I856388

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I856388 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：111138434 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl.： ***A61K39/395 (2006.01)*** ***C07K16/28 (2006.01)***
A61K47/12 (2006.01) ***A61K47/26 (2006.01)***
A61K47/36 (2006.01) ***A61K9/10 (2006.01)***

(30)優先權：2010/10/06 美國 61/390,283

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

(72)發明人：狄克斯 丹尼爾 DIX, DANIEL (US) ；湯曉林 TANG, XIAOLIN (CN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 54 頁

(54)名稱

含有抗-介白素-4 受體(IL-4R)抗體之安定化配製物

(57)摘要

本發明提供一種包含能特異性地結合人介白素-4 受體(hIL-4R)之人類抗體的醫藥配製物。除了抗-hIL-4R 抗體之外，該配製物可含有至少一種胺基酸、至少一種糖類，或至少一種非離子表面活性劑。本發明之醫藥配製物於儲存數個月之後能展現一實質程度的抗體穩定性。

The present invention provides pharmaceutical formulations comprising a human antibody that specifically binds to human interleukin-4 receptor (hIL-4R). The formulations may contain, in addition to an anti-hIL-4R antibody, at least one amino acid, at least one sugar, or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months.

I856388

公告本

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

含有抗-介白素-4 受體(IL-4R)抗體之安定化配製物

STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-4 RECEPTOR (IL-4R) ANTIBODIES

【中文】

本發明提供一種包含能特異性地結合人介白素-4 受體(hIL-4R)之人類抗體的醫藥配製物。除了抗-hIL-4R 抗體之外，該配製物可含有至少一種胺基酸、至少一種糖類，或至少一種非離子表面活性劑。本發明之醫藥配製物於儲存數個月之後能展現一實質程度的抗體穩定性。

【英文】

The present invention provides pharmaceutical formulations comprising a human antibody that specifically binds to human interleukin-4 receptor (hIL-4R). The formulations may contain, in addition to an anti-hIL-4R antibody, at least one amino acid, at least one sugar, or at least one non-ionic surfactant. The pharmaceutical formulations of the present invention exhibit a substantial degree of antibody stability after storage for several months.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

含有抗-介白素-4 受體(IL-4R)抗體之安定化配製物

STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-4 RECEPTOR (IL-4R) ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療用抗體配製物的領域。更明確而言，本發明係關於包含能特異性地結合人介白素-4 受體之人類抗體醫藥配製物的領域。

序列表

【0002】 本專利說明書同時附有序列表的一 ST.25 相符文字檔。該文字檔的內藉由引述併入於此。併入與 ST.25 相符文字檔之內容相同的序列表紙本作為本專利說明書的一部分。

【先前技術】

【0003】 治療性大分子(如抗體)必需以不僅能使該分子適合病人投藥並且亦可於儲存及後續使用時維持安定性之方法被配製。例如，除非適當配製溶液否則液體溶液內治療性抗體易產生降解、聚集或不良化學改性。液態配製物內抗體的安定性不僅依賴用於配製物內的賦形劑種類，亦必需依賴賦形劑之間的相對數量和比例。此外，當製備一液態抗體配製物時除了安定性之外亦必需考慮其他因素。此類附加考慮因素之實例包括溶液的黏度和可適應一已知配製物的抗體濃度，以及該配製物的視覺品質或訴求。因此，當配製一治療性抗體時，必需注意使一配製物維持穩定、含適當抗體，以及具有能方便地投與該配製物至病人的適當黏度和其他性質。

【0004】 人介白素-4 受體 α(hIL-4Rα)之抗體為需要適當配製之治療性相關大分子的一實例。抗 hIL-4Rα 抗體在臨床上被用於治療或預防例如異位性皮膚炎和過敏性氣喘，以及其他狀況的疾病。抗 hIL-4Rα 抗體的範

例已特別述如美國專利案號 7,605,237、7,608,693、7,465,450 和 7,186,809；以及美國專利申請案號 2010-0047254 和 2010- 0021476。

【0005】 抗 hIL-4Rα 抗體雖然已為人所習知，但是技術中仍亟需一種含有足夠安定及適合投與病人之抗 hIL-4Rα 抗體的新穎醫藥配製物。

【發明內容】

發明之摘要

【0006】 本發明藉由提供含有能特異性地結合人介白素-4 受體 α(hIL-4Rα)之人類抗體的醫藥配製物以滿足上述的需求。

【0007】 在一態樣中，提供一種液態醫藥配製物，包含：(i) 一能特異性地結合人介白素-4 受體 α(hIL-4Rα)的人類抗體；(ii) 一緩衝液；(iii) 一有機助溶劑；(iv) 一熱安定劑；以及(v) 一降黏劑。

【0008】 在一具體實施例中，該抗體的濃度為約 150 mg/ml ± 50 mg/ml。在另一具體實施例中，該抗體的濃度為約 150 mg/ml ± 15 mg/ml。在一特定具體實施例中，該抗體的濃度為約 150 mg/ml。

【0009】 在一具體實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 1~8 的任一或多種胺基酸序列。在一具體實施例中，該抗體包含(a) 分別含有 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 和 SEQ ID NO: 4 之重鏈互補決定區 1、2 和 3(HCDR1-HCDR2-HCDR3)的一重鏈可變區(HCVR)；以及(b) 分別含有 SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7 和 SEQ ID NO: 8 之輕鏈互補決定區 1、2 和 3(LCDR1-LCDR2-LCDR3)的一輕鏈可變區(LCVR)。在一特定具體實施例中，該抗體包含分別含有 SEQ ID NO: 1 和 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的一 HCVR 和一 LCVR。

【0010】 在一具體實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 9~16 的任一或多種胺基酸序列。在一具體實施例中，該抗體包含(a) 分別含有 SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11 和 SEQ ID NO: 12 之重鏈互補決定區 1、2 和 3(HCDR1-HCDR2-HCDR3)的一重鏈可變區(HCVR)；以及(b) 分別含有 SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15 和 SEQ ID NO: 16 之輕鏈互補決定區 1、2 和 3(LCDR1-LCDR2-LCDR3)的一輕鏈可變區(LCVR)。在一特定具體實施例中，

該抗體包含分別含有 SEQ ID NO: 9 和 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的一 HCVR 和一 LCVR。

【0011】 在一具體實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 17~24 的任一或多種胺基酸序列。在一具體實施例中，該抗體包含(a) 分別含有 SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19 和 SEQ ID NO: 20 之重鏈互補決定區 1、2 和 3(HCDR1- HCDR2-HCDR3)的一重鏈可變區(HCVR)；以及(b) 分別含有 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 和 SEQ ID NO: 24 之輕鏈互補決定區 1、2 和 3(LCDR1-LCDR2-LCDR3)的一輕鏈可變區(LCVR)。在一特定具體實施例中，該抗體包含分別含有 SEQ ID NO: 17 和 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列的一 HCVR 和一 LCVR。

【0012】 在一具體實施例中，該液態配製物的 pH 為約 5.9±0.5。在一特定具體實施例中，該液態配製物的 pH 為約 5.9±0.1。在一具體實施例中，該液態醫藥緩衝液包含可緩衝從約 pH 5.6 至約 pH 6.2 的一或多種緩衝劑。

【0013】 在一具體實施例中，該液體醫藥配製物包含含有至少兩種緩衝液的一緩衝系統。在一具體實施例中，該緩衝系統包含具 3.6~5.6 有效 pH 範圍內的第一緩衝液及具 5.5 ~7.4 有效 pH 範圍內的第二緩衝液。在一具體實施例中，該第一緩衝液具有約 4.8±0.3 的 pKa 以及該第二緩衝液具有約 6.0±0.3 的 pKa。在一特定具體實施例中，該第一緩衝液係醋酸鹽緩衝液以及該第二緩衝液係組胺酸緩衝液。在一特定具體實施例中，該醋酸鹽的濃度為 12.5±1.9 mM 以及組胺酸的濃度為 20±3 mM。

【0014】 在一具體實施例中，該有機助溶劑係一種含有聚氧乙烯基團的非離子高分子。在一些具體實施例中，該有機助溶劑係任一或多種的聚山梨糖酸酯 20、泊洛沙姆 181 和聚乙二醇 3350。在一特定具體實施例中，該有機助溶劑係聚山梨糖酸酯 20。

【0015】 在一具體實施例中，該有機助溶劑的濃度為從約 0.2%±0.03%至約 1%±0.15% "重量體積"或"w/v"，其中例如 0.1 g/ml= 10%以及 0.01 g/ml=1%)。在一特定具體實施例中，該有機助溶劑的濃度為約 0.2%±0.03% w/v 的聚山梨糖酸酯 20。

【0016】 在一具體實施例中，該熱安定劑為一糖類。在一具體實施例

中，該糖係選自由蔗糖、甘露糖和海藻糖構成之群組。在一特定具體實施例中，該熱安定劑係蔗糖。

【0017】 在一具體實施例中，該熱安定劑的濃度為從約 0.9%±0.135% W/V 至約 10%±1.5% w/v。在一特定具體實施例中，該熱安定劑係濃度為約 5%±0.75% w/v 的蔗糖。

【0018】 在一具體實施例中，該降黏劑係一種選自由鹽酸精胺酸、硫氰酸鈉、硫氰酸銨、硫酸銨、氯化銨、氯化鈣、氯化鋅和乙酸鈉所構成群組之鹽。在一特定具體實施例中，該降黏劑係 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0019】 在一具體實施例中，該降黏劑的濃度係低於約 100 mM。在一具體實施例中，該降黏劑的濃度為 50 mM ± 7.5 mM。在另一具體實施例中，該降黏劑的濃度為 25 mM ± 3.75 mM。在一特定具體實施例中，該降黏劑為濃度 25 mM ± 3.75 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0020】 在一具體實施例中，該液態醫藥配製物的黏度為低於或等於約 35±3.5 釐泊(cPoise)。在一具體實施例中，該黏度為約 21.5±13.5 釐泊，約 11±1.1 釐泊或約 8.5±0.85 釐泊。在一特定具體實施例中，該液態醫藥配製物的黏度為約 8.5±0.85 釐泊。

【0021】 在一具體實施例中，該液態醫藥配製物的莫耳滲透壓濃度為低於約 450 mOsm/kg。在一具體實施例中，該液態醫藥配製物的莫耳滲透壓濃度為約 290±20 mOsm/kg。

【0022】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時該液態醫藥配製物於 5℃儲存六個月之後從該液態醫藥配製物回收至少 90%或至少 95%的天然形式之抗 hIL-4Rα 抗體。在一特定具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 5℃儲存六個月之後可從該液態醫藥配製物回收至少 98%的天然形式之抗體。

