许糖充当还原剂。还原糖的具体实例包括果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖和麦芽糖。非还原糖可以包含异头碳(anomeric carbon),其为缩醛并且基本上不与氨基酸或多肽反应而引发美拉德反应(Maillard reaction)。非还原糖的具体实例包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、三氯蔗糖、松三糖和棉子糖。糖酸包括,例如,葡萄糖二酸(saccharic acid)、葡糖酸盐以及其他多羟基糖及其盐。在一些实施方案中,糖是蔗糖。在一些情况下,糖(例如,蔗糖)充当抗IL-33抗体的热稳定剂。

[0058] 本发明的药物调配物内包含的糖(例如,蔗糖)的量将根据使用调配物的具体情况和预期目的而变化。在某些实施方案中,调配物可包含约0.1%至约20%的糖;约0.5%至约20%的糖;约1%至约20%的糖;约2%至约15%的糖;约3%至约10%的糖;约3%至约7%的糖;或约4%至约6%的糖。例如,本发明的药物调配物可包含约0.5%;约1.0%;约1.5%;约2.0%;约2.5%;约3.0%;约3.5%;约4.0%;约4.5%;约5.0%;约5.5%;约6.0%;约6.5%;约7.0%;约7.5%;约8.0%;约8.5%;约9.0%;约9.5%;约10.0%;约15%;或约20%的糖(例如,蔗糖)。在一些实施方案中,调配物包含约5%的糖(例如,蔗糖)。

[0059] 本发明的药物调配物还可包含一种或多种有机助溶剂(或界面稳定剂),其类型和量在粗暴处理或搅拌(例如,轨道振荡)的条件下稳定抗IL-33抗体。在一些实施方案中,有机助溶剂是表面活性剂。如本文所用,术语“表面活性剂”是指降低其所溶解于其中的流体的表面张力和/或降低油与水之间的界面张力的物质。表面活性剂可以是离子或非离子的。可以包含在本发明的调配物中的示例性非离子表面活性剂包括,例如,烷基聚(环氧乙烷)、烷基聚葡糖苷(例如,辛基葡糖苷和癸基麦芽糖苷)、脂肪醇如鲸蜡醇和油醇、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA和椰油酰胺TEA。可以包含在本发明的调配物中的具体非离子表面活性剂包括,例如,聚山梨醇酯,如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯28、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯81和聚山梨醇酯85;泊洛沙姆,如泊洛沙姆188(也称为普朗尼克(Pluronic)F68)、泊洛沙姆407;聚乙烯-聚丙烯二醇;或聚乙二醇(PEG)。聚山梨醇酯20也称为吐温20、脱水山梨糖醇单月桂酸酯以及聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯。在一些实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯80。

[0060] 本发明的药物调配物内包含的表面活性剂的量可根据调配物的具体期望特性以及旨在使用调配物的具体情况和目的而变化。在某些实施方案中,调配物可包含约0.05%至约5%的表面活性剂;约0.05%至约0.15%的表面活性剂;约0.04%至约0.12%;约0.05%至约0.11%的表面活性剂;约0.06%至约0.1%的表面活性剂;或约0.07%至约0.09%的表面活性剂。例如,本发明的调配物可包含约0.05%;约0.06%;约0.07%;约0.08%;约0.09%;约0.10%;约0.11%;约0.12%;约0.13%;约0.14%;约0.15%;约0.16%;约0.17%;约0.18%;约0.19%;约0.20%;约0.21%;约0.22%;约0.23%;约0.24%;约0.25%;约0.26%;约0.27%;约0.28%;约0.29%;或约0.30%的表面活性剂(例如,聚山梨醇酯80)。在一些实施方案中,调配物包含约0.08%的表面活性剂(例如,聚山梨醇酯80)。上文指出的每个百分比对应于重量/体积百分比(w/v)。

[0061] 本发明的药物调配物还可包含缓冲液或缓冲液系统,其用于维持稳定的pH并帮助

稳定抗IL-33抗体。在一些实施方案中,缓冲液或缓冲液系统包含至少一种缓冲液,其具有与pH 4.9至5.7的范围完全或部分重叠的缓冲范围。在某些实施方案中,缓冲液包括组氨酸缓冲液。在某些实施方案中,缓冲液是乙酸盐缓冲液。在某些实施方案中,缓冲液(例如,乙酸盐)以约1mM至约40mM、约1mM至约30mM、约1mM至约20mM;约3mM至约18mM;约5mM至约15mM;或约8mM至约12mM的浓度存在。在一些实施方案中,缓冲液(例如,乙酸盐)以5.3mM±0.3mM、5.3mM±0.2mM或5.3mM±0.1mM的浓度存在。在一些实施方案中,缓冲液以约4.6mM;约4.7mM;约4.8mM;约4.9mM;约5.0mM;约5.1mM;约5.2mM;约5.3mM;约5.4mM;约5.5mM;约5.6mM;约5.7mM;约5.8mM;约5.9mM;或约6.0mM的浓度存在。

示例性调配物

[0062] 根据本发明的一个方面,药物调配物包含:(i)与hIL-33特异性结合的人抗体(例如,mAb1);(ii)缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)氨基酸(例如,精氨酸);(iv)热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0063] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约1mg/ml至约200mg/ml的与hIL-33特异性结合的人抗体(例如,mAb1);(ii)浓度为约1mM至约20mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约30mM至约110mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约1%w/v至约10%w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.01%w/v至约0.15%w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0064] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的与hIL-33特异性结合的人抗体(例如,mAb1);(ii)浓度为约5mM至约15mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约50mM至约90mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约3%w/v至约7%w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.05%w/v至约0.11%w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0065] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)浓度为约5mM至约15mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约50mM至约90mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约3%w/v至约7%w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.05%w/v至约0.11%w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0066] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG1的重链恒定区;(ii)浓度为约5mM至约15mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约50mM至约90mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约3%w/v至约7%w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.05%w/v至约0.11%w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0067] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG4的重链恒定区;(ii)浓度为约5mM至约15mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约50mM至约90mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约3%w/v至约7%w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.05%

w/v至约0.11％w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0068] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)浓度为约5mM至约15mM的缓冲液(例如,乙酸盐);(iii)浓度为约50mM至约90mM的氨基酸(例如,精氨酸);(iv)浓度为约3％w/v至约7％w/v的热稳定剂(例如,蔗糖);以及(v)浓度为约0.05％w/v至约0.11％w/v的有机助溶剂(例如,聚山梨醇酯80)。

[0069] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)浓度为约5mM至约15mM的乙酸盐;(iii)浓度为约50mM至约90mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约3％w/v至约7％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.05％w/v至约0.11％w/v的聚山梨醇酯80。

[0070] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG1的重链恒定区;(ii)浓度为约5mM至约15mM的乙酸盐;(iii)浓度为约50mM至约90mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约3％w/v至约7％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.05％w/v至约0.11％w/v的聚山梨醇酯80。

[0071] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG4的重链恒定区;(ii)浓度为约5mM至约15mM的乙酸盐;(iii)浓度为约50mM至约90mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约3％w/v至约7％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.05％w/v至约0.11％w/v的聚山梨醇酯80。

[0072] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)浓度为约5mM至约15mM的乙酸盐;(iii)浓度为约50mM至约90mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约3％w/v至约7％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.05％w/v至约0.11％w/v的聚山梨醇酯80。

[0073] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)浓度为约8mM至约12mM的乙酸盐;(iii)浓度为约65mM至约75mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约4％w/v至约6％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.07％w/v至约0.09％w/v的聚山梨醇酯80。

[0074] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG1的重链恒定区;(ii)浓度为约8mM至约12mM的乙酸盐;(iii)浓度为约65mM至约75mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约4％w/v至约6％w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.07％w/v至约0.09％w/v的聚

山梨醇酯80。

[0075] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG4的重链恒定区;(ii)浓度为约8mM至约12mM的乙酸盐;(iii)浓度为约65mM至约75mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约4%w/v至约6%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.07%w/v至约0.09%w/v的聚山梨醇酯80。

[0076] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)浓度为约8mM至约12mM的乙酸盐;(iii)浓度为约65mM至约75mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约4%w/v至约6%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.07%w/v至约0.09%w/v的聚山梨醇酯80。

[0077] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)浓度为约10mM的乙酸盐;(iii)浓度为约70mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约5%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.08%w/v的聚山梨醇酯80。

[0078] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG1的重链恒定区;(ii)浓度为约10mM的乙酸盐;(iii)浓度为约70mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约5%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.08%w/v的聚山梨醇酯80。

[0079] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR,其中所述抗体具有同种型IgG4的重链恒定区;(ii)浓度为约10mM的乙酸盐;(iii)浓度为约70mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约5%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.08%w/v的聚山梨醇酯80。

[0080] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)浓度为约10mM的乙酸盐;(iii)浓度为约70mM的精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐);(iv)浓度为约5%w/v的蔗糖;以及(v)浓度为约0.08%w/v的聚山梨醇酯80。

[0081] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0082] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml±1.5mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ

ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0083] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约75mg/ml±5mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0084] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约150mg/ml±15mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0085] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR、包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR以及人IgG4重链恒定区;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0086] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml±1.5mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR、包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR以及人IgG4重链恒定区;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0087] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约75mg/ml±5mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR、包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR以及人IgG4重链恒定区;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0088] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约150mg/ml±15mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCVR、包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的LCVR以及人IgG4重链恒定区;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0089] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml至约150mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0090] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约15mg/ml±1.5mg/ml的人抗

体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0091] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约75mg/ml±5mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0092] 在一些情况下,稳定液体药物调配物包含(i)浓度为约150mg/ml±15mg/ml的人抗体,其与hIL-33特异性结合并且包含有包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;(ii)约10mM±1mM乙酸盐;(iii)约70mM±7mM精氨酸盐酸盐;(iv)约5%w/v±0.5%w/v蔗糖;以及(iv)约0.08%±0.008%w/v聚山梨醇酯80,其中调配物具有5.3±0.1的pH。

[0093] 本发明所涵盖的药物调配物的另外的非限制性实例在本文其他地方阐述,包括下文给出的工作实施例。

药物调配物的稳定性和粘度

[0094] 本发明的药物调配物表现出高水平的稳定性。如本文关于药物调配物所用的术语“稳定”是指药物调配物内的抗体在储存限定量的时间后保持可接受程度的结构和/或功能和/或生物活性。即使其中包含的抗体在储存限定量的时间后不维持100%的其结构和/或功能和/或生物活性,调配物也可以是稳定的。在某些情况下,在储存限定量的时间后,约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的抗体的结构和/或功能和/或生物活性的维持可被视为“稳定的”。

[0095] 稳定性尤其可以通过确定在给定温度下储存限定量的时间后保留在调配物中的天然抗体的百分比来测量。天然抗体的百分比尤其可以通过尺寸排阻色谱(例如,尺寸排阻高效液相色谱[SE-HPLC])确定。“可接受程度的稳定性”,当所述短语在本文使用时,是指在给定温度下储存限定量的时间后可以在调配物中检测到至少90%的抗体的天然形式。在某些实施方案中,在给定温度下储存限定量的时间后可以在调配物中检测到至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的抗体的天然形式。在其之后测量稳定性的限定量的时间可为至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少30个月、至少36个月或更长时间。在评估稳定性时,可储存药物调配物的温度可为约-80℃至约45℃的任何温度,例如,储存在约-80℃、约-30℃、约-20℃、约0℃、约4-8°℃、约5℃、约25℃、约35℃、约37℃或约45℃下。例如,如果在5℃下储存3个月后,通过SE-HPLC检测到大于约90%、95%、96%或97%的天然抗体,则药物调配物可被认为是稳定的。如果在5℃下储存6个月后,通过SE-HPLC检测到大于约90%、95%、96%或97%的天然抗体,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在5℃下储存9个月后,通过SE-HPLC检测到大于约90%、95%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%或99.5%的天然抗体,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在25℃下储存3个月后,通过SE-HPLC检

测到大于约90％、95％、96％、96.5％、97％、97.5％、98％、98.5％、99％或99.5％的天然抗体,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在25℃下储存6个月后,通过SE-HPLC检测到大于约90％、95％、96％、96.5％、97％、97.5％、98％、98.5％、99％或99.5％的天然抗体,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在25℃下储存9个月后,通过SE-HPLC检测到大于约90％、95％、96％、96.5％、97％、97.5％、98％、98.5％、99％或99.5％的天然抗体,则药物调配物也可被认为是稳定的。

[0096] 可使用其他方法评估本发明的调配物的稳定性,例如,使用差示扫描量热法(DSC)确定热稳定性,使用受控搅拌确定机械稳定性,以及使用在约350nm或约405nm处的吸光度确定溶液浊度。例如,如果在约5℃至约25℃下储存6个月或更长时间后,与t＝0时调配物的OD_{405}相比,调配物的OD_{405}的变化小于约0.05(例如,0.04、0.03、0.02、0.01或更少),则本发明的调配物可被视为稳定的。

[0097] 测量抗体与其靶标的结合亲和力也可用于评估稳定性。例如,如果在例如-80℃、-30℃、-20℃、5℃、25℃、37℃、45℃等储存限定量的时间(例如,14天至9个月)后,调配物内包含的抗IL-33抗体与hIL-33结合的亲和力为所述储存之前抗体的结合亲和力的至少80％、85％、90％、95％或更多,则本发明的调配物可被认为是稳定的。结合亲和力可通过任何方法确定,例如,ELISA或等离子体共振。生物活性可通过IL-33活性测定来确定,如通过使表达IL-33的细胞与包含抗IL-33抗体的调配物接触。抗体与这种细胞的结合可直接测量,如通过FACS分析。替代地,可在抗体的存在下测量IL-33系统的下游活性,并将其与不存在抗体情况下的IL-33系统活性相比较。