【0023】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 45℃儲存八週之後可從該液態醫藥配製物回收至少 90%的天然形式之抗體。

【0024】 在一具體實施例中，當藉由陽離子交換層析法測定時於 45℃儲存八週之後可從該液態醫藥配製物回收低於 45%的酸性形式之抗體。

【0025】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除交換層析法測定時於

25℃儲存六個月之後從該液態醫藥配製物回收之抗體低於約 4%係聚集。

【0026】 在一態樣中，提供一液態醫藥配製物，包含：(i) 約 150 mg/ml ± 50 mg/ml 可特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體，其中該抗體包含分別含有 SEQ ID NO: 1 和 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)和輕鏈可變區(LCVR)；(ii) 約 12.5 mg/ml ± 2 mM 的醋酸鹽；(iii) 約 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 約 5%±0.75%(w/v)的蔗糖；(v) 約 0.2%±0.03 %(w/v)的聚山梨糖酸酯 20；以及(vi) 於約 5.9±0.5 pH 的約 25 mM±3.75 mM 精胺酸。

【0027】 在一具體實施例中，該液態醫藥配製物具有從約 8.5±0.85 釐泊至約 11±1.1 釐泊的黏度。在一特定具體實施例中，該液態醫藥配製物的黏度為約 8.5±0.85 釐泊。

【0028】 在一具體實施例中，該液態醫藥配製物係生理上等張。在一具體實施例中，該液態醫藥配製物的莫耳滲透壓濃度為約 290±20 mOsm/kg。

【0029】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 5℃儲存六個月之後從該液態醫藥配製物回收至少 98%的天然形式之抗 hIL-4Rα 抗體。

【0030】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 45℃儲存八週之後從該液態醫藥配製物回收至少 90%的天然形式之抗 hIL-4Rα 抗體。

【0031】 在一具體實施例中，當藉由陽離子交換層析法測定時於 45℃儲存八週之後可從該液態醫藥配製物回收低於 45%的酸性形式之抗體。

【0032】 在一具體實施例中，當藉由尺寸排除交換層析法測定時於 25℃儲存六個月之後可從該液態醫藥配製物回收之抗體低於約 4%聚集。

【0033】 在一態樣中，提供一種含至少 100 mg/ml 安定抗 hIL-4Rα 抗體的安定低黏度等張液態醫藥配製物。在一具體實施例中，該抗體的濃度為約 150 mg/ml ± 50 mg/ml。在一特定具體實施例中，該抗體的濃度為約 150 mg/ml ± 15 mg/ml。

【0034】 在一具體實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 1~8 的任一或多種胺基酸序列。在一具體實施例中，該抗體包含一重鏈可變區(HCVR)和

一輕鏈可變區(LCVR)，其中該 HCVR/LCVR 組合包含分別含有 SEQ ID NO: 2-3-4 和 SEQ ID NO: 6-7-8 之胺基酸序列的重鏈和輕鏈互補決定區(HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3)。在一特定具體實施例中，抗 hIL-4Rα 抗體的一 HCVR 和一 LCVR。

【0035】 在一些具體實施例中，該配製物的黏度低於 35±3.5 釐泊，低於 20±2 釐泊，低於 15±1.5 釐泊，或低於 10±1 釐泊。在一特定具體實施例中，該液態配製物具有約 8.5±2.5 釐泊的黏度。

【0036】 在一具體實施例中，該配製物具有生理上可相容的莫耳滲透壓濃度。在一特定具體實施例中，該配製物包含 290±20 mOsm/kg 的莫耳滲透壓濃度。

【0037】 在一具體實施例中，該抗體於約 5℃具有至少約六個月的安定性。在一特定具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 5℃約儲存六個月至少約 98%的抗體保留其自然構形。

【0038】 在一具體實施例中，該抗體於約 45℃具有至少約八週的儲存安定性。在一特定具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 45℃約儲存約八週至少約 90%的抗體保留其自然構形。在一特定具體實施例中，當藉由陽離子交換層析法測定時於 45℃約儲存八週低於約 45%為酸性形式之抗體。

【0039】 在一具體實施例中，該抗體於約 25℃具有至少約六個月的儲存安定性。在一特定具體實施例中，當藉由尺寸排除層析法測定時於 25℃約儲存六個月低於約 4%抗體包含聚集形式。

【0040】 在一具體實施例中，該配製物包含具有 pH 約 5.9±0.5 的一緩衝液。在一具體實施例中，該緩衝液包含一醋酸鹽緩衝液以及一組胺酸緩衝液。在一特定具體實施例中，該醋酸鹽的濃度為 12.5 mM ± 1.9 mM 以及該組胺酸的濃度為 20 mM ± 3 mM。

【0041】 在一具體實施例中，該配製物包含濃度從約 0.2%±0.03%至約 1%±0.15% w/v 的有機助溶劑。在一具體實施例中，該有機助溶劑係一種含聚氧乙烯基團的非離子高分子。在一些具體實施例中，該有機助溶劑係任一或多種的聚山梨糖酸酯 20、泊洛沙姆 181 和聚乙二醇 3350。在一特定

具體實施例中，該有機助溶劑係濃度約 0.2%±0.03% w/v 的聚山梨糖酸酯 20。

【0042】 在一具體實施例中，該配製物包含濃度從約 0.9%±0.135% w/v 至約 10%±1.5% w/v 的熱安定劑。在一具體實施例中，該熱安定劑係蔗糖。在一具體實施例中，該糖係選自由蔗糖、甘露糖和海藻糖構成的群組。在一特定具體實施例中，該熱安定劑係濃度約 5%±0.75% w/v 的蔗糖。

【0043】 在一具體實施例中，該配製物包含濃度不超過約 100 mM 的降黏劑。在一具體實施例中，該降黏劑係精胺酸。在一特定具體實施例中，該降黏劑係濃度 25 mM ± 3.75 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽。

【0044】 在一特定具體實施例中，該安定低黏度等張液態醫藥配製物具有約 8.5±2.5 釐泊的黏度和約 290±20 mOsm /kg 的莫耳滲透壓濃度，以及包含：(i) 150 mg/ml ± 15 mg/ml 的抗 hIL-4Rα 抗體，其中該抗體包含分別含有 SEQ ID NO: 1 和 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的一 HCVR 和一 LCVR；(ii) 12.5 mM ± 1.9 mM 的醋酸鹽；(iii) 20 mg/ml ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 0.2 % ± 0.03% w/v 的聚山梨糖酸酯 20；(v) 5% ± 0.75% w/v 的蔗糖；以及(vi) 25 mM ± 3.75 mM 的 L-精胺酸鹽酸鹽。根據此具體實施例，(i) 當藉由尺寸排除層析法測定時於 5℃ 儲存至少約六個月至少約 98%的抗體保留其自然構形；(ii) 當藉由尺寸排除層析法測定時於 45℃ 儲存至少約八週至少約 90%的抗體保留其自然構形；(iii) 當藉由陽離子交換層析法測定時於 45℃ 儲存八週低於約 45%為酸性形式抗體；以及(iv) 當藉由尺寸排除層析法測定時於 25℃ 儲存約六個月低於約 4%抗體包含聚集形式。

【0045】 在一態樣中，提供容器內任何上述態樣的一液態醫藥配製物。在一具體實施例中，該容器係一玻璃瓶。在另一具體實施例中，該容器係一微量注射器。在另一具體實施例中，該容器係一針筒。在一特定具體實施例中，該針筒包含一氟碳塗層活塞。在一特定具體實施例中，該針筒係一種低鎢針筒。

【0046】 從隨後詳細說明的綜述可更瞭解本發明的其他具體實施例。

發明之詳細說明

【0047】 在說明本發明之前，應瞭解本發明並非僅侷限於所述特定具體實施例和實驗條件，因此可有不同的方法和條件。

【0048】 除非另有說明，否則此處使用之全部技術和科學名詞與熟習本領域之技術者通常所瞭解的意義相同。此處"大約"一詞當用於一有關特定陳述數值或值範圍時意指該值不超過所陳述值的 1%。例如，此處所述"約 100"的表達式包括 99 和 101 以及全部其間的值(如 99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

【0049】 雖然此處所述之任何類似或相同的方法和材料亦可被應用於本發明之實務或試驗中，但仍於下文中詳述其較佳的方法和材料。於此藉由引述併入本文內所提及的全部公開案以完整描述本發明。

醫藥配製物

【0050】 此處"醫藥配製物"的陳述意指至少一種活性成分(例如可於人類或非人動物體內展現生物學效應的小分子、大分子、化合物等)以及至少一種非活性成分的組合，其當混合該活性成分與一或多種附加非活性成分時可治療性投藥至人類或非人動物。除非另有明述，否則此處"配製物"一詞意指"醫藥配製物"。本發明提供包含至少一種治療用多肽的醫藥配製物。根據本發明某些具體實施例，該治療用多肽係可特異性地結合人介白素-4 抗體 α(hIL-4Rα)的一抗體或其抗原結合片段。更明確而言，本發明包括含有(i) 可特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體；(ii) 一醋酸鹽/組胺酸緩衝液系統；(iii) 一非離子表面活性劑的有機助溶劑；(iv) 一碳水化合物的熱安定劑；以及(v) 一降黏劑的醫藥配製物。本發明所含的特定範例成分和配製物被詳細描述如下文。

特異性地結合 hIL-4R 的抗體

【0051】 本發明的醫藥配製物包含一特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體或其抗原結合片段。此處所述"hIL-4Rα"一詞意指特異性結合介白素-4(IL-4)的人細胞活素受體。在某些具體實施例中，該含於本發明醫藥配製

物內的抗體特異性地結合 hIL-4Rα 的胞外區。一範例人類 IL-4 受體α(hIL-4Rα)胺基酸序列述於 SEQ ID NO: 25。hIL- 4Rα 的抗體述於美國專利案號 7,605,237 和 7,608,693。hIL- 4Rα 的胞外區表示於 SEQ ID NO: 26 的胺基酸序列。

【0052】 此處所述"抗體"一詞通常意指包含四個多肽鏈、兩個重鏈(H)和兩個輕鏈(L)藉由雙硫鏈相互連接的免疫球蛋白分子以及其多聚體(如IgM)；然而，僅由重鏈(即無輕鏈)構成的免疫球蛋白分子亦屬於"抗體"的定義範圍內。各重鏈包含一重鏈可變區(此處簡稱為 HCVR 或 V_H)和一重鏈恒定區。該重鏈恒定區包含三個結構域，CH1、CH2 和 CH3。各輕鏈包含一個輕鏈可變區(此處簡稱為 LCVR 或 V_L)和一輕鏈恒定區。該輕鏈恒定區包含一個結構域(CL1)。該 V_H 和 V_L 可進一步再被細分成散佈更保守區稱為骨架區(FR)之超變區稱為互補決定區(CDRs)。各 V_H 和 V_L 由三個 CDRs 和四個 FRs 從胺基端至羧基端以下列順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 的配置所組成。