[0098] 稳定性尤其可以通过确定在限定温度下储存限定量的时间后在调配物内形成聚集体的抗体的百分比来测量,其中稳定性与所形成的聚集体百分比成反比。聚集抗体的百分比尤其可以通过尺寸排阻色谱(例如,尺寸排阻高效液相色谱[SE-HPLC]或尺寸排阻超高效液相色谱[SE-UPLC])确定。“可接受程度的稳定性”,当所述短语在本文使用时,是指在给定温度下储存限定量的时间后在调配物中检测到至多6％的抗体呈聚集形式。在某些实施方案中,可接受程度的稳定性是指在给定温度下储存限定量的时间后在调配物中可以检测到至多约6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或0.1％的抗体呈聚集体的形式。在其之后测量稳定性的限定量的时间可为至少2周、至少28天、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少30个月、至少36个月或更长时间。在评估稳定性时,可储存药物调配物的温度可为约-80℃至约45℃的任何温度,例如,储存在约-80℃、约-30℃、约-20℃、约0℃、约4°-8℃、约5℃、约25℃、约35℃、约37℃或约45℃下。例如,如果在5℃下储存九个月后,检测到少于约2％、1.75％、1.5％、1.25％、1％、0.75％、0.5％、0.25％或0.1％的抗体呈聚集形式,则药物调配物可被认为是稳定的。如果在25℃下储存六个月后,检测到少于约2％、1.75％、1.5％、1.25％、1％、0.75％、0.5％、0.25％或0.1％的抗体呈聚集形式,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在45℃下储存28天后,检测到少于约4％、3.5％、3％、2.5％、2％、1.5％、1％、0.5％或0.1％的抗体呈聚集形式,则药物调配物也可被认为是稳定的。如果在-20℃、-30℃或-80℃下储存三个月后,检测到少于约2％、1.9％、1.8％、1.7％、1.6％、1.5％、1％、0.5％或0.1％的抗体呈聚集形式,则药物调配物也可被认为是稳定的。

[0099] 稳定性尤其可以通过确定在离子交换期间在比抗体的主要级分(“主要电荷形式”)更具酸性的级分(“酸性形式”)中迁移的抗体的百分比来测量,其中稳定性与呈酸性形式的抗体的比例成反比。不受理论的束缚,抗体的脱酰胺作用可能导致抗体变得带更多负电荷并因此相对于非脱酰胺抗体更具酸性(参见,例如,Robinson,N.,Protein Deamidation,PNAS,2002年4月16日,99(8):5283-5288)。“酸化”抗体的百分比可以通过离子交换色谱(例如,阳离子交换高效液相色谱[CEX-HPLC]或阳离子交换超高效液相色谱[CEX-UPLC])确定。“可接受程度的稳定性”,当所述短语在本文使用时,是指在限定温度下储存限定量的时间后在调配物中检测到至多52%的抗体呈更具酸性的形式。在某些实施方案中,可接受程度的稳定性是指在给定温度下储存限定量的时间后在调配物中检测到至多约52%、50%、45%、40%、35%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式。在其之后测量稳定性的限定量的时间可为至少2周、至少28天、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少30个月、至少36个月或更长时间。在评估稳定性时,可储存药物调配物的温度可以是约-80℃至约45℃的任何温度,例如,储存在约-80℃、约-30℃、约-20℃、约0℃、约4-8°℃、约5℃、约25℃或约45℃下。例如,如果在-80℃、-30℃或-20℃下储存三个月后,少于约29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式,则药物调配物可被视为稳定的。如果在5℃下储存九个月后,少于约28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式,则药物调配物也可被视为稳定的。如果在25℃下储存28天后,少于约30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式,则药物调配物也可被视为稳定的。如果在37℃下储存28天后,少于约37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式,则药物调配物也可被视为稳定的。如果在45℃下储存28天后,可以检测到少于约52%、51%、50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的抗体呈更具酸性的形式,则药物调配物也可被视为稳定的。

[0100] 在某些实施方案中,在-80℃、-30℃或-20℃下储存24个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过2%、不超过1.9%、不超过1.8%、不超过1.7%、不超过1.6%或不超过1.5%的HMW物类,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在-80℃、-30℃或-20℃下储存九个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%或不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在5℃下储存两个月后,

本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%或不超过0.6%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在25℃和60%相对湿度下储存两个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过2%、不超过1.8%、不超过1.6%、不超过1.4%、不超过1.2%或不超过1.0%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在40℃和75%相对湿度下储存两个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过6%、不超过5.5%、不超过5.4%、不超过5.3%、不超过5.2%或不超过5.1%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存九个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%或不超过0.7%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存24个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过3%、不超过2.8%、不超过2.6%、不超过2.4%、不超过2.2%或不超过2.0%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在25℃和60%相对湿度下储存六个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过2%、不超过1.8%、不超过1.6%、不超过1.5%、不超过1.4%或不超过1.3%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存六个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%或不超过0.7%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存三个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含不超过1%、不超过0.9%、不超过0.8%、不超过0.7%、不超过0.6%或不超过0.5%的HMW物类,如通过SE-UPLC所测量的。

[0101] 在某些实施方案中,在-80℃、-30℃或-20℃下储存24个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少97.5%或至少97.9%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在-80℃、-30℃或-20℃下储存九个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在5℃下储存两个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在25℃和60%相对湿度下储存两个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少98.5%或至少98.8%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在40℃和75%相对湿度下储存两个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%或至少94.1%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存九个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存24个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少97.5%或至少97.6%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在25℃和60%相对湿度下储存六个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或

至少98.4%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。在某些实施方案中,在2-8℃下储存三或六个月后,本发明的“稳定”药物组合物或药物调配物包含至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的抗体的天然形式,如通过尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UPLC)所测量的。

[0102] 对药物调配物在指定时间段“之后”的稳定性的提及旨在表示稳定性参数(例如,%天然形式、%HMW物类或%酸性形式)的测量是在或大约指定时间段结束时进行的,并且不旨在表示药物调配物必须在此后针对所测量的参数维持相同程度的稳定性。例如,提及9个月后的特定稳定性是指在研究开始后9个月或研究开始后大约9个月进行稳定性的测量。用于评估调配物中的抗体稳定性的另外方法在下文给出的实施例中展示。

[0103] 在某些实施方案中,为流体形式的本发明的药物调配物可表现出低至中等水平的粘度。如本文所用,“粘度”可以是“运动粘度”或“绝对粘度”。“运动粘度”是流体在重力影响下的阻力流的量度。当相等体积的两种流体置于相同的毛细管粘度计中并使其在重力作用下流动时,粘性流体比粘性较低的流体流过毛细管所需的时间更长。例如,如果一种流体需要200秒完成其流动,而另一种流体需要400秒,那么在运动粘度标度上,第二种流体的粘度是第一种流体的两倍。“绝对粘度”有时称为动态粘度或简单粘度(simple viscosity),是运动粘度和流体密度的乘积(绝对粘度=运动粘度x密度)。运动粘度的量纲是L^2/T,其中L是长度并且T是时间。通常,运动粘度以厘沲(cSt)表示。运动粘度的SI单位为mm^2/s,其为1cSt。绝对粘度以厘泊(cP)为单位表示。绝对粘度的SI单位是毫帕秒(mPa-s),其中1cP=1mPa-s。

[0104] 如本文所用,关于本发明的流体调配物的低粘度水平将在20℃表现出小于约20厘泊(cP)的绝对粘度。例如,如果在使用标准粘度测量技术测量时,调配物表现出约19cP、约18cP、约17cP、约16cP、约15cP、约14cP、约13cP、约12cP、约11cP、约10cP、约9cP、约8cP、约7cP、约6cP、约5cP、约4cP或更小的绝对粘度,则本发明的流体调配物将被认为具有“低粘度”。如本文所用,关于本发明的流体调配物的中等粘度水平将表现出介于约30cP与约20cP之间的绝对粘度。例如,如果在使用标准粘度测量技术测量时,调配物表现出约30cP、约29cP、约28cP、约27cP、约26cP、约25cP、约24cP、约23cP、约22cP、约21cP或约20cP的绝对粘度,则本发明的流体调配物将被认为具有“中等粘度”。这些值中的每一个均是指在20℃下获得的测量结果。

[0105] 如以下实施例中所示,本发明部分基于以下发现:要求保护的赋形剂与抗IL-33抗体的组合产生稳定且具有期望粘度的调配物。

容器和施用方法

[0106] 本发明的药物调配物可容纳在适于储存药物和其它治疗性组合物的任何容器内。例如,药物调配物可容纳在具有限定体积的密封且灭菌的塑料或玻璃容器内,如小瓶、安瓿、注射器、药筒、瓶或IV袋。可以使用不同类型的小瓶容纳本发明的调配物,包括例如透明和不透明(例如,琥珀色)的玻璃或塑料小瓶。同样,可以使用任何类型的注射器来容纳和/或施用本发明的药物调配物。在一些实施方案中,药物调配物容纳在预填充注射器中。在一些实施方案中,药物调配物容纳在预填充的桩式针头注射器中。

[0107] 本发明的药物调配物可容纳在“正常钨”注射器或“低钨”注射器内。如本领域普通技术人员将理解的,制造玻璃注射器的过程通常涉及使用热钨棒,所述热钨棒用于刺穿玻

璃,从而形成孔,从中可以抽出液体,并且将其从注射器中排出。此过程导致微量的钨沉积在注射器的内表面上。随后的洗涤和其它处理步骤可以用于减少注射器中的钨含量。如本文所用,术语“正常钨”意指注射器含有大于十亿分之500(ppb)的钨。术语“低钨”意指注射器含有少于500ppb的钨。例如,根据本发明,低钨注射器可以含有少于约490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10ppb或更少的钨。

[0108] 可对注射器中使用的橡胶柱塞和用于封闭小瓶开口的橡胶塞进行涂覆,以防止污染注射器或小瓶的药物内含物和/或保持其稳定性。因此,根据某些实施方案,本发明的药物调配物可容纳在包括经涂覆柱塞的注射器内,或容纳在用经涂覆的橡胶塞密封的小瓶内。例如,柱塞或塞子可涂覆有碳氟化合物膜。适于与容纳本发明的药物调配物的小瓶和注射器一起使用的经涂覆的塞子或柱塞的实例在例如美国专利第4,997,423号;第5,908,686号;第6,286,699号;第6,645,635号;和第7,226,554号中提及,所述专利的内容通过引用整体并入本文。可以在本发明的上下文中使用的特定示例性经涂覆的橡胶塞和柱塞可以商品名称“FluroTec®”商购获得,可从西部制药服务有限公司(West Pharmaceutical Services,Inc.)(宾夕法尼亚州莱昂维尔(Lionville,PA))获得。根据本发明的某些实施方案,药物调配物可容纳在包括碳氟化合物涂覆的柱塞的低钨注射器内。在一些实施方案中,容器是注射器,如Ompi EZ-Fill™注射器或BD Neopak™注射器。在一些情况下,注射器是具有1mL iWest活塞、27G薄壁针头和FM30针头护罩或BD260针头护罩的1mL长玻璃注射器。在一些情况下,注射器是具有West NovaPure™ 1-3mL活塞、27G薄壁针头和FM30针头护罩或BD260针头护罩的2.25mL玻璃注射器。在各种实施方案中,注射器是0.5mL、0.6mL、0.7mL、0.8mL、0.9mL、1.0mL、1.1mL、1.2mL、1.3mL、1.4mL、1.5mL、1.6mL、1.7mL、1.8mL、1.9mL、2.0mL、2.1mL、2.2mL、2.3mL、2.4mL、2.5mL、2.6mL、2.7mL、2.8mL、2.9mL、3.0mL、3.5mL、4.0mL、4.5mL、5.0mL、5.5mL、6.0mL、6.5mL、7.0mL、7.5mL、8.0mL、8.5mL、9.0mL、9.5mL或10mL注射器(例如,玻璃注射器)。

[0109] 可以通过肠胃外途径,如注射(例如,皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内等)或经皮、粘膜、鼻、肺和/或口服施用,向患者施用药物调配物。多种可重复使用的笔和/或自动注射器式递送装置可以用于皮下递送本发明的药物调配物。实例包括但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford公司(Owen Mumford,Inc.),伍德斯托克,UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems,波道夫,瑞士)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(礼来公司(Eli Lilly and Co.,),印第安纳波利斯,印第安纳州)、NOVOPEN™I、II和III(诺和诺德(Novo Nordisk),哥本哈根,丹麦)、NOVOPEN JUNIOR™(诺和诺德,哥本哈根,丹麦)、BD™笔(贝迪医疗(Becton Dickinson),富兰克林湖,新泽西州)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™以及OPTICLIK™(赛诺菲(sanofi-aventis),法兰克福市,德国),仅举几例。应用于皮下递送本发明的药物组合物的一次性笔和/或自动注射器式递送装置的实例包括但不限于SOLOSTAR™笔(赛诺菲)、FLEXPEN™(诺和诺德)以及KWIKPEN™(礼来)、SURECLICK™自动注射器(安进(Amgen),千橡市,加利福尼亚州)、PENLET™(Haselmeier,斯图加特,德国)、EPIPEN(Dey公司(Dey,L.P.))以及HUMIRA™笔(雅培实验室(Abbott Labs),雅培科技园IL),仅举几例。在一些情况下,药物调配物容纳在特别适合与自动注射器一起使用的注射器中。可使用20-30号针头或25-30号针头施用皮下注射。在一些情况下,可使用

25号针头施用皮下注射。在一些情况下,可使用27号针头施用皮下注射。在一些情况下,可使用29号针头施用皮下注射。

[0110] 另一类型的递送装置可以包括安全系统。此类装置可以相对便宜,并且在注射完成后立即操作以手动或自动地在针头上延伸安全套筒。安全系统的实例可以包括西部制药(West Pharmaceutical)的ERIS装置或BD公司(Becton Dickinson)的UltraSafe装置。此外,本文还设想使用大容量装置("LVD")或团注注射器来递送本发明的药物调配物。在一些情况下,LVD或团注注射器可被配置成将药物注射到患者体内。例如,LVD或团注注射器可被配置成递送"大"体积的药物(通常约2ml至约10ml)。

[0111] 本发明的药物调配物也可包含在单位剂型中。如本文所用,术语"单位剂型"是指适合作为单位剂量用于待治疗患者的物理离散单位,每个单位含有经计算产生期望治疗效果的预先确定量的活性化合物以及所需的药物载剂、稀释剂或赋形剂。在各种实施方案中,单位剂型容纳在如本文所讨论的容器内。本发明的调配物中活性成分(例如,抗IL-33抗体)的实际剂量水平可以变化,以便获得针对特定患者、组合物和施用方式有效实现期望的治疗反应而对患者没有不利影响的量的活性成分。所选剂量水平将取决于多种药代动力学因素,包括所采用的本发明特定组合物的活性、施用途径、施用时间、所采用的特定化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所采用的特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域众所周知的类似因素。如本文所用,术语"稀释剂"是指适于改变或实现如本文所述的一种或多种示例性或适当浓度的溶液。

[0112] 在各种实施方案中,单位剂型含有旨在单次使用的量的活性成分(例如,抗IL-33抗体)。在各种实施方案中,单位剂型中活性成分的量为约0.1mg至约5000mg、约100mg至约1000mg,以及约100mg至约500mg、约100mg至约400mg、约100mg至约200mg、约250mg至约350mg、约125mg至约175mg、约275mg至约325mg,或其范围或间隔。在上述量中间的范围,例如,约135mg至约165mg或285mg至315mg,也旨在为本发明的一部分。例如,旨在包括使用任何以上列举的值(或包含在以上列举的范围内的值)的组合作为上限和/或下限的值范围。在一个特定实施方案中,调配物通常以呈单位剂型的液体形式提供。在一些实施方案中,单位剂型包含约150mg。在一些实施方案中,单位剂型包含约300mg。在一些实施方案中,根据本发明的单位剂型适于对患者进行皮下施用。

[0113] 本发明还包括制备单位剂型的方法。在一个示例性实施方案中,一种用于制备药物单位剂型的方法包括在合适的容器(例如,本文讨论的那些容器)中组合任何前述实施方案的调配物。

药物调配物的治疗用途

[0114] 本发明的药物调配物尤其可用于治疗、预防和/或改善与IL-33活性相关的任何疾病或病症。具体地,本发明的药物调配物尤其可用于治疗、预防和/或改善与IL-33表达、信号传导或活性相关或由其介导,或通过阻断IL-33与IL-33配体(例如ST2)之间的相互作用,或以其他方式抑制IL-33活性和/或信号传导可治疗的任何疾病或病症。

[0115] 本发明的治疗方法包括向受试者施用如本文所公开的包含抗hIL-33抗体的任何调配物。被施用药物调配物的受试者可以是,例如,需要这种治疗、预防和/或改善,或将以其他方式受益于IL-33和/或IL-33介导的活性的抑制或减弱的任何人或非人动物。例如,受

试者可以是被诊断患有任何上述疾病或病症或被认为有此风险的个体。本发明还包括本文公开的任何药物调配物在制造用于治疗、预防和/或改善与IL-33活性相关的任何疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症包括上文提及的任何示例性疾病、病症和病状。

[0116] 在一些实施方案中,本发明提供了试剂盒,其包括如本文所讨论的药物调配物(例如,具有调配物或单位剂型的容器),以及具有使用药物调配物治疗如上文所讨论的疾病或病症的说明书的包装或标签(例如,包装插页)。在一些情况下,说明书提供如本文所讨论的单位剂型用于治疗疾病或病症的用途。

[0117] 本文讨论和随附序列表中示出的序列对应于mAb1,一种具有IgG4重链恒定区的完全人抗体,其在所有以下实施例中使用。序列识别号(identities)在下文示出。

序列表格(SEQ ID NO)

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

实施例

[0118] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的方法和组合物的完整公开和描述,并且不旨在限制发明人认为是其发明的范围。已经做出努力以确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应当考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,并且压力是或接近大气压。

实施例1:缓冲液和pH对抗IL-33抗体稳定性的影响

[0119] 通过将5mg/mL mAb1在45℃下在一系列不同pH范围的缓冲液系统中孵育28天,在液体调配物中检查缓冲液和pH对mAb1热稳定性的影响。研究了以下pH和缓冲液系统:乙酸盐(pH 4.5至5.5)、L-组氨酸(pH 5.5至6.5)和磷酸盐(pH 6.0至7.0)。基于SE-UPLC分析的结果,当在pH 6.0与pH 6.5之间将mAb1配制于L-组氨酸缓冲液中时,观察到最大蛋白质稳定性。基于CEX-UPLC分析的结果,当在pH 5.0与pH 6.0之间将mAb1配制于L-组氨酸或乙酸盐缓冲液中时,观察到最大蛋白质稳定性。这些分析还表明,HMW物类和电荷变体的形成是主要降解途径。结果在表1中示出。

表1:缓冲液和pH对在45℃下孵育28天的5mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物		5 mg/mL mAb1、20 mM 缓冲液						
填充体积		0.2 mL						
容器/封闭件		96 孔 CZ 板，具有 C4 盖						
pH/缓冲液	浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	%通过 SE-UPLC 回收的总蛋白质[a]	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[b]			通过 CEX-UPLC 获得的带电荷变体的变化[b]		
			%HMW	%天然	%LMW	%酸性	%主要	%碱性
pH 4.5，乙酸盐	0.00	104	1.2	-2.2	1.0	16.3	-20.9	4.6
pH 5.0，乙酸盐	0.00	103	2.3	-2.7	0.4	17.7	-19.9	2.2
pH 5.5，乙酸盐	0.00	103	1.7	-1.9	0.2	20.2	-21.1	0.8
pH 5.5，L-组氨酸	0.00	103	2.0	-2.6	0.6	18.7	-20.3	2.8
pH 6.0，L-组氨酸	0.00	104	1.2	-1.4	0.2	21.1	-22.3	1.3
pH 6.5，L-组氨酸	0.00	103	1.2	-1.3	0.1	26.8	-22.1	-4.7
pH 6.0，磷酸盐	0.00	104	3.3	-3.5	0.2	25.1	-20.9	-4.3
pH 6.5，磷酸盐	0.01	101	3.6	-3.8	0.2	32.6	-32.2	-0.4
pH 7.0，磷酸盐	0.11	101	2.6	-3.0	0.5	45.2	-42.2	-3.0

[a]%总蛋白质回收率定义为:第28天由SE-UPLC确定的总峰面积/第0天由SE-UPLC确定的总峰面积*100%。

[b]报告为相对于起始材料的纯度变化。在所有调配物中,起始材料(未孵育)包含≥97.2%的天然峰(通过SE-UPLC获得)和≥56.5%的主峰(通过CEX-UPLC获得)。

[0120] 通过将150mg/mL mAb1在作为热稳定剂的5%蔗糖的存在下在37℃下在范围为pH 4.5、5.0和6.0的一系列L-组氨酸和乙酸盐缓冲液中孵育28天,在液体调配物中检查pH和缓冲液对mAb1热稳定性的影响。基于针对分子量物类的SE-UPLC分析和针对电荷变体的CEX-UPLC分析的结果,聚集(即,HMW物类的形成)和电荷变体的形成是主要降解途径。mAb1在pH 5.0和6.0的L-组氨酸缓冲液中与在pH 5.0的乙酸盐缓冲液中的稳定性相当,如表2所示。

表2:pH和缓冲液对在37℃下孵育28天的150mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM L-组氨酸或 10 mM 乙酸盐、5% 蔗糖
填充体积	0.3 mL
容器/封闭件	2 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶®，具有 FluroTec 涂覆的 4432/50 丁基橡胶塞

pH/缓冲液	%通过 SE-UPLC 回收的总蛋白质[a]	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[b]			通过 CEX-UPLC 获得的带电荷变体的变化[b]		
		%HMW	%天然	%LMW	%酸性	%主要	%碱性
pH 6.0 L-组氨酸	100	1.4	-1.8	0.4	7.8	-8.2	0.4
pH 5.0 L-组氨酸	97	1.5	-2.0	0.5	5.3	-8.0	2.7
pH 5.0 乙酸盐	100	1.6	-2.1	0.5	6.0	-8.7	2.7
pH 4.5 乙酸盐	95	4.3	-5.8	1.5	8.4	-12.5	4.0

[a]%总蛋白质回收率定义为:第28天由SE-UPLC确定的总峰面积/第0天由SE-UPLC确定的总峰面积*100%。

[b]报告为相对于起始材料的纯度变化。在所有调配物中,起始材料(未孵育)包含≥89.1%的天然峰(通过SE-UPLC获得)和≥64.8%的主峰(通过CEX-UPLC获得)。

实施例2:表面活性剂和热稳定剂对抗IL-33抗体稳定性的影响

[0121] 使用研究批次的材料,首先在液体调配物中检查两种表面活性剂,即0.1%聚山梨醇酯20和0.1%聚山梨醇酯80,对5mg/mL mAb1的热稳定性的影响。热稳定性研究的结果汇总于表3中。当在45℃下孵育时,相对于不含任何表面活性剂的对照调配物,聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的添加对mAb1的热稳定性产生不利影响。观察到高分子量物类和电荷变体的增加。与添加0.1%聚山梨醇酯20相比,0.1%聚山梨醇酯80的添加导致HMW物类的相对增加和电荷变体形式的形成较少。

[0122] 使用具有代表性的研究批次的材料在50mg/mL的mAb1浓度下进行另一研究,以探讨聚山梨醇酯80的浓度。研究中包括的聚山梨醇酯80浓度为0%、0.01%、0.02%、0.04%、0.06%、0.08%和0.1%。结果汇总于表4和5中。当搅拌60分钟时,对于不含聚山梨醇酯80的样品,观察到HMW的相对百分比增加了0.8%(表4)。SE-UPLC色谱图的检查表明,这种增加是由于形成了在起始材料中不存在的更高阶的聚集体峰。≥0.02%聚山梨醇酯80的添加防止

在搅拌60分钟后形成这种聚集体物类。当在45℃下孵育28天时,mAb1的热稳定性不受所研究的聚山梨醇酯浓度的影响(表5)。

[0123] 当与5%蔗糖一起配制并在加速条件下孵育时,液体调配物中的5mg/mL mAb1表现出改善的稳定性,如表3所示。在45℃下孵育28天后,与不含蔗糖的对照调配物的1.2%增加相比,含有5%蔗糖的调配物中的HMW物类的相对量增加了0.7%。

表3:表面活性剂对在45℃下孵育28天的5mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物	5 mg/mL mAb1、20 mM L-组氨酸 pH 6.0
填充体积	0.2 mL

容器/封闭件		96 孔 CZ 板，具有 C4 盖							
助溶剂/表面活性剂	浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	pH	%通过 SE-UPLC 回收的总蛋白质	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[a]			通过 CEX-UPLC 获得的电荷变体的变化[a]b		
				%HMW	%天然	%LMW	%酸性	%主要	%碱性
无助溶剂/表面活性剂	0.00	6.0	104	1.2	-1.4	0.2	2.6	-3.9	1.4
5%（w/v）蔗糖，无助溶剂/表面活性剂	0.00	6.0	110	0.7	-0.9	0.1	3.8	-5.4	1.6
5%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 20	0.01	5.9	107	16.6	-16.7	0.2	1.9	-25.0	23.0
5%（w/v）蔗糖、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80	0.01	5.9	109	11.5	-11.9	0.4	5.6	-11.8	6.2

[a]报告为相对于起始材料的纯度变化。在所有四种调配物中,起始材料(未孵育)包含≥97.2%的天然峰(通过SE-UPLC获得)和≥57.6%的主峰(通过CEX-UPLC获得)。

[b]在本研究的第14天时间点对数据进行分析,因为含有聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80的调配物的CEX色谱图在第28天时间点由于各样品的严重降解而无法整合。

表4:聚山梨醇酯80浓度对搅拌后(涡旋120分钟)的50mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物	50 mg/mL mAb1、10 mM L-组氨酸 pH 6.0、5%（w/v）蔗糖
填充体积	0.4 mL
容器/封闭件	2 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 FluorTec®涂覆的 4432/50 丁基橡胶塞

聚山梨醇酯 80	颜色和外观	浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	pH	%通过 RP-UPLC 回收的总蛋白质	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[a]			通过 CEX-UPLC 获得的电荷变体的变化[aa]		
					%HMW	%天然	%LMW	%酸性	%主要	%碱性
无聚山梨醇酯 80	通过	0.01	6.0	96	0.8	-0.8	0.0	-0.2	0.7	-0.5
0.02%（w/v）	通过	0.00	6.1	97	0.0	0.0	0.0	-0.8	0.8	0.0
0.04%（w/v）	通过	0.01	6.0	102	0.0	0.0	0.0	0.7	-0.5	-0.1
0.06%（w/v）	通过	0.01	6.1	99	0.0	0.0	0.0	-0.2	0.2	0.1
0.08%（w/v）	通过	0.00	6.0	95	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1%（w/v）	通过	0.00	6.0	99	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	-0.1

[a]报告为相对于起始材料的纯度变化。在所有六种调配物中,起始材料(未孵育)包含97.9%的天然峰(通过SE-UPLC获得)和≥68.7%的主峰(通过CEX-UPLC获得)。

表5:聚山梨醇酯80浓度对在45℃下孵育28天的50mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物				50 mg/mL mAb1、10 mM L-组氨酸 pH 6.0、5%（w/v）蔗糖		
填充体积				0.4 mL		
容器/封闭件				2 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 FluorTec®涂覆的 4432/50 丁基橡胶塞		
聚山梨醇酯 80	颜色和外观	浊度（在 405 nm	pH	%通过 RP-UPLC 回收的总	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[a]	通过 CEX-UPLC 获得的电荷变体的变化[a]

		处的OD增加)		蛋白质	%HMW	%天然	%LMW	%酸性	%主要	%碱性
无PS-80	通过	0.01	6.1	96	3.4	-4.9	1.5	31.7	-32.3	0.6
0.02%(w/v)	通过	0.01	6.1	96	3.5	-5.0	1.5	31.1	-31.6	0.5
0.04%(w/v)	通过	0.01	6.1	101	3.5	-5.0	1.5	32.4	-32.9	0.5
0.06%(w/v)	通过	0.01	6.1	99	3.4	-5.1	1.6	31.6	-32.3	0.8
0.08%(w/v)	通过	0.01	6.1	96	3.4	-5.0	1.7	30.1	-31.2	1.0
0.1%(w/v)	通过	0.01	6.1	98	3.6	-5.2	1.6	30.4	-31.0	0.6

[a]报告为相对于起始材料的纯度变化。在所有六种调配物中,起始材料(未孵育)包含97.9%的天然峰(通过SE-UPLC获得)和≥68.7%的主峰(通过CEX-UPLC获得)。