【0053】 除非另有明述，否則此處所述"抗體"一詞應被視為包含完全抗體分子以及其抗原結合片段。此處所述抗體的"抗原結合區"或"抗原結合片段"(或簡稱為"抗體區"或"抗體片段")意指保留特異性結合 hIL-4Rα 或其抗原表位(epitope)能力之抗體的一或多個片段。

【0054】 此處所述的"分離抗體"意指實質上無具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如能夠特異性地結合 hIL- 4Rα 的分離抗體，其實質上無特異性結合除了 hIL-4Rα 外之抗原的抗體)。

【0055】 "特異性地結合"等一詞意指一抗體或其抗原結合片段與一抗原形成一在生理狀態下相對安定的複合物。特異性結合的特徵為具有至少約 $1x10^{-6}$ M 或更高的解離常數。兩個分子是否特異性地結合的測定方法已為本技術所習知以及包括，例如透析平衡法、表面電漿共振法等。然而，一特異性結合 hIL-4Rα 的分離抗體與其他抗原具有交叉反應性，例如來自其他品系的 IL-4R(同源基因)。在本發明的上下文中，結合 hIL-4Rα 的多特異性(雙特異性)抗體以及一或多個附加抗原被視為"特異性地結合"hIL-4Rα。此外，一分離抗體可實質上無其他細胞物質或化學品。

【0056】 併入本發明醫藥配製物內的範例抗 hIL-4Rα 抗體說明於 US 7,605,237 和 US 7,608,693，藉由引述將其併入於此。

【0057】 根據本發明的某些具體實施例，該抗 hIL-4Rα 抗體係包含 IGHV 3-9 亞型之一重鏈可變區以及 IGKV 2-28 亞型之一輕鏈可變區的一種人類 IgG1(請看 Barbie 和 Lefranc，人免疫球蛋白 κ 可變區(IGKV)基因和連接(IGKJ)片段，*Exp. Clin. Immunogenet.* 1998，15：171~183；以及 Scaviner, D.等人，人免疫球蛋白重鏈、κ 和 λ 可變區及連接區的蛋白展現，*Exp. Clin. Immunogenet.* 1999，16：234~240)。

【0058】 在一些具體實施例中，該抗 hIL-4Rα 包含至少一種胺基酸取代作用，其導致抗體相對胚系 IGHV 3~9 序列或胚系 IGKV 2~28 序列之暴露表面的電荷變化。示於此處的該胚系 IGHV 3~9 和胚系 IGKV 2~28 序列，以及胺基酸位置指定號碼與國際免疫遺傳學(IMGT)信息系統已述於 Lefranc, M.-P.等人，IMGT®，國際免疫基因學資訊系統®，*Nucl. Acids Res.*，37，D1006~D1012(2009)。在一些具體實施例中，該暴露表面包含一互補決定區(CDR)。在一些具體實施例中，該胺基酸的一或多種取代作用係選自由 (a) 一鹼性胺基酸取代 IGHV 3~9 之 CDR2(如於位置 58)內一天然胺基酸；(b) 一天然胺基酸取代 IGHV 3~9 之 CDR3(如於位置 107)內一胺基酸；以及 (c) 一天然胺基酸取代 IGKV 2~28 之 CDR1(如於位置 33)內一鹼性胺基酸所構成的組合。一抗體特別是於環境介面(舉例如於 CDR)之電荷分佈內的特殊排列將使溶液內抗體之安定性產生無法預期的狀況。

【0059】 在一些具體實施例中，該抗 hIL-4Rα 抗體包含至少一種胺基酸取代作用，其於相對胚系 IGHV 3~9 序列或胚系 IGKV 2~28 序列之抗體可變區的骨架區內產生扭轉應變的改變。在一些具體實施例中，該胺基酸的一或多種取代作用係選自由(a) 一脯胺酸取代於 IGHV 3~9 之骨架區 3(FR3)(如於位置 96)內一非脯胺酸；以及(b) 一非脯胺酸胺基酸取代 IGKV 2~28 之骨架區 2(FR2)(如於位置 46)內一脯胺酸所構成的組合。改變胜肽鏈特別指一骨架區內之影響 CDR 與溶劑介面的扭轉能力將使溶液內抗體之安定性產生無法預期的狀況。

【0060】 根據本發明某些具體實施例，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結

合片段包含 SEQ ID NO: 2 的一重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 3 的一 HCDR2，以及 SEQ ID NO: 4 的一 HCDR3。在某些具體實施例中，該抗 hIL- 4Rα 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 1 的一 HCVD。

【0061】 根據本發明某些具體實施例，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 6 的一輕鏈(kappa)互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 7 的一 LCDR2，以及 SEQ ID NO: 8 的一 LCDR3。在某些具體實施例中，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 5 的一 LCVD。

【0062】 根據本發明某些其他具體實施例，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 10的一HCDR1、SEQ ID NO: 11的一HCDR2、SEQ ID NO: 12 的一 HCDR3、SEQ ID NO: 14 的一 LCDR1、SEQ ID NO: 15 的一 LCDR2，以及 SEQ ID NO: 16 的一 LCDR3。在某些具體實施例中，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 9 的一 HCVD 以及 SEQ ID NO: 13 的一 LCVD。

【0063】 根據本發明某些其他具體實施例，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 18的一HCDR1、SEQ ID NO: 19的一HCDR2、SEQ ID NO: 20 的一 HCDR3、SEQ ID NO: 22 的一 LCDR1、SEQ ID NO: 23 的一 LCDR2，以及 SEQ ID NO: 24 的一 LCDR3。在某些具體實施例中，該抗 hIL-4Rα 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 17 的一 HCVD 以及 SEQ ID NO: 21 的一 LCVD。

【0064】 此處實例中非限制性之範例抗體被稱為"mAb1"。此抗體於 US 7,608,693 中亦被稱為 H4H098P。mAb1(H4H098 P)包含具有 SEQ ID NO: 1/5 的一 HCVR/LCVR 胺基酸序列對，以及代表 SEQ ID NO: 2-3-4/SEQ ID NO: 6-7-8 的 HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDR1-LCDR2-LCDR3 結構域。

【0065】 用於本發明實務的另一非限制性範例抗體被稱為"mAb2"。此抗體於 US 7,608,693 中亦被稱為 H4H083P。mAb2(H4H083P)包含具有 SEQ ID NO: 9/13 的一 HCVR/ LCVR 胺基酸序列對，以及代表 SEQ ID NO: 10-11-12/SEQ ID NO: 14-15-16 的 HCDR1-HCDR2-HCDR3/ LCDR1-LCDR2-LCDR3 結構域。

【0066】 用於本發明實務的又另一非限制性範例抗體被稱為"mAb3"。

此抗體於 US 7,608,693 中亦被稱為 H4H095P。mAb3(H4H095P)包含具有 SEQ ID NO: 17/21 的一 HCVR/ LCVR 胺基酸序列對，以及代表 SEQ ID NO: 18-19-20/SEQ ID NO: 22-23-24 的 HCDR1-HCDR2-HCDR3 /LCDR1-LCDR2-LCDR3 結構域。

【0067】 本發明醫藥配製物內抗體或其抗原結合片段之含量視該配製物所欲特殊性質以及該配製物擬被使用的特定情況和用途而定。在某些具體實施例中，該醫藥配製物係含有約 100±10 至約 200±20 mg/ml、約 110±11 至約 190±19 mg/ml、約 120±12 至約 180±18 mg/ml、約 130±13 至約 170±17 mg/ml、約 140±14 至約 160±16 mg/ml，或約 150±15 mg/ml 之抗體的液態配製物。例如本發明的配製物含有約 90 mg/ml、約 95 mg/ml、約 100 mg/ml、約 105 mg/ml、約 110 mg/ml、約 115 mg/ml、約 120 mg/ml、約 125 mg/ml、約 130 mg/ml、約 131 mg/ml、約 132 mg/ml、約 133 mg/ml、約 134 mg/ml、約 135 mg/ml、約 140 mg/ml、約 145 mg/ml、約 150 mg/ml、約 155 mg/ml、約 160 mg/ml、約 165 mg/ml、約 170 mg/ml、約 175 mg/ml、約 180 mg/ml、約 185 mg/ml、約 190 mg/ml、約 195 mg/ml，或約 200 mg/ml 之特異性地結合 hIL-4Rα 的抗體或其抗原結合片段。

賦形劑和 pH

【0068】 本發明之醫藥配製物包含一或多種賦形劑。此處所述"賦形劑"一詞意指加入配製物內以提供所欲稠度、黏度或穩定效應的任何非治療性物質。

【0069】 在某些具體實施例中，本發明之醫藥配製物包含在激烈操作舉例如振盪狀態下能穩定該 hIL-4Rα 抗體之類型和數量的至少一種有機助溶劑。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指在激烈操作過程中可預防抗體總量(莫耳基礎上)之聚集抗體形成超過 2%。在一些具體實施例中，激烈操作係將含該抗體和有機助溶劑的溶液振盪約 120 分鐘。

【0070】 在某些具體實施例中，該有機助溶劑係一種非離子表面活性劑，例如烷基聚(氧乙烯)。可被併入本發明配製物內的特定非離子表面活性劑包括，例如聚山梨糖醇酯如 polysorbate 20、polysorbate 28、polysorbate 40、

polysorbate 60、polysorbate 65、polysorbate 80、polysorbate 81，和 poly- sorbate 85；泊洛沙姆如 poloxamer 181、poloxamer 188、polo- xamer 407；或聚乙二醇(PEG)。polysorbate 20 亦被稱為吐溫 20(TWEEN 20)、山梨糖醇單月桂酸酯和聚氧乙烯山梨糖醇單月桂酸酯。poloxamer 181 亦被稱為 PLURONIC F68。

【0071】 本發明之醫藥配製物內的有機助溶劑含量視該配製物所欲特殊性質以及該配製物擬被使用的特定情況和用途而定。在某些具體實施例中，該配製物內的表面活性劑含量為約 0.1±0.01%至約 2±0.2%。例如，本發明之配製物可含有約 0.09%、約 0.10%、約 0.11%、約 0.12%、約 0.13%、約 0.14%、約 0.15%、約 0.16%、約 0.17%、約 0.18%、約 0.19%、約 0.20%、約 0.21%、約 0.22%、約 0.23%、約 0.24%、約 0.25%、約 0.26%、約 0.27%、約 0.28%、約 0.29%，或約 0.30%的 polysorbate 20 或 poloxamer 181。例如，本發明之配製物可含有約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1%、約 1.1%、約 1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%、約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9%，或約 2.0%的 PEG 3350。