实施例3:粘度调节剂对抗IL-33抗体稳定性的影响

[0124] mAb1可容纳在预填充注射器(PFS)中,并通过递送装置(如自动注射器)递送。粘度与通过预填充注射器(PFS)注射的容易程度相关。维持合理的低粘度有利于递送装置(如自动注射器)的开发。

[0125] 检查了pH对处于10mM L-组氨酸缓冲液中的150mg/mL mAb1的粘度的影响。如图1所示,mAb1粘度在4.8至6.7的pH范围下高度依赖于pH。pH越低,mAb1粘度就越低。另外在具有以下可能粘度调节剂即乙酸钠、L-精氨酸盐酸盐、L-谷氨酸钠和氯化镁(最高至200mM)的mAb1液体调配物中检查赋形剂对调配物粘度的影响。基础调配物包含150mg/mL mAb1、27mM乙酸盐和5%蔗糖,pH 5.3。结果在图2中示出。25-150mM的所有这些赋形剂在pH 5.3下将150mg/mL mAb1的粘度降低2-5cP。

[0126] 粘度调节剂对150mg/mL mAb1的稳定性的影响另外通过将调配物在37℃°下孵育34天进行检查。HMW物类的形成是主要降解途径,并且结果在图3中示出。与不含任何粘度调节剂的对照调配物相比,氯化镁或乙酸钠的添加促进在37℃孵育后形成HMW。另一方面,L-精氨酸盐酸盐和L-谷氨酸钠不对mAb1稳定性产生不利影响。相反,75mM L-精氨酸盐酸盐针对HMW形成改善了mAb1稳定性。

[0127] 基于粘度降低效果和对热稳定性的影响,选择L-精氨酸盐酸盐作为mAb1调配物的粘度调节剂。

实施例4:配方参数对粘度和稳定性的影响

[0128] 应用定制实验设计,了解各调配物组分以及pH对mAb1的稳定性和粘度的影响,以及参数对所述稳定性和粘度的相互作用。本研究中的配方参数包括蛋白质浓度(135-165mg/mL)、蔗糖浓度(5-9%)、L-精氨酸盐酸盐浓度(0-75mM)和pH。对于本研究中的所有调

配物,表面活性剂保持恒定在0.1％。

[0129] 在40℃/75％RH下孵育28天前后,调配物的粘度保持不变。

[0130] 使用具有标准最小平方专用性(standard least squares personality)和效果杠杆强调(effect leverage emphasis)的JMP 12,通过拟合模型分析粘度对主要配方参数的关系。影响调配物粘度的主要因素是mAb1浓度、pH和L-精氨酸盐酸盐浓度,如图4A所示。

[0131] 还探讨了在40℃/75％ RH下孵育28天后调配物的稳定性。对于在40℃/75％RH下孵育28天之后的14种调配物,在颜色和外观、浊度、pH变化、蛋白质回收或电荷变体变化上未观察到有意义的差异。主要稳定性的代表性属性是HMW物类的形成。

[0132] 使用具有标准最小平方专用性和效果杠杆强调的JMP 12,通过拟合模型分析HMW形成速率对主要配方参数的关系。影响HMW形成的主要因素是pH、L-精氨酸盐酸盐浓度和蔗糖浓度,如图4B所示。

[0133] 调配物组成的选择是基于使用JMP12期望函数最小化调配物粘度和HMW形成速率。使用多参数分析,产生抗体(mAb1)浓度为150mg/ml的含有5％蔗糖和70mM L-精氨酸盐酸盐(pH 5.3)的组合物。此调配物最大限度地降低了调配物粘度以及HMW的形成。同时降低了粘度和稳定性变化对赋形剂组成变化的敏感性。

实施例5:表面活性剂浓度对抗IL-33抗体稳定性的影响

[0134] 在以上实施例2中讨论的研究中,聚山梨醇酯80被鉴定为稳定表面活性剂。本研究的基础调配物是150mg/mL mAb1、10mM乙酸盐缓冲液、5％(w/v)蔗糖和70mM L-精氨酸盐酸盐。在初始评估中,聚山梨醇酯80的浓度为0.01％、0.02％、0.04％、0.05％、0.06％、0.08％和0.1％。结果汇总于表6中。当在250rpm下轨道振荡48小时后,对于含有较低水平的聚山梨醇酯80的样品,观察到HMW相对百分比的增加。≥0.055％聚山梨醇酯80的添加防止在48小时轨道振荡后形成此聚集体物类。

表6:聚山梨醇酯80浓度对轨道振荡48h后的150mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐缓冲液、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐				
填充体积	2.5 mL				
容器/封闭件	5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 FluorTec®涂覆的 4432/50 丁基橡胶塞				
颜色和外观	%通过 SEC-UPLC 回收的总蛋白质	%通过 CAD 测量的聚山梨醇酯 80	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[a]		
			%HMW	%天然	%LMW
通过	100	0.021	23.5	-23.5	0.0
通过	100	0.033	4.1	-4.1	0.0
通过	99	0.055	0.1	-0.1	0.0
通过	100	0.063	0.0	0.0	0.0
通过	99	0.070	0.0	0.0	0.0
通过	99	0.087	0.0	0.0	0.0
通过	99	0.102	0.0	0.0	0.0

[a]报告为相对于起始材料的纯度变化。起始材料(未孵育)包含98.6%的天然峰(通过SE-UPLC获得)。

[0135] 通过研究搅拌稳定性以及热稳定性,进一步检查150mg/mL mAb1调配物中聚山梨醇酯80的可接受范围。在相同基础调配物的情况下,在此范围研究中,聚山梨醇酯80的浓度为0.02%、0.05%、0.08%和0.12%。使调配物在40℃/75% RH下经受48小时的250rpm轨道振荡和热应力,持续一个月。轨道振荡的结果证实,≥0.05%的聚山梨醇酯80防止在轨道振荡48小时后形成此聚集体物类(参见表7)。mAb1的热稳定性不受所研究的聚山梨醇酯浓度的影响(参见表7)。这些结果表明,0.05-0.12%的聚山梨醇酯80提供足以防止在搅拌应力下形成聚集体的稳定性,而不对调配物稳定性产生不利影响。基于这些结果,选择0.08%目标浓度的聚山梨醇酯80用于150mg/mL mAb1调配物。

表7:聚山梨醇酯80浓度对轨道振荡48h后的150mg/mL mAb1的稳定性的影响

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐缓冲液、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐						
填充体积	2.5 mL						
容器/封闭件	5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 FluorTec®涂覆的 4432/50 丁基橡胶塞						
聚山梨醇酯 80	颜色和外观	浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	pH	%通过 SEC-UPLC 回收的总蛋白质	通过 SE-UPLC 获得的纯度变化[a]		
					%HMW	%天然	%LMW
应力：48 h 的 250 rpm 轨道振荡							
0.02%（w/v）	通过	0.01	5.4	100	6.4	-6.4	0.0
0.05%（w/v）	通过	0.00	5.4	100	0.1	-0.1	0.0
0.08%（w/v）	通过	0.00	5.4	100	0.0	-0.1	0.1
0.12%（w/v）	通过	0.00	5.4	99	0.0	0.0	0.1
应力：40℃/75% RH，持续一个月							
0.02%（w/v）	通过	0.01	5.4	99	2.9	-3.5	0.6
0.05%（w/v）	通过	0.00	5.4	98	3.0	-3.7	0.7
0.08%（w/v）	通过	0.01	5.4	98	2.9	-3.6	0.7
0.12%（w/v）	通过	0.01	5.4	99	3.0	-3.6	0.7

[a]报告为相对于起始材料的纯度变化。起始材料(未孵育)包含97.7％的天然峰(通过SE-UPLC获得)。

实施例6:液体配制的抗IL-33抗体药物物质的稳定性

[0136] 进行持续性长期储存稳定性研究,以评估mAb1的调配物经36个月储存在-80℃、-30℃和-20℃下的稳定性。当在-80℃、-30℃和-20℃下储存24个月时,含有150mg/ml的mAb1的组合物在物理和化学上是稳定的,如表9至10所示。在任何所监测的属性上均未检测到物理或化学稳定性的明显变化。此外,已显示含有150mg/ml mAb1的组合物当在-80℃、-30℃和-20℃下储存至少9个月时是稳定的(参见表11至13)。最后,已显示含有15mg/ml mAb1的组合物当在-80℃、-30℃和-20℃下储存至少9个月时是稳定的(参见表16至18)。迄今为止收集的所有结果在以下表8至20中示出。

表8:在-80℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、27 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		0.6 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-80°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	102	103	102	104	105	105	103	101
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	%天然	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.1
	%LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	29.4	29.7	29.4	29.4	29.8	29.7	29.5	30.0	29.3
	%主要	66.1	65.6	65.8	65.8	65.6	65.7	64.6	65.1	65.9
	%碱性	4.5	4.7	4.8	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	4.8

表9:在-30℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、27 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		0.6 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-30°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	103	104	104	103	106	107	104	104
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6
	%天然	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.0
	%LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	29.4	29.6	29.5	29.4	29.7	29.8	29.5	29.6	29.5
	%主要	66.1	65.8	65.8	65.8	65.6	65.6	64.7	65.6	65.7
	%碱性	4.5	4.7	4.7	4.8	4.7	4.6	5.9	4.9	4.8

表10:在-20℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、27 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.1%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	0.6 mL								
容器/封闭件	5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
	在-20°C 下的储存时间（月）								
测定	0	1	3	6	9	12	18	24	36

颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
pH		5.2	5.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	103	104	105	107	108	110	108	107
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6
	%天然	98.0	98.1	98.0	98.0	97.9	98.1	98.0	98.0	98.0
	%LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	29.4	29.5	29.5	29.7	29.8	29.4	29.3	29.8	29.7
	%主要	66.1	65.8	65.7	65.6	65.5	65.9	64.7	65.3	65.6
	%碱性	4.5	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	6.0	4.9	4.8

表11:在-80℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	2.0 mL								
容器/封闭件	5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
	在-80°C 下的储存时间（月）								
测定	0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质	100	108	105	100	98	105	100		

通过非还原 MCE 获得的纯度	%主峰纯度	97.4	NR	96.1	96.0	NR	97.2	NR		
	%LMW 物类	2.5	NR	3.8	3.9	NR	2.7	NR		
	%HMW 物类	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
通过还原 MCE 获得的纯度	%纯度	94.2	NR	94.8	94.8	NR	94.2	NR		
	%LMW 物类	2.2	NR	1.7	2.1	NR	2.4	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.8	1.6	NR	1.7	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	%天然	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.1	19.0	21.4	20.0	19.6	19.7	17.6		
	%主要	66.8	66.6	66.0	67.8	67.8	67.1	70.1		
	%碱性	14.1	14.4	12.6	12.2	12.6	13.2	12.3		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.3	NR	31.2	32.2	NR	30.4	NR		
	%主要	56.3	NR	56.0	55.8	NR	57.1	NR		
	%碱性	12.4	NR	12.9	12.1	NR	12.6	NR		
%相对效力（生物测定）		116	NR	NR	NR	NR	101	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表12:在-30℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3
填充体积	2.0 mL
容器/封闭件	5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖
	在-30°C 下的储存时间（月）

测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	108	107	101	99	106	99		
通过非还原 MCE 获得的纯度	%主峰纯度	97.4	NR	96.0	95.9	NR	97.2	NR		
	%LMW 物类	2.5	NR	4.0	4.0	NR	2.7	NR		
	%HMW 物类	0.1	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
通过还原 MCE 获得的纯度	%纯度	94.2	NR	94.3	94.6	NR	94.1	NR		
	%LMW 物类	2.2	NR	2.1	1.9	NR	2.6	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.7	1.7	NR	1.7	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	%天然	99.2	99.1	99.3	99.3	99.3	99.3	99.3		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.1	19.2	21.2	20.9	19.4	19.7	17.6		
	%主要	66.8	66.3	66.2	66.9	68.0	67.1	69.9		
	%碱性	14.1	14.5	12.6	12.3	12.6	13.2	12.5		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.3	NR	30.5	30.8	NR	30.9	NR		
	%主要	56.3	NR	57.1	57.0	NR	57.0	NR		
	%碱性	12.4	NR	12.4	12.3	NR	12.1	NR		
%相对效力（生物测定）		116	NR	NR	NR	NR	149	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表13:在-20℃下储存的150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.0 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-20°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00		
pH		5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	108	108	100	99	106	100		
非还原 MCE	%主峰纯度	97.4	NR	96.0	96.1	NR	97.2	NR		
	%LMW 物类	2.5	NR	3.9	3.8	NR	2.7	NR		
	%HMW 物类	0.1	NR	0.0	0.1	NR	0.2	NR		
还原 MCE	%纯度	94.2	NR	94.3	95.1	NR	95.1	NR		
	%LMW 物类	2.2	NR	2.3	1.9	NR	2.0	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
	%天然	99.2	99.2	99.2	99.3	99.3	99.3	99.3		
	%LMW	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.1	19.2	21.0	20.0	19.4	19.6	17.6		
	%主要	66.8	66.4	66.3	67.8	68.0	67.5	69.9		
	%碱性	14.1	14.4	12.7	12.2	12.6	13.0	12.5		
通过 iCIEF	%酸性	31.3	NR	31.7	31.8	NR	30.8	NR		
进行的电荷变体分析	%主要	56.3	NR	56.1	56.1	NR	56.5	NR		
	%碱性	12.4	NR	12.1	12.2	NR	12.8	NR		
%相对效力（生物测定）		116	NR	NR	NR	NR	125	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表14:150mg/mL mAb10配制的药物物质的稳定性-加速条件的影响研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3						
填充体积		2.0 mL						
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖						
			5℃储存（月）		25℃/60% RH 储存（月）		40℃/75% RH 储存（月）	
测定		T = 0	1	2	1	2	1	2
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	109	103	110	107	108	106
非还原 MCE	%主峰纯度	97.4	96.3	96.4	96.1	95.7	93.8	92.7
	%LMW 物类	2.5	3.7	3.5	3.6	3.8	5.2	5.7
	%HMW 物类	0.1	0.1	0.1	0.4	0.5	1.0	1.6
还原 MCE	%纯度	94.2	94.2	94.8	94.5	94.5	94.1	92.1
	%LMW 物类	2.2	2.3	2.0	2.1	2.2	2.4	3.8
	%NGHC	1.7	1.7	1.7	1.8	1.6	1.7	1.8
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.8	1.0	2.4	5.1
	%天然	99.2	99.1	99.2	98.8	98.8	96.6	94.1
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.9	0.8
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.1	19.0	19.6	18.9	21.9	28.7	50.0
	%主要	66.8	66.6	67.9	66.3	64.9	55.7	36.5
	%碱性	14.1	14.3	12.6	14.8	13.2	15.5	13.5
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.3	31.7	31.6	32.2	33.0	37.7	46.2
	%主要	56.3	55.5	56.3	54.6	53.5	46.3	35.6
	%碱性	12.4	12.8	12.1	13.3	13.5	16.0	18.2

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表15:150mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性-应力条件的影响研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3				
填充体积		2.0 mL				
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖				
		无应力	轨道振荡（小时）		冷冻/解冻（循环）	
测定		T = 0	24	48	4	8
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	101	102	99	114
非还原 MCE	%主峰纯度	97.4	NR	96.0	NR	97.4
	%LMW 物类	2.5	NR	3.9	NR	2.5
	%HMW 物类	0.1	NR	0.1	NR	0.1
还原 MCE	%纯度	94.2	NR	94.5	NR	94.9
	%LMW 物类	2.2	NR	2.1	NR	2.2
	%NGHC	1.7	NR	1.7	NR	1.5
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	%天然	99.2	99.2	99.1	99.3	99.2
	%LMW	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.1	19.4	19.2	19.7	19.6
	%主要	66.8	66.5	66.5	66.6	66.7
	%碱性	14.1	14.1	14.3	13.7	13.8
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.3	NR	31.2	NR	31.8
	%主要	56.3	NR	56.3	NR	56.0
	%碱性	12.4	NR	12.6	NR	12.2

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表16:在-80℃下储存的15mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.0 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-80°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	106	100	99	100	101	97		
非还原 MCE	%主峰纯度	96.6	NR	96.8	96.5	NR	97.7	NR		
	%LMW 物类	3.4	NR	3.1	3.4	NR	2.2	NR		
	%HMW 物类	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
还原 MCE	%纯度	94.5	NR	94.9	94.9	NR	95.0	NR		
	%LMW 物类	2.0	NR	2.0	2.2	NR	2.0	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.7	1.6	NR	1.6	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4		
	%天然	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.2	20.7	20.6	19.0	19.8	17.6		
	%主要	66.8	66.6	66.8	67.2	68.7	67.1	70.1		
	%碱性	13.9	14.1	12.5	12.2	12.3	13.1	12.3		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.0	NR	30.7	30.6	NR	31.1	NR		
	%主要	56.9	NR	57.4	57.0	NR	56.2	NR		
	%碱性	12.1	NR	12.0	12.4	NR	12.7	NR		
%相对效力（生物测定）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表17:在-30℃下储存的15mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.0 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-30℃下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	106	100	100	99	102	97		
非还原 MCE	%主峰纯度	96.6	NR	96.8	96.7	NR	97.5	NR		
	%LMW 物类	3.4	NR	3.1	3.3	NR	2.4	NR		
	%HMW 物类	0.0	NR	0.1	0.1	NR	0.1	NR		
还原 MCE	%纯度	94.5	NR	95.3	95.1	NR	94.5	NR		
	%LMW 物类	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.1	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.6	1.6	NR	1.7	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4		
	%天然	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.5	20.5	20.1	19.7	19.8	17.8		
	%主要	66.8	66.3	67.0	67.9	67.8	67.1	70.0		
	%碱性	13.9	14.2	12.5	12.0	12.5	13.1	12.3		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.0	NR	30.3	30.5	NR	31.2	NR		
	%主要	56.9	NR	57.6	56.9	NR	55.9	NR		
	%碱性	12.1	NR	12.1	12.6	NR	12.9	NR		
%相对效力（生物测定）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表18:在-20℃下储存的15mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.0 mL								
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖								
		在-20°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.4	5.3	5.4		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	107	100	100	99	102	98		
非还原 MCE	%主峰纯度	96.6	NR	96.5	96.5	NR	97.8	NR		
	%LMW 物类	3.4	NR	3.3	3.5	NR	2.2	NR		
	%HMW 物类	0.0	NR	0.2	0.1	NR	0.1	NR		
还原 MCE	%纯度	94.5	NR	94.9	94.8	NR	94.7	NR		
	%LMW 物类	2.0	NR	1.8	1.9	NR	2.0	NR		
	%NGHC	1.7	NR	1.7	1.8	NR	1.7	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4		
	%天然	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.3	20.3	19.7	19.2	19.6	17.6		
	%主要	66.8	66.5	67.2	68.1	68.1	67.2	69.9		
	%碱性	13.9	14.1	12.6	12.2	12.7	13.2	12.5		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.0	NR	30.3	30.9	NR	30.9	NR		
	%主要	56.9	NR	56.9	57.1	NR	56.2	NR		
	%碱性	12.1	NR	12.8	12.0	NR	13.0	NR		
%相对效力（生物测定）		82	NR	NR	NR	NR	NA	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表19:15mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性-加速条件的影响研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3						
填充体积		2.0 mL						
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖						
			5℃储存（月）		25℃/60% RH 储存（月）		40℃/75% RH 储存（月）	
测定		T＝0	1	2	1	2	1	2
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	107	102	109	104	110	103
非还原 MCE	%主峰纯度	96.6	96.8	96.8	96.6	96.6	95.4	94.6
	%LMW 物类	3.4	3.1	3.1	3.3	3.2	4.4	5.0
	%HMW 物类	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4
还原 MCE	%纯度	94.5	94.4	94.6	95.3	94.7	93.4	93.5
	%LMW 物类	2.0	2.0	1.9	2.0	2.1	2.6	2.7
	%NGHC	1.7	1.8	1.7	1.7	1.6	1.8	1.7
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.9	2.0
	%天然	99.3	99.3	99.4	99.3	99.3	98.6	97.2
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.5	0.9
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.3	19.4	20.2	21.6	27.3	46.8
	%主要	66.8	66.6	68.1	65.2	65.2	57.1	39.3
	%碱性	13.9	14.2	12.5	14.7	13.2	15.6	14.0
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.0	29.6	31.0	30.5	32.2	37.2	46.6
	%主要	56.9	58.2	56.6	56.3	53.7	48.2	39.1
	%碱性	12.1	12.2	12.4	13.3	14.1	14.6	14.3

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表20:15mg/mL mAb1配制的药物物质的稳定性-应力条件的影响研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3				
填充体积		2.0 mL				
容器/封闭件		5 mL 聚碳酸酯小瓶，具有硅酮内衬的聚丙烯螺旋盖				
		无应力	轨道振荡（小时）		冷冻/解冻（循环）	
测定		T = 0	24	48	4	8
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	99	99	98	115
非还原 MCE	%主峰纯度	96.6	NR	96.7	NR	97.7
	%LMW 物类	3.4	NR	3.3	NR	2.2
	%HMW 物类	0.0	NR	0.0	NR	0.1
还原 MCE	%纯度	94.5	NR	95.1	NR	94.5
	%LMW 物类	2.0	NR	1.8	NR	2.1
	%NGHC	1.7	NR	1.7	NR	1.7
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.4	99.3
	%LMW	0.4	0.4	0.5	0.2	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.2	19.4	20.0	20.1
	%主要	66.8	66.9	66.5	66.8	66.6
	%碱性	13.9	14.0	14.1	13.2	13.3
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.0	NR	30.8	NR	31.0
	%主要	56.9	NR	56.7	NR	56.8
	%碱性	12.1	NR	12.5	NR	12.3

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

实施例7:液体配制的抗IL-33抗体药物产品的稳定性

[0137] 对于玻璃小瓶中的mAb1的15mg/mL和150mg/mL药物产品调配物,迄今为止可获得九个月的稳定性研究数据。当在2-8℃下储存9个月时,两种抗体浓度在物理和化学上都是

稳定的(参见表21和22)。当在2-8℃下储存24个月时,观察到150mg/ml mAb1药物产品的另一稳定性研究在物理和化学上是稳定的(参见表23)。在任何所监测的属性上均未检测到物理或化学稳定性的明显变化。

[0138] 在加速和应力条件下孵育后对15mg/mL和150mg/mL的mAb1药物产品调配物的分析的结果分别提供于表24和25中。当搅拌(在环境温度下以250rpm轨道振荡)48小时时,mAb1药物产品调配物在物理和化学上是稳定的。在任何所监测的属性上均未检测到物理或化学稳定性的明显变化。对于15mg/mL和150mg/mL的药物产品调配物,当在25℃下孵育1个月时,未观察到HMW和LMW物类的明显变化,表明mAb1药物产品调配物可以在室温下短时间暴露。在40℃/75% RH下孵育2个月后,检测到HMW物类和电荷变体的明显形成(酸性物类的相对百分比增加)。这种加速条件的结果表明,HMW物类的增加和电荷变体的形成是药物产品调配物的主要降解途径。

[0139] 另外,对于预填充注射器(PFS)中的150mg/mL药物产品调配物,迄今为止可获得六个月的稳定性研究数据。在五个PFS中测试了稳定性。稳定性数据提供于表26至34中。对于玻璃小瓶中的75mg/mL药物产品调配物,可获得三个月的稳定性研究数据(参见表36)。

表21:在2-8℃下储存的玻璃小瓶中的15mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物	15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3
填充体积	2.5 mL
容器/封闭件	5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 20 mm FluroTec®涂覆的

		West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	103	100	99	100	103	98		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	2	4	11	12	NR	13	NR		
	≥25 μm	0	0	0	0	NR	0	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	285	2093	1215	787	NR	1062	NR		
	≥10 μm	23	25	7	13	NR	7	NR		
	≥25 μm	7	2	0	3	NR	2	NR		
非还原 MCE	%主峰纯度	96.3	96.4	96.5	96.4	NR	97.2	NR		
	%LMW 物类	3.6	3.6	3.5	3.6	NR	2.6	NR		
	%HMW 物类	0.1	0.0	0.1	0.0	NR	0.2	NR		
还原 MCE	%纯度	94.5	94.2	94.9	94.1	NR	94.8	NR		
	%LMW 物类	2.1	2.2	2.1	2.2	NR	1.9	NR		
	%NGHC	1.7	1.7	1.7	1.9	NR	1.8	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4		
	%天然	99.3	99.3	99.4	99.4	99.3	99.4	99.4		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2		
通过 CEX-	%酸性	19.6	19.2	20.0	19.9	19.5	20.0	18.0		

UPLC 进行的电荷变体分析	%主要	66.5	66.7	67.4	67.7	67.8	66.6	69.4	
	%碱性	13.9	14.1	12.6	12.4	12.7	13.4	12.6	
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	30.2	30.2	30.1	30.4	NR	31.0	NR	
	%主要	57.3	57.0	57.3	57.0	NR	55.8	NR	
	%碱性	12.5	12.9	12.6	12.5	NR	13.1	NR	
%通过 CAD 回收的聚山梨醇酯 80		0.075	0.077	0.077	0.082	NR	0.088	NR	
%相对效力（生物测定）		108	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组(Formulation Development group);HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表22:在2-8℃下储存的玻璃小瓶中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	2.5 mL								
容器/封闭件	5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 20 mm FluroTec®涂覆的 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
	在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定	0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		
pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白	100	103	101	99	98	100	100		

质										
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	17	16	11	28	NR	14	NR		
	≥25 μm	1	0	0	1	NR	2	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	231	348	652	1216	NR	1157	NR		
	≥10 μm	31	11	28	20	NR	16	NR		
	≥25 μm	8	2	3	2	NR	0	NR		
非还原 MCE	%主峰纯度	95.6	95.6	95.6	96.0	NR	96.8	NR		
	%LMW 物类	4.3	4.4	4.1	3.7	NR	2.8	NR		
	%HMW 物类	0.2	0.1	0.3	0.3	NR	0.4	NR		
还原 MCE	%纯度	94.2	93.9	94.4	94.4	NR	94.8	NR		
	%LMW 物类	2.4	2.4	2.1	2.0	NR	1.9	NR		
	%NGHC	1.8	1.9	1.7	1.8	NR	1.8	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	%天然	99.2	99.1	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.3	20.2	20.0	19.0	19.7	17.7		
	%主要	66.6	66.7	67.0	67.4	68.2	66.7	69.5		
	%碱性	14.1	14.0	12.8	12.6	12.9	13.5	12.9		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.4	30.9	30.8	30.8	NA	30.7	NR		
	%主要	56.4	56.4	56.4	56.5	NA	56.1	NR		
	%碱性	12.2	12.8	12.8	12.7	NA	13.2	NR		
%通过 CAD 回收的聚山梨醇酯 80		0.084	0.087	0.084	0.092	NR	0.090	NR		
%相对效力（生物测定）		108	NR	NR	72	NR	115	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表23:在2-8℃下储存的玻璃小瓶中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.10%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		0.5 mL								
容器/封闭件		2 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 20 mm FluroTec®涂覆的 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	102	103	103	101	106	107	102	100
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	1.5	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8	1.9	2.0	2.1
	%天然	98.0	98.0	97.9	97.8	97.7	97.8	97.6	97.6	97.4
	%LMW	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	29.4	28.4	28.2	28.2	28.3	28.8	29.1	29.0	30.1
	%主要	66.1	67.0	67.2	67.0	66.9	66.1	64.1	65.7	64.2
	%碱性	4.5	4.5	4.6	4.7	4.9	5.1	6.8	5.3	5.7

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表24:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的玻璃小瓶中的15mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物		15 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.5 mL								
容器/封闭件		5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 13 mm FluroTec®涂覆的 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
			25℃/60% RH 储存（月）			40℃/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	103	100	99	98	103	100	98	98
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	2	10	8	29	NR	13	13	NR	7
	≥25 μm	0	0	0	0	NR	0	1	NR	0
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	285	387	906	1174	NR	2222	3474	NR	378
	≥10 μm	23	13	10	11	NR	18	43	NR	10
	≥25 μm	7	5	0	3	NR	2	3	NR	0