【0072】 可穩定該 hIL-4Rα 抗體的範例有機助溶劑含有 0.2%±0.02%的 polysorbate 20、0.2%±0.02%的 polyxamer 181，或 1%±0.1%的 PEG 3350。

【0073】 本發明之醫藥配製物亦包含在熱緊迫狀態下能穩定該 hIL-4Rα 抗體之類型和數量的一或多種熱安定劑。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和熱安定劑之溶液保存於約 45℃高至約 28 天時可維持大於約 92%的自然構形抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和熱安定劑之溶液保存於約 45℃高至約 28 天時可維持低於約 5%的聚集抗體。

【0074】 在某些具體實施例中，該熱安定劑係選自蔗糖、海藻糖和甘露糖或其任何組合的一種糖或糖醇，其於配製物內的含量視特定情況和該配製物擬被使用的目的而定。在某些具體實施例中，該配製物含有約 2.5%至約 10%、約 3%至約 9.5%、約 3.5%至約 9%、約 4%至約 8.5%、約 4.5%至約 8%、約 5%至約 7.5%、約 5.5%至約 7%，或約 6.0%至約 6.5%的糖或糖醇。例如，本發明的醫藥配製物可含有約 2.5%±0.375%、約 3%±0.45%、

約 3.5%±0.825%、約 4.0%±0.6%、約 4.5%±0.675%、約 5.0%±0.75%、約 5.5%±0.825%、約 6.0%±0.9%、約 6.5%±0.975%、約 7.0%±1.05%、約 7.5%±1.125%、約 8.0%±1.2%、約 8.5%±1.275%、約 9.0%±1.35%，或約 10.0%±1.5%的糖或糖醇(如蔗糖、海藻糖或甘露糖)。

【0075】 本發明之醫藥配製物亦可含有作為維持安定pH和幫助穩定該 hIL-4Rα 抗體的一緩衝劑或緩衝系統。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約 45℃高至約 14 天時可維持低於 3.0%±0.5%的聚集抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約 25℃高至約 6 個月時可維持低於 3.7%±0.5%的聚集抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約45℃高至約14天時以尺寸排除層析法測定可維持至少 95%±0.5%的自然構形抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約25℃高至約6個月時以尺寸排除層析法測定可維持至少96%±0.5%的自然構形抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約 45℃高至約 14 天時以陽離子交換層析法測定可維持至少 62%±0.5%的中性構形抗體。在一些具體實施例中，其所述"穩定"一詞意指當含該抗體和緩衝劑之溶液保存於約 25℃高至約 6 個月時以陽離子交換層析法測定可維持至少 54%±0.5%的中性構形抗體。"中性構形"意指離子交換樹脂中從主峰透析的抗體部分，其通常於兩側中一側較趨"鹼性"尖峰以及另一側更趨"酸性"尖峰。

【0076】 本發明之醫藥配製物具有從約 5.2 至約 6.4 的 pH。例如，本發明之醫藥配製物可具有從約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3，或約 6.4 的 pH。在一些具體實施例中，該 pH 係約 5.3±0.2、約 5.9±0.2，或約 6.0±0.2。

【0077】 在一些具體實施例中，該緩衝劑或緩衝系統包含完全重疊或於 pH 5.2~6.4 部分範圍內的至少一緩衝劑。在一具體實施例中，該緩衝劑或緩衝系統包含兩種緩衝劑，其第一種在 3.6~5.6 的有效 pH 範圍以及第二種在 5.5~7.4 的有效 pH 範圍。在一具體實施例中，該第一緩衝劑具有約

4.8±0.3 的 pKa 以及第二緩衝劑具有約 6.0±0.3 的 pKa。在某些具體實施例中，該緩衝系統包含醋酸鹽緩衝劑和組胺酸緩衝劑。在某些具體實施例中，每 1 份莫耳比醋酸鹽含有約 1.3~1.9 份的組胺酸。在某些具體實施例中，每 1 份莫耳比醋酸鹽含有約 1.6±0.25 份的組胺酸。在某些具體實施例中，該醋酸鹽的濃度為約 2.5 mM 至約 22.5 mM、約 3.0 mM 至約 22 mM、約 3.5 mM 至約 21.5 mM、約 4.0 mM 至約 21.0 mM、約 4.5 mM 至約 20.5 mM、約 5.0 mM 至約 20 mM、約 5.5 mM 至約 19.5 mM、約 6.0 mM 至約 19.0 mM、約 6.5 mM 至約 18.5 mM、約 7.0 mM 至約 18.0 mM、約 7.5 mM 至約 17.5 mM、約 8.0 mM 至約 17.0 mM、約 8.5 mM 至約 16.5 mM、約 9.0 mM 至約 16.0 mM、約 9.5 mM 至約 15.5 mM、約 10.0 mM 至約 15.0 mM、約 10.5 mM 至約 14.5 mM、約 12.5 mM 至約 1.875 mM、約 11.0 mM 至約 14.0 mM、約 11.5 mM 至約 13.5 Mm，或約 12.0 mM 至約 13.0 mM。在某些具體實施例中，該組胺酸的濃度為約 10 mM 至約 30 mM、約 11 mM 至約 29 mM、約 12 mM 至約 28 mM、約 13 mM 至約 27 mM、約 14 mM 至約 26 mM、約 15 mM 至約 25 mM、約 16 mM 至約 24 mM、約 17 mM 至約 23 mM、約 18 mM 至約 22 mM，或約 19 mM 至約 21 mM。在某些具體實施例中，該緩緩系統包含於約 pH5.9 之約 12.5 mM 的醋酸鹽以及約 20 mM 的組胺酸。

【0078】 本發明之醫藥配製物亦包含用於維持低黏度或降低含高濃度蛋白(例如通常>100 mg/ml 蛋白)之配製物黏度的一或多種賦形劑。在一些具體實施例中，該配製物的精胺酸含量足以使液態配製物之黏度維持在低於約 35 cPoise、低於約 30 cPoise、低於約 25 cPoise、低於約 20 cPoise、低於約 15 cPoise、低於約 14 cPoise、低於約 13 cPoise、低於約 12 cPoise、低於約 10 cPoise，或低於約 9 cPoise。

【0079】 在某些具體實施例中，本發明之醫藥配製物所含較佳為 L-精胺酸鹽酸鹽之精胺酸濃度為約 25 mM ± 3.75 mM、約 50 mM ± 7.5 mM，或約 100 mM ± 15 mM。在某些具體實施例中，該精胺酸的濃度為約 20 mM 至約 30 mM、約 21 mM 至約 29 mM、約 21.25 mM 至約 28.75 mM、約 22 mM 至約 28 mM、約 23 mM 至約 27 mM，或約 24 mM 至約 26 mM。

代表性配製物

【0080】 根據本發明之一態樣，該醫藥配製物係一種低黏度、通常生理上等張的液態配製物，其包含：(i) 特異性地結合 hIL-4Rα(例如 mAb1、mAb2 或 mAb3[如上述])之濃度約 100 mg/ml 或更高的人類抗體；(ii) 足以緩衝於約 pH 5.9±0.6 的緩衝系統；(iii) 特別用於作為熱安定劑的糖；(iv) 保護抗體內結構完整性的有機助溶劑；以及(v) 維持易用於皮下注射之黏度的一胺基酸。

【0081】 根據一具體實施例，該醫藥配製物包含：(i) 特異性地結合 hIL-4Rα 以及包含一經取代 IGHV 3~9 型重鏈可變區和一經取代 IGLV 2~28 型輕鏈可變區(如 mAb1)之濃度約 100 mg/ml 至約 200 mg/ml 的人類 IgG1 抗體；(ii) 足以緩衝於約 pH 5.9±0.6 之包含醋酸鹽和組胺酸的緩衝系統；(iii) 作為熱安定劑的蔗糖；(iv) 作為有機助溶劑的聚山梨糖醇酯；以及(v) 作為降黏劑的精胺酸。

【0082】 根據一具體實施例，該醫藥配製物包含：(i) 特異性地結合 hIL-4Rα 以及包含 SEQ ID NO: 2 的一 HCDR1、SEQ ID NO: 3 的一 HCDR2、SEQ ID NO: 4 的一 HCDR3、SEQ ID NO: 6 的一 LCDR1、SEQ ID NO: 7 的一 LCDR2，以及 SEQ ID NO: 8 的一 LCDR3 之濃度約 150 mg/ml ± 25 mg/ml 的人類 IgG1 抗體；(ii) 足以緩衝於約 pH 5.9±0.3 之約 12.5 mM ± 1.9 mM 的醋酸鹽和約 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iii) 於約 5%±0.75% w/v 的蔗糖；(iv) 於約 0.2%±0.03% w/v 的 polysorbate 20；以及(v) 於約 25 mM ± 3.75 mM 之作為 L-精胺酸鹽酸鹽的精胺酸。

【0083】 本發明之醫藥配製物的其他非限制性實例已說明於本文中他處，包括下列所述的實施例。

醫藥配製物的安定性和黏度

【0084】 本發明之醫藥配製物一般展現高度的安定性。此處關於該醫藥配製物的"安性性"一詞意指醫藥配製物內的抗體於界定的儲存條件下保持可接受程度的化學結構或生物學功能。一配製物內所含抗體於儲存一段時間之後縱使其化學結構或生物學功能無法維持 100%，但仍屬安定狀態。

在某些情況下，於儲存一段時間之後該抗體結構或功能維持於約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%時可被視為"穩定"。

【0085】 可於界定溫度儲存一段時間之後藉由特別是測量配製物內保留天然抗體之百分比的方法測定其穩定性。可特別是藉由尺寸排除層析法(例如尺寸排除高效液相層析法[SE-HPLC])測定天然抗體的百分比。如此處所述"一可接受程度穩定性"的片語意指於一給定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至少 90%的天然抗體。在某些具體實施例中，於一界定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%，或 100%的天然抗體。測出為穩定的該界定一段時間為至少 2 週、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月，或更長。測出為穩定之可儲存醫藥配製物的該界定溫度可為任何溫度從約-80℃至約 45℃，例如儲存於約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃~8℃、約 5℃、約 25℃，或約 45℃。例如，若一醫藥配製物於 5℃儲存 3 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%、97%或 98%的天然抗體，則可被視為安定。若一醫藥配製物於 5℃儲存 6 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%、97%或 98%的天然抗體，則亦可被視為安定。若一醫藥配製物於 5℃儲存 9 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%、97%或 98%的天然抗體，則亦可被視為安定。若一醫藥配製物於 25℃儲存 3 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%或 97%的天然抗體，亦可被視為安定。若一醫藥配製物於 25℃儲存 6 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%或 97%的天然抗體，亦可被視為安定。若一醫藥配製物於 25℃儲存 9 個月之後藉由 SE-HPLC 可測得大於約 90%、95%、96%或 97%的天然抗體，亦可被視為安定。