非还原MCE	%主峰纯度	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	%LMW物类	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	%HMW物类	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1
还原MCE	%纯度	96.3	96.1	95.8	95.5	NR	95.2	94.5	NR	96.4
	%LMW物类	3.6	3.8	4.1	4.4	NR	4.6	5.5	NR	3.5
	%NGHC	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.2	0.1	NR	0.1
通过SE-UPLC获得的纯度	%HMW	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.7	1.3	0.3	0.3
	%天然	99.3	99.3	99.3	99.2	99.2	98.9	97.8	99.3	99.4
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.9	0.4	0.4
通过CEX-UPLC进行的电荷变体分析	%酸性	19.6	19.6	22.9	27.5	22.1	27.6	46.9	19.5	19.3
	%主要	66.5	66.0	63.7	59.2	62.9	57.2	39.5	66.5	66.6
	%碱性	13.9	14.4	13.4	13.3	15.0	15.2	13.6	14.0	14.0
通过iCIEF进行的电荷变体分析	%酸性	30.2	30.2	32.7	36.8	NR	38.0	45.9	NR	30.2
	%主要	57.3	55.8	53.5	49.2	NR	47.8	40.4	NR	57.4
	%碱性	12.5	14.0	13.9	14.0	NR	14.2	13.8	NR	12.5
%通过CAD获得的聚山梨醇酯80		0.075	0.078	0.077	0.082	NR	0.078	0.075	NR	0.076

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表25:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的玻璃小瓶中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精

		氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.5 mL								
容器/封闭件		5 mL 的 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，具有 13 mm FluroTec®涂覆的 West S2-451 4432/50 GRY B2-40 塞子								
			25°C/60% RH 储存（月）			40°C/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
pH		5.3	5.2	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	104	101	100	97	102	98	101	101
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	17	16	16	56	NR	30	46	NR	13
	≥25 μm	1	0	0	2	NR	1	1	NR	0
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	231	903	2053	2700	NR	2919	1781	NR	514
	≥10 μm	31	25	13	61	NR	48	38	NR	16
	≥25 μm	8	3	1	8	NR	2	2	NR	2
非还原 MCE	%主峰纯度	95.6	95.5	94.2	94.1	NR	94.1	92.1	NR	95.6
	%LMW 物类	4.3	4.1	5.4	5.3	NR	5.3	6.5	NR	4.3
	%HMW 物类	0.2	0.4	0.5	0.6	NR	0.7	1.4	NR	0.1
还原 MCE	%纯度	94.2	94.5	94.0	93.4	NR	93.6	92.2	NR	94.7
	%LMW 物类	2.4	2.0	2.4	3.0	NR	2.7	3.5	NR	1.9
	%NGHC	1.8	1.7	1.8	1.7	NR	1.8	1.7	NR	1.7

通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.4	2.2	3.9	0.5	0.5
	%天然	99.2	98.9	98.7	98.4	98.0	96.9	95.4	99.2	99.1
	%LMW	0.4	0.4	0.3	0.3	0.6	0.9	0.8	0.4	0.4
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.3	19.9	21.2	28.9	23.4	28.8	48.5	19.1	19.2
	%主要	66.6	14.6	13.3	57.7	61.4	56.1	38.0	66.7	66.7
	%碱性	14.1	19.9	21.2	13.4	15.1	15.2	13.5	14.2	14.1
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.4	30.9	33.5	38.0	NR	38.7	46.2	NR	30.4
	%主要	56.4	55.4	51.8	46.6	NR	45.1	38.4	NR	57.1
	%碱性	12.2	13.7	14.7	15.4	NR	16.1	15.4	NR	12.5
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.084	0.086	0.083	0.090	NR	0.084	0.081	NR	0.084

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表26:在2-8℃下储存的1mL gOmpi注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	1.05 mL								
容器/封闭件	Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 长玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 FM30 针头护罩								
	在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定	0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		

加）										
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
%通过 SE-UPLC 回收的蛋白质		100	101	100	99	102	102	102		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	283	357	582	1128	NR	1225	NR		
	≥25 μm	1	0	1	3	NR	6	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	12982	10541	7137	7018	NR	5375	NR		
	≥10 μm	29	228	57	69	NR	67	NR		
	≥25 μm	0	3	5	0	NR	2	NR		
非还原 MCE	%主峰纯度	97.0	96.8	96.7	96.7	NR	97.4	NR		
	%LMW 物类	2.9	2.9	3.2	3.2	NR	2.2	NR		
	%HMW 物类	0.1	0.3	0.1	0.1	NR	0.4	NR		
还原 MCE	%纯度	94.8	94.9	94.4	94.9	NR	94.4	NR		
	%LMW 物类	2.3	1.8	2.2	2.1	NR	2.2	NR		
	%NGHC	1.2	1.5	1.8	1.2	NR	1.6	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.3	19.4	20.0	20.0	19.8	18.3	19.0		
	%主要	67.9	68.4	68.8	68.6	68.5	70.9	69.8		
	%碱性	11.8	12.2	11.3	11.4	11.7	10.8	11.1		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	31.0	31.3	30.2	NR	31.9	NR		
	%主要	57.3	57.2	56.7	58.6	NR	56.1	NR		
	%碱性	11.6	11.9	12.0	11.2	NR	12.0	NR		
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.079	0.080	0.081	0.091	NR	0.091	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表27:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的1mL gOmpi注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		1.05 mL								
容器/封闭件		Nuova Ompi EZ-Fill 1 mL 长玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 FM30 针头护罩								
			25°C/60% RH 储存（月）			40°C/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	100	101	99	99	100	101	101	99
通过 HIAC 进行的亚可	≥10 μm	283	613	814	975	NR	1467	1584	NR	911
	≥25 μm	1	1	1	5	NR	23	5	NR	2

见微粒分析（#/mL）										
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	12982	13554	12156	9523	NR	15308	10205	NR	15559
	≥10 μm	29	253	74	69	NR	376	79	NR	357
	≥25 μm	0	1	0	8	NR	7	7	NR	0
非还原 MCE	%主峰纯度	97.0	96.5	96.1	95.1	NR	94.5	92.3	NR	96.7
	%LMW 物类	2.9	3.2	3.5	4.1	NR	4.5	6.6	NR	3.0
	%HMW 物类	0.1	0.4	0.4	0.8	NR	1.0	1.1	NR	0.3
还原 MCE	%纯度	94.8	94.2	94.7	94.4	NR	93.7	91.0	NR	95.0
	%LMW 物类	2.3	2.7	2.3	2.6	NR	3.3	5.1	NR	1.9
	%NGHC	1.2	1.4	1.1	1.6	NR	1.4	2.3	NR	1.2
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	%天然	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.8	99.2	99.2
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.3	20.3	23.9	28.6	26.1	32.0	54.5	20.2	19.9
	%主要	67.9	67.0	63.9	59.1	60.5	54.0	33.6	67.7	67.9
	%碱性	11.8	12.7	12.2	12.3	13.4	13.9	11.9	12.1	12.2
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	31.4	33.1	41.2	NR	39.8	57.6	NR	30.3
	%主要	57.3	56.1	53.6	45.9	NR	43.7	26.6	NR	58.4
	%碱性	11.6	12.5	13.4	13.0	NR	16.5	15.7	NR	11.4
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.079	0.081	0.081	0.089	NR	0.080	0.080	NR	0.080

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表28:在2-8℃下储存的1mL BD Neopak注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		1.05 mL								
容器/封闭件		BD Neopak SCF 1 mL 长玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 BD260 针头护罩								
		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	100	100	99	101	102	102		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	34	271	108	41	NR	184	NR		
	≥25 μm	0	2	2	0	NR	2	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	790	2673	3306	1096	NR	2602	NR		
	≥10 μm	2	49	5	3	NR	15	NR		
	≥25 μm	0	3	0	0	NR	2	NR		

非还原MCE	%主峰纯度	96.9	97.0	96.7	96.5	NR	97.4	NR		
	%LMW物类	3.0	3.0	3.2	3.3	NR	2.3	NR		
	%HMW物类	0.2	0.1	0.2	0.2	NR	0.4	NR		
还原MCE	%纯度	95.4	95.2	95.2	95.0	NR	94.2	NR		
	%LMW物类	1.7	1.9	1.7	1.9	NR	2.2	NR		
	%NGHC	1.2	1.1	1.5	1.6	NR	1.9	NR		
通过SE-UPLC获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8		
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	98.9		
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
通过CEX-UPLC进行的电荷变体分析	%酸性	20.1	19.6	19.9	19.9	19.7	18.1	19.3		
	%主要	68.1	68.1	68.6	68.6	68.5	71.1	69.6		
	%碱性	11.8	12.3	11.5	11.5	11.8	10.9	11.1		
通过iCIEF进行的电荷变体分析	%酸性	30.8	30.8	30.7	30.6	NR	32.2	NR		
	%主要	57.5	57.9	58.2	57.7	NR	55.6	NR		
	%碱性	11.7	11.4	11.2	11.6	NR	12.2	NR		
%通过CAD获得的聚山梨醇酯80		0.082	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
%相对效力（生物测定）		107	NR	NR	134	NR	NA	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表29:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的1mL BD Neopak注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		1.05 mL								
容器/封闭件		BD Neopak SCF 1 mL 长玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 BD260 针头护罩								
			25℃/60% RH 储存（月）			40℃/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	100	100	98	99	100	100	100	99
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	34	132	140	179	NR	359	458	NR	404
	≥25 μm	0	2	1	3	NR	4	2	NR	0
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	790	3455	2674	2872	NR	5749	6190	NR	4523
	≥10 μm	2	53	13	23	NR	69	33	NR	116
	≥25 μm	0	5	2	3	NR	0	0	NR	0
非还原 MCE	%主峰纯度	96.9	96.4	96.0	95.3	NR	94.6	92.5	NR	97.0
	%LMW 物类	3.0	3.3	3.6	4.3	NR	4.4	6.2	NR	3.0
	%HMW 物类	0.2	0.3	0.4	0.5	NR	1.0	1.3	NR	0.1

还原 MCE	%纯度	95.4	95.2	94.3	93.9	NR	93.4	91.7	NR	95.2
	%LMW 物类	1.7	2.0	2.5	2.8	NR	3.1	4.4	NR	1.8
	%NGHC	1.2	1.2	1.6	1.4	NR	1.7	2.0	NR	1.1
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	%天然	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.1	20.3	24.3	28.8	25.7	32.0	55.1	19.9	19.9
	%主要	68.1	67.0	63.5	58.9	60.7	54.1	33.3	68.0	67.7
	%碱性	11.8	12.6	12.2	12.3	13.6	13.9	11.6	12.1	12.4
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	30.8	31.7	32.9	37.3	NR	40.1	56.7	NR	30.6
	%主要	57.5	55.4	53.3	48.7	NR	43.1	25.8	NR	57.5
	%碱性	11.7	12.9	13.8	14.1	NR	16.8	17.5	NR	11.9
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.082	0.080	0.082	0.089	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表30:在2-8℃下储存的2.25mL gOmpi注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3
填充体积	2.14 mL
容器/封闭件	Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 FM30 针头护罩

测定		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.3	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	100	100	98	100	103	102		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	3104	790	2428	3381	NR	2406	NR		
	≥25 μm	2	1	11	35	NR	15	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	18565	22777	16440	24709	NR	12492	NR		
	≥10 μm	146	325	107	156	NR	107	NR		
	≥25 μm	0	1	0	3	NR	3	NR		
非还原 MCE	%主峰纯度	97.1	97.0	97.3	97.3	NR	97.6	NR		
	%LMW 物类	2.9	2.9	2.6	2.6	NR	2.1	NR		
	%HMW 物类	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR		
还原 MCE	%纯度	94.5	95.3	95.4	94.7	NR	94.6	NR		
	%LMW 物类	2.1	2.1	1.5	1.9	NR	1.9	NR		
	%NGHC	1.5	1.0	1.2	1.6	NR	1.8	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8		
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.1	99.0	99.0	99.0		
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.2	19.4	19.8	19.7	19.3	18.5	19.1		
	%主要	68.0	68.4	68.8	68.9	69.0	70.7	69.8		
	%碱性	11.9	12.2	11.4	11.4	11.7	10.9	11.1		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.1	NR	30.6	30.8	NR	31.2	NR		
	%主要	57.3	NR	58.3	57.4	NR	56.8	NR		
	%碱性	11.6	NR	11.1	11.8	NR	12.0	NR		
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.080	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表31:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的2.25mL gOmpi注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	2.14 mL								
容器/封闭件	Nuova Ompi EZ-Fill 2.25 mL 玻璃注射器，具有 27G 薄壁针头和 FM30 针头护罩								
		25℃/60% RH 储存（月）			40℃/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.2
%通过 RP-UPLC 回收的蛋	100	100	100	99	99	100	100	99	99

白质										
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	3104	1045	1956	2270	NR	2339	1362	NR	3139
	≥25 μm	2	1	2	11	NR	0	1	NR	11
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	18565	21342	12788	13835	NR	13671	9727	NR	28368
	≥10 μm	146	394	120	79	NR	1112	80	NR	674
	≥25 μm	0	0	7	3	NR	8	2	NR	0
非还原 MCE	%主峰纯度	97.1	96.6	96.6	95.6	NR	94.7	92.8	NR	97.2
	%LMW 物类	2.9	3.2	3.1	3.8	NR	4.4	6.0	NR	2.7
	%HMW 物类	0.1	0.2	0.4	0.6	NR	0.9	1.2	NR	0.1
还原 MCE	%纯度	94.5	95.1	94.8	94.8	NR	93.4	91.8	NR	94.8
	%LMW 物类	2.1	1.9	1.8	2.3	NR	3.3	4.9	NR	2.1
	%NGHC	1.5	1.1	1.8	1.3	NR	1.6	1.4	NR	1.4
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.7	0.5	0.5
	%天然	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.7	99.3	99.3
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.2	20.8	23.9	28.7	25.8	32.1	54.7	20.2	19.8
	%主要	68.0	66.4	64.0	59.0	60.6	54.3	33.6	67.8	67.9
	%碱性	11.9	12.8	12.1	12.3	13.6	13.6	11.7	12.0	12.4
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.1	31.1	37.0	37.6	NR	40.3	57.4	NR	30.5
	%主要	57.3	56.0	50.9	48.1	NR	44.5	26.8	NR	57.5
	%碱性	11.6	12.9	12.1	14.2	NR	15.3	15.8	NR	12.0
%通过 CAD 获得的聚山梨		0.080	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.080

醇酯 80										

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表32:在2-8℃下储存的2.25mL BD Neopak注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.14 mL								
容器/封闭件		BD Neopak SCF 2.25 mL 长玻璃注射器，27G 薄壁针头和 BD260 针头护罩								
		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	101	100	99	100	102	103		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	296	363	513	560	NR	573	NR		
	≥25 μm	0	1	1	6	NR	5	NR		
通过 MFI 进行的微粒分	2 至 10 μm	3562	14700	6832	12464	NR	6453	NR		
	≥10 μm	25	176	18	20	NR	41	NR		
	≥25 μm	2	1	2	2	NR	5	NR		

析（颗粒/mL）										
非还原MCE	%主峰纯度	97.8	97.0	97.5	97.2	NR	97.3	NR		
	%LMW物类	2.2	2.9	2.3	2.5	NR	2.3	NR		
	%HMW物类	0.1	0.1	0.2	0.3	NR	0.4	NR		
还原MCE	%纯度	94.9	95.0	94.1	94.4	NR	94.8	NR		
	%LMW物类	1.7	2.0	2.2	2.0	NR	2.0	NR		
	%NGHC	1.6	1.4	2.0	1.7	NR	1.6	NR		
通过SE-UPLC获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8		
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9		
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
通过CEX-UPLC进行的电荷变体分析	%酸性	20.2	19.9	19.9	19.8	19.2	18.2	19.3		
	%主要	67.9	67.9	68.8	68.8	69.1	70.9	69.9		
	%碱性	12.0	12.2	11.3	11.4	11.7	10.9	10.9		
通过iCIEF进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	32.5	NR		
	%主要	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	55.1	NR		
	%碱性	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	12.4	NR		
%通过CAD获得的聚山梨醇酯80		0.80	0.081	0.082	0.091	NR	0.091	NR		
%相对效力（生物测定）		99	NR	NR	128	NR	NA	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表33:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的2.25mL BD Neopak注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物		150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积		2.14 mL								
容器/封闭件		BD Neopak SCF 2.25 mL 长玻璃注射器，27G 薄壁针头和 BD260 针头护罩								
			25℃/60% RH 储存（月）			40℃/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定		0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.00	0.00
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质		100	100	100	100	99	100	101	100	99
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	296	479	698	357	NR	468	609	NR	642
	≥25 μm	0	0	1	2	NR	1	1	NR	1
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	3562	11550	7486	6464	NR	12808	9128	NR	13532
	≥10 μm	25	154	38	36	NR	179	48	NR	243
	≥25 μm	2	1	2	5	NR	5	0	NR	3
非还原 MCE	%主峰纯度	97.8	96.9	96.5	95.9	NR	95.4	93.2	NR	97.2
	%LMW 物类	2.2	3.0	3.2	3.6	NR	4.1	5.5	NR	2.7
	%HMW 物类	0.1	0.2	0.3	0.5	NR	0.5	1.3	NR	0.1

还原 MCE	%纯度	94.9	94.7	94.2	93.9	NR	93.7	92.0	NR	94.9
	%LMW 物类	1.7	2.0	2.2	2.5	NR	2.8	4.3	NR	1.8
	%NGHC	1.6	1.5	1.8	2.0	NR	1.8	2.1	NR	1.7
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.6	0.5	0.5
	%天然	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.5	95.8	99.3	99.3
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.2
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	20.2	19.8	23.9	28.6	26.0	31.8	54.9	19.9	19.9
	%主要	67.9	67.7	64.0	59.1	60.3	54.5	33.9	68.2	67.8
	%碱性	12.0	12.5	12.2	12.3	13.7	13.8	11.3	12.0	12.2
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	%主要	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	%碱性	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.80	0.081	0.082	0.090	NR	0.080	0.081	NR	0.081

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表34:在2-8℃下储存的1mL SiOPlasma注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3
填充体积	1.05 mL
容器/封闭件	1mL SiOPlasma 注射器，具有 27 号薄壁针头

		在 2-8°C 下的储存时间（月）								
测定		0	1	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过		
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
pH		5.4	5.3	5.3	5.3	5.2	5.2	5.2		
%通过 SEC-UPLC 回收的蛋白质		100	100	102	99	101	103	102		
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	16	14	25	18	NR	24	NR		
	≥25 μm	0	1	1	2	NR	2	NR		
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	241	333	295	334	NR	338	NR		
	≥10 μm	7	23	23	23	NR	23	NR		
	≥25 μm	2	5	0	2	NR	5	NR		
非还原 MCE	%主峰纯度	97.4	97.6	97.4	97.3	NR	97.7	NR		
	%LMW 物类	2.5	2.3	2.5	2.6	NR	2.0	NR		
	%HMW 物类	0.1	0.1	0.1	0.1	NR	0.3	NR		
还原 MCE	%纯度	95.7	95.1	94.7	94.5	NR	94.1	NR		
	%LMW 物类	1.5	1.9	2.1	2.1	NR	2.3	NR		
	%NGHC	1.0	1.3	1.4	1.7	NR	1.8	NR		
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8		
	%天然	99.3	99.3	99.2	99.1	99.1	99.0	98.9		
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3		
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.9	19.7	19.7	19.8	19.3	18.2	19.3		
	%主要	68.1	68.1	68.8	68.7	69.0	70.9	69.6		
	%碱性	11.9	12.2	11.5	11.5	11.7	10.9	11.1		
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	30.7	30.4	30.6	NR	31.5	NR		
	%主要	57.1	57.7	58.3	58.1	NR	56.7	NR		
	%碱性	11.7	11.6	11.3	11.3	NR	11.9	NR		
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.081	0.081	0.081	0.091	NR	0.092	NR		

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI

＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表35:在加速和应力条件下储存以及针对搅拌的1mL SiOPlasma注射器中的150mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究

调配物	150 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3								
填充体积	1.05 mL								
容器/封闭件	1mL SiOPlasma 注射器，具有 27 号薄壁针头								
		25℃/60% RH 储存（月）			40℃/75% RH 储存（月）			轨道振荡（h）	
测定	0	1	3	6	0.5	1	2	24	48
颜色和外观	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
pH	5.4	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.3
%通过 RP-UPLC 回收的蛋白质	100	100	101	99	101	101	101	100	99

通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（#/mL）	≥10 μm	16	8	11	19	NR	14	32	NR	21
	≥25 μm	0	0	0	1	NR	0	1	NR	0
通过 MFI 进行的微粒分析（颗粒/mL）	2 至 10 μm	241	437	774	11	NR	509	495	NR	518
	≥10 μm	7	31	457	23	NR	62	26	NR	8
	≥25 μm	2	3	774	11	NR	7	2	NR	0
非还原 MCE	%主峰纯度	97.4	97.0	96.6	95.6	NR	94.7	93.1	NR	97.2
	%LMW 物类	2.5	2.7	3.0	3.7	NR	4.2	5.4	NR	2.7
	%HMW 物类	0.1	0.3	0.5	0.7	NR	1.1	1.5	NR	0.1
还原 MCE	%纯度	95.7	94.5	94.9	94.1	NR	93.6	92.7	NR	95.6
	%LMW 物类	1.5	2.0	2.0	2.2	NR	3.0	4.2	NR	1.7
	%NGHC	1.0	1.7	1.5	1.7	NR	1.6	1.5	NR	1.0
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW	0.5	0.8	1.0	1.3	1.2	1.9	3.8	0.5	0.5
	%天然	99.3	99.0	98.8	98.4	98.2	97.4	95.6	99.2	99.3
	%LMW	0.3	0.2	0.2	0.3	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%酸性	19.9	21.0	24.1	63.6	26.0	32.0	54.7	20.0	19.8
	%主要	68.1	66.2	28.7	59.1	60.7	54.0	33.5	67.9	67.8
	%碱性	11.9	12.7	24.1	63.6	13.3	14.0	11.8	12.0	12.4
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%酸性	31.2	31.7	33.6	38.0	NR	40.1	56.4	NR	30.7
	%主要	57.1	55.3	52.7	47.9	NR	43.1	26.4	NR	57.9
	%碱性	11.7	13.0	13.7	14.1	NR	16.9	17.2	NR	11.5
%通过 CAD 获得的聚山梨醇酯 80		0.081	0.081	0.082	0.091	NR	0.081	0.082	NR	0.081

CEX＝阳离子交换;DS＝药物物质;FDG＝调配物开发组;HMW＝高分子量;iCIEF＝成像毛细管等电聚焦;LMW＝低分子量;MCE-SDS＝微芯片毛细管电泳-十二烷基硫酸钠;MFI＝微流成像;NR＝不必需;OD＝光密度;RH＝相对湿度;RP＝反相;SE＝尺寸排阻;UPLC＝超高效液相色谱

表36:在2-8℃下储存的玻璃小瓶中的75mg/mL mAb1药物产品的稳定性研究°

调配物		75 mg/mL mAb1、10 mM 乙酸盐、5%（w/v）蔗糖、70 mM L-精氨酸盐酸盐、0.08%（w/v）聚山梨醇酯 80，pH 5.3									
填充体积		2.5 mL									
容器/封闭件		1 型硼硅酸盐 ISO 6R 玻璃小瓶，具有 20 mm FluroTec®涂覆的 West WPS-1343 4023/50 B2-40 塞子									
测定		在 2-8°C 下的储存时间（月）									
		0	1	2	3	6	9	12	18	24	36
颜色和外观		通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过			
浊度（在 405 nm 处的 OD 增加）		0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01			
pH		5.3	5.3	5.3	5.3	5.2	5.3	5.3			
通过 HIAC 进行的亚可见微粒分析（N/mL）	≥10 μm	4	7	6	7	3	NR	3			
	≥25 μm	0	1	1	2	1	NR	0			
通过 MFI 进行的亚可见微粒分析（N/mL）	2 至 10 μm	238	373	398	578	677	NR	776			
	≥10 μm	7	13	10	7	21	NR	21			
	≥25 μm	2	0	2	2	3	NR	3			
%通过 SE-UPLC 回收的蛋白质		100	102	102	100	101	100	100			
非还原 MCE	%主峰纯度	97.5	97.3	97.2	97.2	97.3	NR	97.4			
	%LMW 物类	2.5	2.7	2.6	2.6	2.6	NR	2.3			
	%HMW 物类	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	NR	0.3			
还原 MCE	%纯度	94.4	93.7	94.3	94.6	94.3	NR	94.1			
	%LMW 物类	1.8	2.0	2.0	1.9	2.1	NR	2.4			
	%NGHC	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	NR	1.9			
通过 SE-UPLC 获得的纯度	%HMW 物类	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6			
	%主峰纯度	99.3	99.3	99.3	99.3	99.2	99.1	99.2			
	%LMW 物类	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3			
通过 CEX-UPLC 进行的电荷变体分析	%区域 1	20.9	20.8	21.2	20.9	20.7	19.6	19.6			
	%区域 2	69.6	69.6	69.2	69.5	69.1	71.5	70.8			
	%区域 3	9.5	9.6	9.7	9.7	10.2	8.9	9.6			
通过 iCIEF 进行的电荷变体分析	%区域 1	35.6	35.4	34.6	34.9	33.7	NR	33.2			
	%区域 2	55.3	55.5	56.3	56.4	56.4	NR	56.6			
	%区域 3	9.2	9.2	9.1	8.8	9.9	NR	10.3			
%相对效力（生物测定）		58	NR	NR	NR	63	NR	NA			

CEX,阳离子交换;DS,药物物质;FDG,调配物开发组;HMW,高分子量;iCIEF,成像毛细管等电聚焦;LMW,低分子量;MFI,微流成像;单体,完整抗体;NA,不可获得;NR,不必需;

OD,光密度;RP,反相;SE,尺寸排阻;UPLC,超高效液相色谱

[0140] 长期储存、加速和应力稳定性研究的结果表明,mAb1调配物在制造(配制、填充/修整和贴标签操作)过程中是稳定的,并且可以承受短时间暴露于室温下而不有损物理或化学稳定性。

[0141] 本发明不被在本文所描述的具体实施方案限于一定的范围。事实上,除了本文所描述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将从前面的描述中变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