【0086】 可於界定溫度儲存一段時間之後藉由特別是測量配製物內聚集抗體之百分比的方法測定其穩定性，其中穩定性與形成之聚集抗體百分率成反比。可特別是藉由尺寸排除層析法(例如尺寸排除高效液相層析法

[SE-HPLC])測定聚集抗體的百分比。如此處所述"一可接受程度穩定性"的片語意指於一給定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至多 5%的聚集抗體。在某些具體實施例中，一可接受程度穩定性意指於一給定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至多約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的聚集抗體。測出為穩定的該界定一段時間為至少 2 週、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月，或更長。測出為穩定之可儲存醫藥配製物的該界定溫度可為任何溫度從約-80℃至約 45℃，例如儲存於約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃~8℃、約 5℃、約 25℃，或約 45℃。例如，一醫藥配製物於 5℃儲存 3 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集抗體，則可被視為安定。一醫藥配製物於 5℃儲存 6 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集形式之抗體，則亦可被視為安定。一醫藥配製物於 5℃儲存 9 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集形式之抗體，亦可被視為安定。一醫藥配製物於 25℃儲存 3 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集形式之抗體，亦可被視為安定。一醫藥配製物於 25℃儲存 6 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集形式之抗體，亦可被視為安定。一醫藥配製物於 25℃儲存 9 個月之後若測得低於約 5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的聚集形式之抗體，亦可被視為安定。

【0087】 可特別是藉由測量於離子交換期間抗體遷移至更酸性部分("酸性形式")與抗體主要部分("中性構形")的比例測定其穩定性，其中穩定性與酸性形式部分的抗體成反比。在不侷泥於理論之下，抗體的去醯胺化可導致抗體帶有更多的負電荷而因此相對非脫醯胺抗體更酸性(請看例如Robinson, N.，蛋白質去醯胺作用，*PNAS*，2002 年 4 月 16 日，99(8)：5283~5288)。可特別是藉由離子交換層析法(例如陽離子交換高效液相層析法[CEX-HPLC])測定"酸化"或"去醯胺化"抗體。如此處所述"一可接受程度穩定性"的片語意指於一界定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至多

45%的酸性形式抗體。在某些具體實施例中，一可接受程度穩定性意指於一給定溫度儲存一段時間之後配製物內可偵測到至多約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的酸性形式抗體。測出為穩定的該界定一段時間為至少 2 週、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月，或更長。測出為穩定之可儲存醫藥配製物的該界定溫度可為任何溫度從約-80℃至約 45℃，例如儲存於約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4℃~8℃、約 5℃、約 25℃，或約 45℃。例如，一醫藥配製物於 5℃儲存 3 個月之後若測得低於約 15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的酸性形式抗體，則可被視為安定。一醫藥配製物於 25℃儲存 3 個月之後若測得低於約 18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的酸性形式抗體，則亦可被視為安定。一醫藥配製物於 45℃儲存 8 週之後若測得低於約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的酸性形式抗體，亦可被視為安定。一醫藥配製物於 40℃儲存 2 週之後若測得低於約 20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的酸性形式抗體，亦可被視為安定。

【0088】 可使用其他方法測定本發明配製物的穩定性，舉例如以微差掃瞄熱量法(DSC)測定熱安定性、以控制攪動法測定機械安定性，以及於約 350 或約 405 nm 的吸光度測定溶液濁度。例如，本發明的一醫藥配製物於約 5℃至約 25℃儲存 6 或更多個月之後若該配製物從零時間點 OD_{405} 變化低於 OD_{405} 約 0.05(如 0.04、0.03、0.02、0.01，或更低)時則被視為安定。

【0089】 亦可藉由測定抗體的生物活性或結合至其標的的親和力評估其穩定性。例如，本發明一配製物於例如 5℃、25℃、45℃等儲存一段時間(例如 1 至 12 個月)之後該配製物內所含抗 IL-4Rα 抗體以儲存前之抗體結合親和力至少 90%、95%或更高結合至 IL-4Rα 時，則可被視為安定。藉由

例如 ELISA 或電漿共振法測定結合親和力。藉由 IL-4Rα 活性檢測法測定生物活性，舉例如使一表現 IL-4Rα 細胞接觸含該抗 IL-4Rα 抗體的配製物。可直接測定此類細胞與該抗體的結合作用，舉例如經由 FACS 分析法。或者，於存在該抗體和一 IL-4Rα 激動劑之下測定該 IL-4Rα 系統的下游活性，然比較無抗體之該 IL-4Rα 系統的活性。在一些具體實施例中，該 IL-4Rα 可內生於該細胞內。在其他具體實施例中，該 IL-4Rα 可被異位地表現於該細胞內。

【0090】 測定配製物內抗體安定性的其他方法說明於下文的實例中。

【0091】 在某些具體實施例中，本發明之醫藥配製物展現低至中度的黏性。此處所述"黏性"可為"動力黏度"或"絕對黏度"。"動力黏度"係一液體在重力影響下所測得的流阻。當兩種等量液體被置入相同毛細管黏度計內並在重力下流動時，一黏性液體需較低黏性液體更長的時間流經該毛細管。例如，若一液體需 200 秒而另一液體則需 400 秒完成其流動時，在一動力黏度尺標上該第二液體為第一種的兩倍黏度。"絕對黏度"係指動力黏度和液體密度的產品(絕對黏度=動力黏度 x 密度)，其有時被稱為動力或簡單黏度。動力黏度的尺寸為 L^2/T，該 L 係長度及 T 係時間。通常，動力黏度被表示為厘拖(cSt)。動力黏度的 SI 單位為 mm^2/s，其指 1 cSt。絕對黏度的單位為釐泊(cP)。絕對黏度的 SI 單位為釐帕-秒(mPa-s)，其 1 cP=1 mPa-s。

【0092】 如此處所述，本發明一低黏度的液態配製物將展現低於約 15 釐泊(cP)的絕對黏度。例如，本發明一液態配製物若以標準黏度測量法測定後被視為具有"低黏度"時，該配製物將展現約 15 cP、約 14 cP、約 13 cP、約 12 cP、約 11 cP、約 10 cP、約 9 cP、約 8 cP，或更低的絕對黏度。如此處所述，本發明一中等黏度的液態配製物將展現介於約 35 cP 至約 15 cP 的絕對黏度。例如，本發明一液態配製物若被視為具有"中等黏度"時，該配製物將展現約 34 cP、約 33 cP、約 32 cP、約 31 cP、約 30 cP、約 29 cP、約 28 cP、約 27 cP、約 26 cP、約 25 cP、約 24 cP、約 23 cP、約 22 cP、約 21 cP、約 20 cP、約 19 cP、約 18 cP、約 17 cP、約 16 cP，或約 15.1 cP 的絕對黏度。

【0093】 如下文實例中所述，本發明人意外地發現藉由從約 25 mM 至約 100 mM 的精胺酸配製該抗體可獲得含有高濃度抗 hIL-4Rα 抗體(例如從約 100 mg/ml 高達至少 200 mg/ml)之低至中等黏度的液態配製物。此外，已進一步發現藉由調整蔗糖含量至低於約 10%甚至可更大程度地降低配製物的黏度。

用於該醫藥配製物之容器以及投藥方法

【0094】 本發明之醫藥配製物可被置入適合儲存藥物和他治療組成物的任何容器內。例如，該醫藥配製物可被置入具有限定容量例如小玻璃瓶、安瓿、針筒、藥匣或藥瓶的一密封和滅菌塑膠或玻璃容器內。本發明之配製物可被置入不同類型的小玻璃瓶例如透明和不透明(如琥珀)玻璃或塑膠瓶。同樣，可使用任何類型的針筒容納或投與本發明的醫藥配製物。

【0095】 本發明之醫藥配製物可被置入"普通鎢(normal tungsten)"針筒或"低鎢"針筒內。如熟悉本領域之一般技術者所瞭解，製造玻璃針筒的過程通常涉及使用作為穿透玻璃的熱鎢條而產生可從針筒抽吸液體的小孔。此過程導致微量鎢沈積於該針筒的內表面。接著可使用洗滌和其他製程步驟以減少針筒內的鎢量。如此處所述的"普通鎢"一詞意指該針筒含有大於 500 十億分率(ppb)的鎢。"低鎢"一詞意指該針筒含有低於 500 ppb 的鎢。例如，根據本發明的一低鎢針筒可含有小於約 490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10 或更少 ppb 的鎢。

【0096】 可塗佈用於針筒的橡膠柱塞及用於關閉玻璃瓶開口的橡皮塞以避免針筒或瓶內藥物的污染，或保存其穩定性。因此，根據某些具體實施例的本發明醫藥配製物可被置於包含一塗佈柱塞的針筒內，或以塗佈橡皮塞密封的玻璃瓶內。例如，該柱塞或橡皮塞可被塗佈氟碳薄膜。適用於含本發明醫藥配製物之玻璃瓶和針筒的塗佈柱塞或橡皮塞實例已述於美國專利案號 4,997,423、5,908,686、6,286,699、6,645,635 和 7,226,554，藉由引述將其內容完整併入於此。用於本發明文中的特殊塗佈橡膠柱塞和橡皮塞可購自 West Pharmaceutical Services 公司(賓州 Lionville 市)的市面商品 "FluroTec®"。

【0097】 根據本發明的某些具體實施例，該醫藥配製物可被置入包含氟碳塗層活塞的低鎢針筒內。

【0098】 該醫藥配製物可經由例如注射(如皮下、靜脈、肌肉、腹腔內等)或經皮、黏膜、經鼻、肺部或口服投藥的腸道外途徑被投與至病人。許多可再用注射筆或自動注射輸送裝置可被用於皮下輸注本發明的醫藥配製物。實例包括，但不侷限於 AUTOPEN™(英國 Woodstock 市 Owen Mumford 公司)、DISETRONIC™筆(瑞士 Bergdorf 市 Disetronic 醫療公司)、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆(印第安那州 Indianapolis 市 Eli Lilly 公司)、NOVOPEN™ I、II 和 III(丹麥 Copenhagen 市 Novo Nordisk 公司)、NOVOPEN JUNIOR™ (丹麥 Copenhagen 市 Novo Nordisk 公司)、BD™筆(紐澤西州 Franklin 市 Becton Dickinson 公司)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™，以及 OPTICLIK™(德國 Frankfurt 市 Sanofi-Aventis 公司)。已用於皮下輸注本發明醫藥組成物的拋棄式注射筆或自動注射輸送裝置之實例包括，但不侷限於 SOLOSTAR™筆(Sanofi- Aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)，和 KWIKPEN™(Eli Lilly)；SURECLICK™自動注射器(加州 Thousand Oaks 市 Amgen 公司)、PENLET™(德國 Stuttgart 市 Haselmeier 公司)、EPIPEN™(Dey, L.P.)，以及 HUMIRA™筆(伊利諾州 Abbott Park 市 Abbott 實驗室)。

【0099】 此處亦使用微量注射器輸注本發明之醫藥配製物。如此處所述，"微量注射器"意指於長時間(如約 10、15、20、25、30 分鐘或更長)緩慢投與大量(如高至約 2.5 ml 或更多)治療性配製物的皮下輸注器。請看如 US 6,629,949、US 6,659,982；以及 Meehan 等人，*J. Controlled Release* 46：107~116(1996)。微量輸注器最適用於輸注含有高濃度(如約 100、125、150、175、200 mg/ml，或更高)的大劑量治療性蛋白，或黏稠溶液。

【0100】 在一具體實施例中，該含有約 150±15 mg/ml 抗 IL-4Rα 抗體的液態醫藥配製物從自動注射器內一預填充針筒以體積約 1±0.15 ml 被皮下投藥。在另一具體實施例中，該配製物以介於約 1 ml 和 2.5 ml 之間的體積從一微量注射器被投藥。該配製物可被預填充入微量注射器的一儲袋或藥匣內。

醫藥配製物的治療用途

【0101】 本發明之醫藥配製物特別被用於治療、預防或緩解與 IL-4 活性有關的任何疾病或障礙，包括經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙。可藉由投與本發明醫藥配製物被治療或預防的非侷限性範例疾病和障礙包括各種過敏性疾病舉例如異位性皮膚炎、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、氣喘以及其他 IgE/Th2 介導性疾病。

【0102】 因此，本發明包括治療、預防或緩解與 IL-4 活性或 IL-4Rα 活化(包括任何上述範例疾病、障礙和病症)有關之任何疾病或障礙的方法。本發明的治療方法包含將上述含抗 hIL-4Rα 抗體之配製物投與至一生物體。被投與該醫藥配製物的生物體可為例如需此類治療、預防或緩解，或可從抑制或緩解 IL-4 或 IL-4Rα 介導活性而獲益的任何人類或非人類動物。例如，該生物體可為被診斷或認為可能有罹患上述疾病或障礙之危險的個體。本發明進一步包括此處揭示之任何該醫藥配製物於製造用於該治療、預防或緩解與 IL-4 活性或 IL-4Rα 活化有關之任何疾病或障礙(包括上述任何範例疾病、障礙和病症)的用途。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0103】 下列實例係提供熟悉此項技術者如何製造和使用本發明之方法和組成物的一完整揭示和說明，並且非擬限制被發明者視為其發明的範圍。雖然已努力確保所使用數字(例如，數量、溫度等)的準確度，但一些實驗仍可能發生某些錯誤和偏差。除非另有說明，否類其份數為莫耳份數、分子量為平均分子量、溫度為攝氏度，以及壓力為在或接近大氣壓。

【0104】 形成初步配製物的活動涉及篩選 mAb1(本發明的抗 IL-4Rα 抗體)液態配製物內之有機助溶劑、熱安定劑和緩衝劑以確認賦形劑與蛋白質具有相容性及有助於其穩定性，同時可維持莫耳滲透壓濃度及用於皮下注射的黏度。亦檢查緩衝液條件以測定最高蛋白穩定性的最適 pH。

實例 1. 有機助溶劑

【0105】 已發現 mAb1 於振盪性緊迫時不穩定。藉由反相高效液相層

析法(RP-HPLC)和尺寸排除高效液相層析法(SE- HPLC)分析證明當 mAb1 於室溫下振盪下的蛋白損失及凝集性蛋白的增加(表 1，請看"無助溶劑"數據)。添加有機助溶劑至 mAb1 溶液可預防藉由 SE-HPLC 和 RP-HPLC 測量的蛋白質降解(表 1)。然而，已發現一些有機助溶劑的添加將降低 mAb1 的熱安定性(表 2)。已發現含 PEG 3350(3%)和 PEG 300(10%和 20%)的配製物於熱緊迫之後將喪失藉由 RP-HPLC 測量的回收蛋白質(表 2)。此外，含 PLURONIC F68(poloxamer 181)(0.2%)、PEG 300(10%和 20%)和丙二醇(20%)的配製物較無助溶劑的配製物形成更多藉由 SE- HPLC 測量的聚集物。Polysorbate 20(0.2%)和 polysorbate 80 (0.2%)對振盪和熱緊迫具有相當的穩定性。

【0106】 根據表 1，將 2 ml 玻璃瓶內 0.3 ml 於 10 mM 磷酸鹽 pH 6.0 內 15 mg/ml 的 mAb1 以及各種有機助溶劑振盪約 120 分鐘。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。藉由尺寸排除 HPLC (SE-HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。示於"起始原料"表內的 SE-HPLC 結果為未經振盪之各配製物的平均值。

表 1

有機助溶劑	外觀	濁度	pH	總 mAb1% (RP-HPLC)	天然 mAb1% (SE-HPLC)	聚集 mAb1% (SE-HPLC)
起始原料 [2](未振盪)	合格	0.00	6.0	100	96.8	1.8
無助溶劑	失敗	0.87	6.0	86	95.6	3.5
0.2% Polysorbate 20	合格	0.01	5.9	98	97.0	1.7
0.2% Polysorbate 80	合格	0.00	5.9	100	96.6	2.0
0.2% Pluronic F68	合格	0.00	5.9	99	96.9	1.7
3% PEG 3350	合格	0.00	6.0	102	96.7	2.0
1% PEG 3350	合格	0.01	6.0	99	96.8	1.8
20% PEG 300	合格	0.01	5.9	101	96.1	2.6
10% PEG 300	合格	0.01	6.0	100	96.7	2.0
20%丙二醇	合格	0.00	6.0	101	96.7	2.0

【0107】 根據表 2，將 2 ml 玻璃瓶內 0.3 ml 於 10 mM 磷酸鹽 pH 6.0 內 15 mg/ml 的 mAb1 以及各種有機助溶劑於約 45℃保存約 28 天。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。藉由反相 HPLC(RP-HPLC)法測定總回收 mAb1 的百分比。藉由尺寸排除 HPLC(SE-HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。示於"起始原料"表內的 SE-HPLC 結果為未受熱緊迫之各配製物的平均值。

表 2

有機助溶劑	外觀	濁度	pH	總 mAb1% (RP-HPLC)	天然 mAb1% (SE-HPLC)	聚集 mAb1% (SE-HPLC)
起始原料(未加速)	合格	0.00	6.0	100	96.8	1.8
無助溶劑	合格	0.00	6.2	98	94.9	3.5
0.2% Polysorbate 20	合格	0.00	6.3	98	94.6	3.6
0.2% Polysorbate 80	合格	0.00	6.2	97	94.3	3.8
0.2% Pluronic F68	合格	0.00	6.2	96	93.0	5.1
3% PEG 3350	合格	0.00	6.2	73	96.5	1.4
1% PEG 3350	合格	0.01	6.0	97	94.6	3.8
20% PEG 300	合格	0.04	4.5	74	8.5	87.5
10% PEG 300	合格	0.02	4.8	93	57.7	38.1
20%丙二醇	合格	0.00	6.3	97	93.6	4.7

實例 2. 熱安定劑

【0108】 檢查各種熱安定劑，例如糖、胺基酸和無機鹽對保存於約 45℃之抑制 mAb1 降解的能力。熱安定劑的一研究摘要示於表 3。含蔗糖或海藻糖的配製物當培養於高溫溶液內時具有較高的 mAb1 穩定效應(藉由 SE-HPLC 測定)。因為蔗糖已有長久用於單株抗體配製物內的安全史因此被選擇作為安定劑。

【0109】 根據表 3，將 2 ml 玻璃瓶內 0.3 ml 於 10 mM 醋酸鹽 pH 5.3 內 25 mg/ml 的 mAb1 以及各種熱安定劑於約 45℃保存約 28 天。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。全部樣本可忽略其濁度差異。藉由反相 HPLC(RP-HPLC)法測定總回收 mAb1 的百分比。藉由尺寸排除 HPLC(SE-HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。酸性或鹼性物質被定義為從陽離子交換(CEX-HPLC)管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。示於"起始原料"表內的

SE-HPLC 結果為未受熱緊迫之各配製物的平均值。

表 3

熱安定劑	pH	總 mAb1% (RP-HPLC)	天然 mAb1% (SE-HPLC)	聚集 mAb1% (SE-HPLC)	%mAb1(CEX-HPLC)		
					酸性峰	主峰	鹼性峰
起始原料 (未 45℃培養)	5.3	100	97.8	1.2	17.6	68.2	13.2
無熱安定劑	5.4	106	91.9	5.8	28.1	56.5	15.4
8.5%蔗糖	5.4	105	93.3	4.6	29.5	54.7	15.8
4.5%山梨糖醇	5.3	105	91.2	6.6	34.4	51.5	14.1
4.5%甘露糖醇	5.3	104	92.6	5.2	28.4	56.0	15.6
9.4%二水海藻糖	5.4	103	93.4	4.5	29.1	55.6	15.3
2.2%甘胺酸	5.4	104	86.6	10.6	33.5	50.7	15.8
0.9%氯化鈉	5.4	98	85.0	8.7	25.2	56.0	18.7
2.5%甘油	5.4	104	91.9	6.0	29.7	56.1	14.3
5%精胺酸	5.4	97	83.2	11.4	25.3	57.1	17.6

實例 3. 緩衝劑和 pH

【0110】 亦檢查 pH 和緩衝種類對 mAb1 穩定性的效應。以不同緩衝劑於範圍從 pH 4.5 至 7.0 不同 pH 值培養 15 mg/ml 的 mAb1。藉由 SE-HPLC 和陽離子交換 HPLC(CEX-HPLC)監測蛋白質穩定性。當 mAb1 配製於 pH 6.0 組胺酸緩衝液或 pH 5.3 醋酸鹽緩衝液時具有以 SE-HPLC 和 CEX-HPLC 測定的最大蛋白質穩定性(表 4 和表 5)。該醋酸鹽緩衝系統相對含組胺酸緩衝劑之配製物具有較廣的 pH 穩定性範圍以及較低的變異電荷形成速率(表 5)。因此，pH 5.3 的醋酸鹽緩衝劑被選擇用於 mAb1 藥物的配製物。