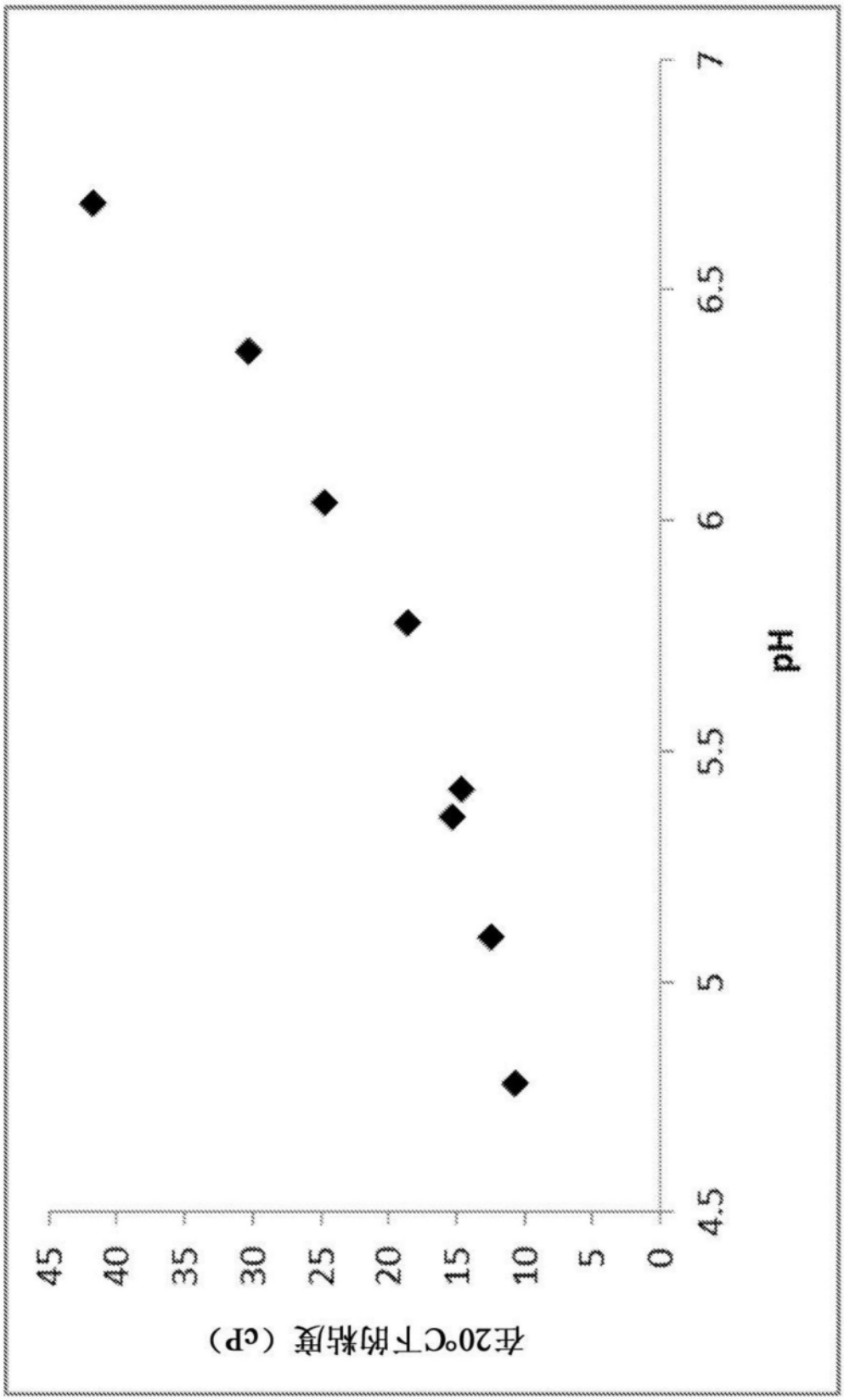


图1

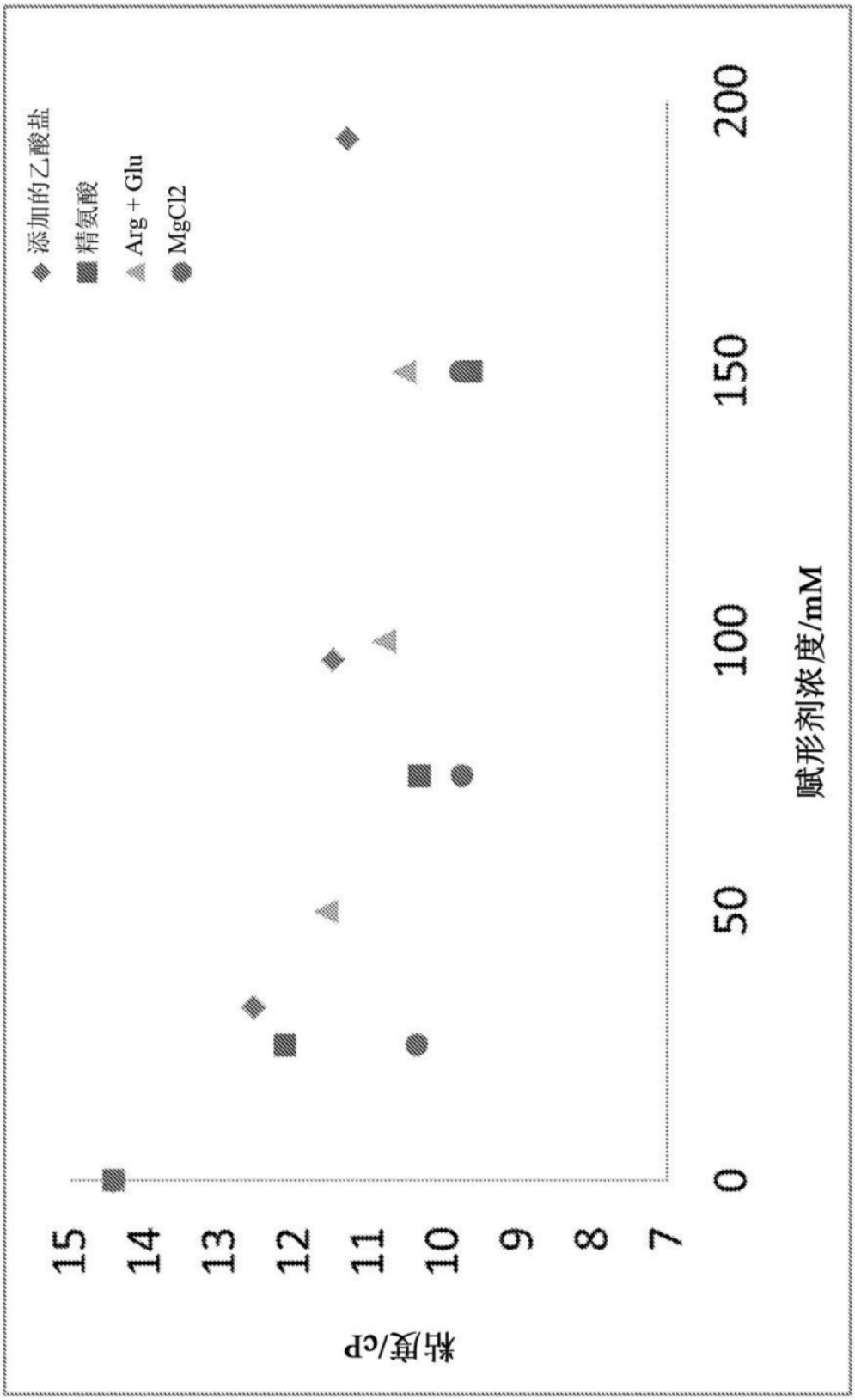

添加的乙酸盐
精氨酸
Arg + Glu
MgCl2
粘度/cP
15
14
13
12
11
10
9
8
7
0
50
100
150
200
赋形剂浓度/mM

图2

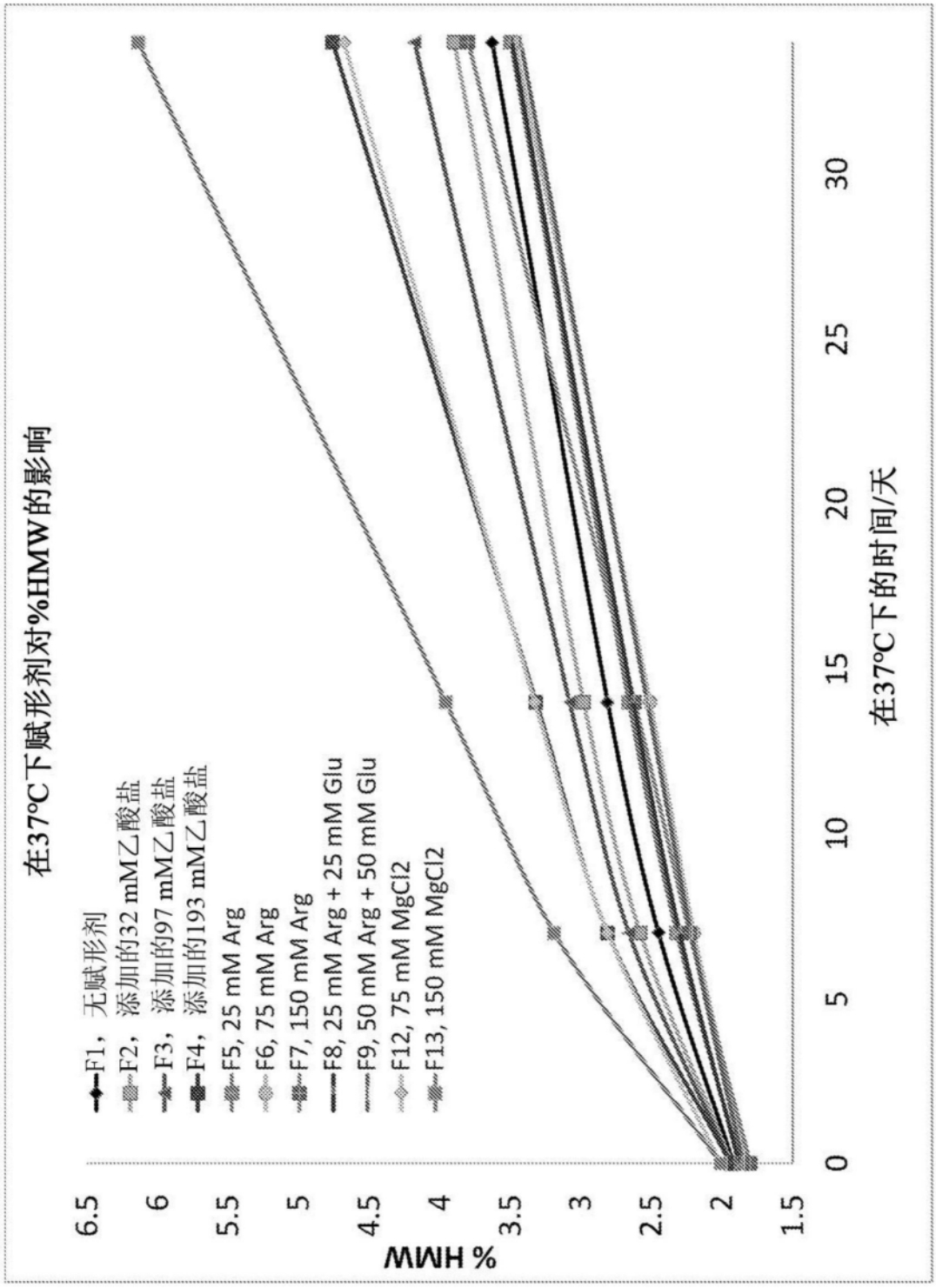

在37℃下赋形剂对%HMW的影响
F1，无赋形剂
F2，添加的32 mM乙酸盐
F3，添加的97 mM乙酸盐
F4，添加的193 mM乙酸盐
F5, 25 mM Arg
F6, 75 mM Arg
F7, 150 mM Arg
F8, 25 mM Arg + 25 mM Glu
F9, 50 mM Arg + 50 mM Glu
F12, 75 mM MgCl2
F13, 150 mM MgCl2
% HMW
在37℃下的时间/天
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
0
5
10
15
20
25
30

图3

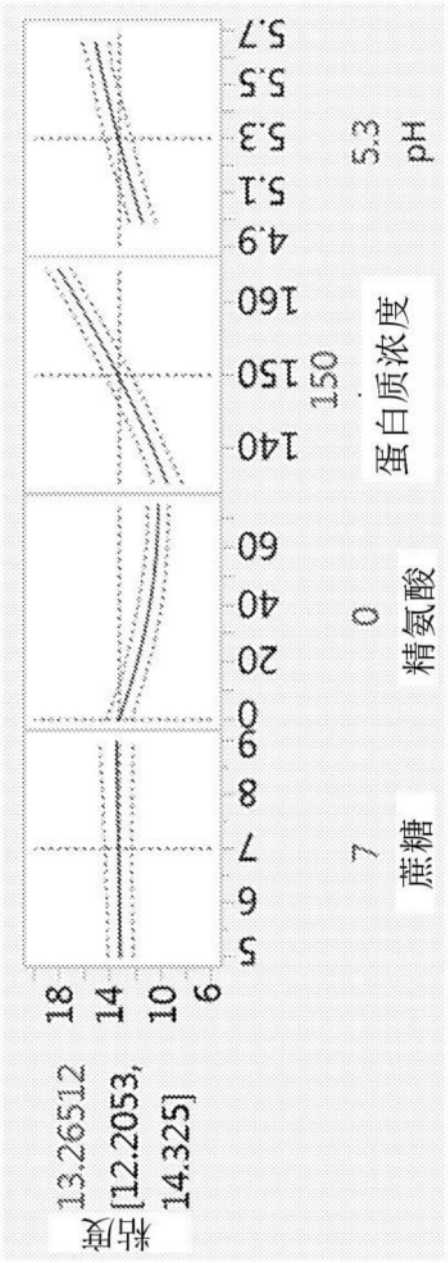

粘度
13.26512
[12.2053,
14.325]
18
14
10
6
5
6
7
8
9
0
20
40
60
140
150
160
4.9
5.1
5.3
5.5
5.7
蔗糖
7
精氨酸
0
蛋白质浓度
150
pH
5.3

图4A

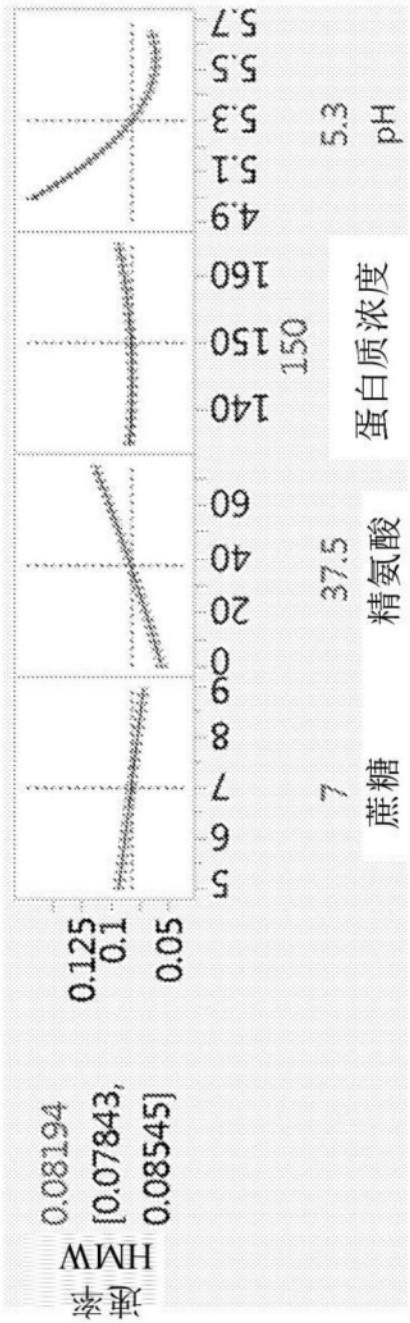

速率
HMW
0.08194
[0.07843,
0.08545]
0.125
0.1
0.05
5
6
7
8
9
0
20
40
60
蔗糖
7
37.5
精氨酸
140
150
160
150
蛋白质浓度
4.9
5.1
5.3
5.5
5.7
5.3
pH

图4B