【0111】 根據表 4，將 10 mM 之各種緩衝劑混合 0.3 ml 之 15 mg/ml mAb1、0.2%之 polysorbate 20 的 2 ml 玻璃瓶於約 45℃保存約 14 天。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。全部樣本可忽略其濁度差異。藉由反相 HPLC(RP-HPLC)法測定總回收 mAb1 的百分比。藉由尺寸排除 HPLC(SE- HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。酸性或鹼性物質被定義為從陽離子交換(CEX-HPLC)管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。示於"起始原料"表內的 SE-HPLC 結果為未受熱緊迫之各配製物的平均值。

表 4

緩衝劑和 pH	總回收	回收天然	回收聚集	回收%mAb1[2]

	mAb1% (RP-HPLC)	mAb1% (SE-HPLC)	mAb1% (SE-HPLC)	(CEX-HPLC)		
				酸性峰	主峰	鹼性峰
起始原料[3] (未 45℃培養)	100	96.8	1.7	19.1	66.4	14.5
磷酸鹽，pH 7.0	97	93.9	4.5	39.1	50.1	10.8
磷酸鹽，pH 6.5	96	94.4	4.0	31.7	55.9	12.5
磷酸鹽，pH 6.0	99	95.2	3.1	23.8	62.2	14.0
組胺酸，pH 6.0	97	95.5	2.8	23.9	61.8	14.3
琥珀酸鹽，pH 6.0	99	94.8	3.5	26.7	59.6	13.7
檸檬酸鹽，pH 6.0	98	95.5	2.9	26.1	59.8	14.1
檸檬酸鹽，pH 5.5	96	94.7	3.4	25.0	60.9	14.2
檸檬酸鹽，pH 5.0	97	89.5	7.4	23.6	61.5	15.0
醋酸鹽，pH 5.0	94	94.7	3.6	18.1	66.3	15.5
醋酸鹽，pH 4.5	94	89.9	8.3	20.8	62.8	16.4

【0112】 根據表 5，將 10 mM 之各種緩衝劑混合 0.3 ml 之 15 mg/ml mAb1、0.2%之 polysorbate 20 的 2 ml 玻璃瓶於約 45℃保存約 14 天。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。全部樣本可忽略其濁度差異。藉由反相 HPLC(RP-HPLC)法測定總回收 mAb1 的百分比。藉由尺寸排除 HPLC(SE-HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。酸性或鹼性物質被定義為從陽離子交換(CEX-HPLC)管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。示於"起始原料"表內的 SE-HPLC 結果為未受熱緊迫之各配製物的平均值。

【0113】 配製物形成試驗顯示於鹼性條件(pH≥6.5)下溶液內 mAb1 可被去醯胺。反之，低於 pH 5.0 時已發現可增加形成變異分子量之 mAb1 的速率。根據這些數據，該 mAb1 配製物的 pH 被維持在約 pH 5.6 和 pH 6.2 之間。已發現 mAb1 可穩定存在於此 pH 範圍。

表 5

緩衝劑和 pH	總回收 mAb1% (RP-HPLC)	回收天然 mAb1% (SE-HPLC)	回收聚集 mAb1% (SE-HPLC)	回收天然 mAb1% (CEX-HPLC)		
				酸性峰	主峰	鹼性峰
起始原料[3] (未 45℃培養)	100	96.5	2.1	18.7	66.7	14.6
組胺酸，pH 5.5	94	87.5	9.1	22.7	58.7	18.6
組胺酸，pH 6.0	100	96.6	2.4	22.7	63.0	14.2
組胺酸，pH 6.5	97	89.8	7.7	32.1	43.8	24.0
醋酸鹽，pH 4.7	90	90.1	6.4	18.4	66.1	15.5

醋酸鹽，pH 5.0	100	93.7	4.3	18.0	67.0	15.0
醋酸鹽，pH 5.3	99	95.2	3.0	18.1	67.5	14.5
醋酸鹽，pH 5.6	100	93.6	5.3	22.1	61.7	14.3

【0114】 進一步評估配製物內含 20 mM 組胺酸 pH 6、12.5 mM 醋酸鹽 pH 5.3 或混合 20 mM 組胺酸和 12.5 醋酸鹽 pH 5.9 之 pH 和緩衝種類對 mAb1 穩定性的效應(表 6)。比較個別的緩衝系統，配製物內含組胺酸及約 pH 5.9 醋酸鹽的 mAb1 最為安定。當 mAb1 配製於此混合緩衝系統內(SE-HPLC)時具有最緩慢的聚集速率(表 6)。

表 6

緩衝劑和 pH	總回收 mAb1% (RP-HPLC)	回收天然 mAb1% (SE-HPLC)	回收聚集 mAb1% (SE-HPLC)	回收天然 mAb1%[2] (CEX-HPLC)		
				酸性峰	主峰	鹼性峰
起始原料[3] (未 45℃培養)	100	97.0	2.6	27.4	62.1	10.5
20mM 組胺酸，pH 5.5	100	95.2	4.3	34.8	53.9	11.4
12.5mM 醋酸鹽，pH 5.3	103	94.8	4.8	30.9	56.0	13.1
混合 20mM 組胺酸和 12.5mM 醋酸鹽，pH 5.9	104	95.9	3.7	33.7	54.1	12.1

【0115】 根據表 6，將 2 ml 玻璃瓶內混合各種緩衝劑的 0.4 ml 之 150 mg/ml mAb1、10%蔗糖、0.2% polysorbate 20 於約 45℃保存約 14 天。於 405 nm 的光學密度(OD)測定濁度以及比較起始原料於 405 nm 之 OD 的相對變化。全部樣本可忽略其濁度差異。藉由反相 HPLC(RP-HPLC)法測定總回收 mAb1 的百分比。藉由尺寸排除 HPLC(SE-HPLC)法測定天然和聚集 mAb1 的百分比。酸性或鹼性物質被定義為從陽離子交換(CEX-HPLC)管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。示於"起始原料"表內的 SE-HPLC 結果為未受熱緊迫之各配製物的平均值。

實例 4. 黏度和張力的控管

【0116】 評估混合各種賦形劑與高濃度 mAb1(即 150 mg/ ml、175

mg/ml 和 200 mg/ml)的黏度和張力(表示為莫耳滲透壓濃度)。調整蔗糖、氯化鈉和鹽酸 L-精胺酸的含量以形成易於舒適和快速地高量皮下輸注 mAb1 之含高濃度 mAb1 的低黏度和生理等張配製物(表 7)。含 25 mM 精胺酸、20 mM 組胺酸、12.5 mM 醋酸鹽、5%(w/v)蔗糖、0.2%(w/v)polysorbate 20 和 150 mg/ml mAb1 之 pH 5.9 的液態配製物(配製物 A)為具有低黏度(約 8.5 cPoise)和生理等張(約 293 mOsm/ kg)同時仍維持 mAb1 穩定性的最佳配製物。

表 7

	mAb1 (mg/ml)	組胺酸 (mM)	醋酸鹽 (mM)	精胺酸 (mM)	氯化鈉 (mM)	蔗糖 (%w/v)	pH	黏度 (cPois)	滲透壓 (mOsm/kg)
A	150	20	12.5	25	0	5	5.9	8.5	293
B	150	20	12.5	0	0	10	5.9	11	448
C	175	20	12.5	100	0	1	5.9	~8.0	~290
D	175	20	12.5	50	0	5	5.9	~9.5	~370
E	175	20	12.5	0	0	10	5.9	~20	~440
F	200	20	12.5	100	0	1	5.9	~15	~290
G	200	20	12.5	0	100	5	5.9	~19.2	~430
H	200	20	12.5	100	0	5	5.9	~17	~430
I	200	20	12.5	50	0	5	5.9	~18	~330
J	200	20	12.5	25	0	5	5.9	~23	~290
K	200	20	12.5	0	0	10	5.9	~35	~440

實例 5. 配製物 A 的特性描述

【0117】 形成 mab1 液態配製物過程中的主要降解徑路為產生聚集體、斷裂產物及電荷變異體。藉由配製 mAb1 於含有 20 mM 組胺酸、12.5 mM 醋酸鹽、0.2% polysorbate 20、5%蔗糖和 25 mM 鹽酸 L-精胺酸之 pH 5.9 的配製物內可減少這些降解產物的形成。已發現這些經配製 150 mg/ml mAb1 呈基本上無肉眼可見之顆粒的透明至微乳白色液態溶液。

【0118】 該經配製 mAb1 於各種緊迫(25℃和 45℃培養)及即時儲存條件(5℃)之下具有物理和化學安定性(表 8)。該 mAb1 於 25℃(3 個月)或 5℃被儲存 6 個月時不影響其外觀。此外，已發現不影響溶液 pH、濁度或 mAb1 的回收量。經配製 mAb1 於 25℃儲存 3 個月之後，以 SE-HPLC 測定的抗體無明顯地被降解及以 CEX-HPLC 測定的降解僅高出 3.3%。已發現於 45℃儲存 8 週之後增加以 SE-HPLC 和 CEX- HPLC 測定的降解量而顯示形

成聚集和電荷變異為該 mAb1 抗體分子的主要降解途徑。經配製 mAb1 抗體於 5℃儲存 6 個月時未發現被降解。

表 8

緊迫試驗		未儲存	5℃			25℃	
儲存時間		-	2 個月	3 個月	6 個月	1 個月	3 個月
目視外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格
濁度(OD405 nm)		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01
pH		6.0	6.0	5.9	5.9	6.0	6.0
%mAb1(RP-HPLC)		100	97	104		97	102
%天然 mAb1(SE-HPLC)		98.1	98.2	98.2		98.1	97.8
%mAb1 (CEX-HPLC 尖峰)	酸性	14.6	14.7	14.7		16.0	17.6
	主峰	70.7	70.5	70.4		69.8	67.4
	鹼性	14.7	14.8	14.9		14.3	15.0

緊迫試驗		未儲存	45℃		
儲存時間		-	2 週	4 週	8 週
目視外觀		合格	合格	合格	合格
濁度(OD405 nm)		0.00	0.02	0.03	0.05
pH		6.0	6.0	6.0	6.0
%mAb1(RP-HPLC)		100	102	98	100
%天然 mAb1(SE-HPLC)		98.1	95.9	94.2	90.5
%mAb1 (CEX-HPLC 尖峰)	酸性	14.6	20.8	29.9	44.0
	主峰	70.7	64.5	56.7	45.1
	鹼性	14.7	14.7	13.4	10.9

【0119】 根據表 8，OD=光學密度；RP-HPLC=反相高效液相層析法；SE-HPLC=尺寸排除高效液相層析法；以及 CEX-HPLC=陽離子交換高效液相層析法。酸性或鹼性物質被定義為從陽離子交換(CEX-HPLC)管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。

實例 6. 容器

【0120】 經過濾滅菌之含 mAb1 配製物已被測定證明具有穩定性。臨床供應上的製造係使用微孔 MILLIPAK 過濾裝置，同時研究室中係使用相同成分的過濾器(微孔 Millex DURAPORE)。

【0121】 以於 pH 5.9 之最少 2.5 ml 的 150 mg/ml mAb1、5%(w/v)蔗糖、25 mM 鹽酸 L-精胺酸、0.2%(w/v)polysorbate 20、12.5 mM 醋酸鹽、20

mM 組胺酸充填入 5 ml 玻璃瓶內。將 0.5 ml 的超量配製物用於 5 ml 瓶內以確保可抽出 2.0 ml 的配製物。此過量並非用於補償 mAb1 或含 mAb1 配製物製造期間的損失、製造期間的降解、儲存期間(保存期限)的降解，或延長有效期。

【0122】 與儲存於玻璃瓶內比較，當儲存於聚丙二醇管、聚苯乙烯管、聚碳酸酯管，或於含不銹鋼塊的玻璃瓶內時該經配製 mAb1(配製物 A)的穩定性不受影響(表 9)。

表 9

儲存溫度		未儲存	40℃儲存 14 天				
儲存容器		玻璃	玻璃	聚丙烯	聚苯乙烯	聚碳酸酯	不銹鋼
目視外觀		合格	合格	合格	合格	合格	合格
濁度(OD 於 405 nm)		0.00	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01
pH		5.9	5.9	5.7	5.8	5.8	5.9
%mAb1(RP-HPLC)		100	102	103	107	106	102
%天然 mAb1(SE-HPLC)		98.4	97.6	97.4	97.5	97.5	96.1
%mAb1 尖峰 (CEX-HPLC)	酸性	14.8	18.4	19.1	18.4	18.4	20.3
	主峰	70.7	65.8	65.5	66.0	66.5	65.0
	鹼性	14.5	15.8	15.3	15.6	15.1	14.7

【0123】 根據表 9，將 pH 5.9 之 150 mg/ml mAb1、5%蔗糖、25 mM 精胺酸鹽酸鹽、0.2% PS-20、20 mM 組胺酸、12.5 mM 醋酸鹽於 40℃的各種材料內儲存 14 天。OD=光學密度；RP-HPLC=反相高效液相層析法；SE-HPLC=尺寸排除高效液相層析法；以及 CEX-HPLC=陽離子交換高效液相層析法。濁度記錄為於 405 nm 之 OD 與起始原料比較的濁度差異。酸性或鹼性物質被定義為從 CEX-HPLC 管柱分別比主峰較早或較晚停留時間被透析的 mAb1 峰總量。

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

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

<120> 含有抗-介白素-4 受體(IL-4R)抗體之安定化配製物

<130> 6032

<160> 26

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15

<210> 5
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Leu Gly Ser
1

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 9
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile

1 5

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Val Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Gln Asp Ile Ser Ile Trp
1 5

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Val Ala Ser
1

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 17
<211> 117

<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gln Val Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 23
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Ala Ala Ser
1

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

<210> 25
<211> 825
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
1 5 10 15

Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30

Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
35 40 45

Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80

Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
85 90 95

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175

Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220

Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu Leu Leu Gly Val Ser Val Ser
225 230 235 240

Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr
245 250 255

Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser

260 265 270

Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu
275 280 285

Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys Pro His Trp Lys Asn
290 295 300

Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu His Asn Met Lys Arg
305 310 315 320

Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser
325 330 335

Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp
340 345 350

Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro
355 360 365

Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe
370 375 380

Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Ala
385 390 395 400

Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly
405 410 415

Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met Gly Glu Ser Arg Leu
420 425 430

Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala His Met Pro Trp Asp Glu Phe
435 440 445

Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro
450 455 460

Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp
465 470 475 480

Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala
485 490 495

Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Pro Leu Ser Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu
500 505 510

Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Glu Glu Val Glu Pro
515 520 525

Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln
530 535 540

Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln
545 550 555 560

His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Arg
565 570 575

Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val
580 585 590

Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser

595 600 605

Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala
610 615 620

Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly
625 630 635 640

Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly
645 650 655

Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser Ser His Leu Pro Ser
660 665 670

Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp
675 680 685

Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val
690 695 700

Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala Leu Thr Cys His Leu
705 710 715 720

Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr
725 730 735

Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser
740 745 750

Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly
755 760 765

Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly
770 775 780

Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly
785 790 795 800

Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile Val Asn Phe Val Ser
805 810 815

Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser
820 825

<210> 26
<211> 207
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
1 5 10 15

Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
20 25 30

Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
35 40 45

Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
50 55 60

Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
65 70 75 80

Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
85 90 95

Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
100 105 110

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
115 120 125

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
130 135 140

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
145 150 155 160

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
165 170 175

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
180 185 190

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His
195 200 205

專利申請案第 111138434 號
Taiwan Patent Appln. No. 111138434
修正後無劃線之請求項中文本－附件(二)
Amended Claims in Chinese－Encl.(II)
(2024 年 03 月 20 日送呈)
(Submitted on March 20, 2024)

申請專利範圍

1. 一種穩定液態醫藥配製物用於製備治療與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙之藥物的用途，其中該配製物包含：

(i)濃度為 15 mg/ml 至 200 mg/ml 的人類抗體，其中該抗體特異性地結合人介白素-4 受體 α (hIL-4Rα)並且包含(a)一重鏈可變區(HCVR)，其包含含有分別為 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 和 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1、2 及 3 (HCDR1-HCDR2-HCDR3)；以及(b)一輕鏈可變區(LCVR)，其包含含有分別為 SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7 和 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1、2 及 3 (LCDR1-LCDR2-LCDR3)；

(ii)包含濃度為 5 mM 至 20 mM 的醋酸鹽之緩衝液；

(iii)包含濃度為 2.5% w/v 至 10% w/v 的蔗糖、海藻糖或甘露糖之熱安定劑；

(iv)包含濃度為 0.1% w/v 至 2% w/v 的聚山梨糖酸酯之有機助溶劑；及

(v)包含濃度為 25 mM 至 100 mM 的精胺酸之降黏劑，

其中該配製物具有 5.6 至 6.2 之 pH。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中：

(a)該抗體的濃度為 15 mg/ml 至 100 mg/ml；或

(b)該抗體的濃度為 100 mg/ml；或

(c)該抗體的濃度為 150 mg/ml ± 15 mg/ml；或

(d)該抗體的濃度為 150 mg/ml；或

(e)該抗體的濃度為 175 mg/ml；或

(f)該抗體的濃度為 200 mg/ml。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該緩衝液包含濃度為 10 mM 至 15 mM 的醋酸鹽。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該緩衝液進一步包含濃度為 10 mM 至 30 mM 的組胺酸。

5. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中該緩衝液包含濃度為 15 mM 至 25 mM 的組胺酸。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該緩衝液包含濃度為 12.5 mM ± 1.85 mM 的醋酸鹽以及濃度為 20 mM ± 0.3 mM 的組胺酸。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該聚山梨糖酸酯為聚山梨糖酸酯 20 或聚山梨糖酸酯 80。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該有機助溶劑為濃度 0.2% ± 0.03% w/v 的聚山梨糖酸酯 20。

9. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該聚山梨糖酸酯為濃度 0.2% ± 0.03% w/v 的聚山梨糖酸酯 80。

10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該熱安定劑為濃度 5% ± 0.75% w/v 的蔗糖。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該降黏劑為濃度 25 mM ± 3.75 mM 的精胺酸。

12. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該降黏劑為濃度 50 mM ± 7.5 mM 的精胺酸。

13. 一種穩定液態醫藥配製物用於製備治療與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙之藥物的用途，其中該配製物包含：(i) 150 mg/ml ± 50 mg/ml 之特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)胺基酸序列以及含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)；(ii)

12.5 mM ± 2 mM 的醋酸鹽；(iii) 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 5% ± 0.75%的蔗糖；(v) 0.2% ± 0.03%的聚山梨糖酸酯 20；及(vi) 25 mM ± 3.75 mM 的精胺酸，於 5.9±0.5 之 pH。

14. 一種穩定液態醫藥配製物用於製備治療與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙之藥物的用途，其中該配製物包含：(i) 150 mg/ml ± 50 mg/ml 之特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 的重鏈可變區(HCVR)胺基酸序列以及含有 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(LCVR)胺基酸序列；(ii) 12.5 mM ± 2 mM 的醋酸鹽；(iii) 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 5% ± 0.75%的蔗糖；(v) 0.2% ± 0.03%的聚山梨糖酸酯 80；及(vi) 25 mM ± 3.75 mM 的精胺酸，於 5.9±0.5 之 pH。

15. 一種穩定液態醫藥配製物用於製備治療與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙之藥物的用途，其中該配製物包含：(i) 175 mg/ml 之特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 的重鏈可變區(HCVR)胺基酸序列以及含有 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(LCVR)胺基酸序列；(ii) 12.5 mM ± 2 mM 的醋酸鹽；(iii) 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 5% ± 0.75%的蔗糖；(v) 0.2% ± 0.03%的聚山梨糖酸酯 20；及(vi) 50 mM ± 3.75 mM 的精胺酸，於 5.9±0.5 之 pH。

16. 一種穩定液態醫藥配製物用於製備治療與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的疾病或障礙之藥物的用途，其中該配製物包含：(i) 175 mg/ml 之特異性地結合 hIL-4Rα 的人類抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 的重鏈變區(HCVR)胺基酸序列以及含有 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(LCVR)胺基酸序列；(ii) 12.5 mM ± 2 mM 的醋酸鹽；(iii) 20 mM ± 3 mM 的組胺酸；(iv) 5% ± 0.75%的蔗糖；(v) 0.2% ± 0.03%

的聚山梨糖酸酯 80；及(vi) 50 mM ± 3.75 mM 的精胺酸，於 5.9±0.5 之 pH。

17. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列之 HCVR 以及含有 SEQ ID NO: 5 的胺基酸序列之 LCVR。

18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的該疾病或障礙為 IgE/Th2 介導性疾病。

19. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的該疾病或障礙為異位性皮膚炎。

20. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中與 IL-4 活性有關或經 IL-4Rα 活化介導的該疾病或障礙為氣喘。

21. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中該藥物係包含於一玻璃瓶內。

22. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中該藥物係包含於一針筒內。

23. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中該藥物係包含於一微量注射器內。

24. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中該藥物係包含於一自動注射輸送裝置內。

25. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之用途，其中該藥物係包含於一筆型輸送裝置內。