



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111201037 B

(45) 授权公告日 2024.04.02

(21) 申请号 201880066191.8

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2018.08.22

A61K 39/395 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07K 16/18 (2006.01)

申请公布号 CN 111201037 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2020.05.26

CN 105979962 A, 2016.09.28

(30) 优先权数据

CN 102258464 A, 2011.11.30

62/548,583 2017.08.22 US

CN 101262884 A, 2008.09.10

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 101883588 A, 2010.11.10

2020.04.10

CN 103037899 A, 2013.04.10

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 101600457 A, 2009.12.09

PCT/US2018/047508 2018.08.22

US 2002002136 A1, 2002.01.03

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 1703233 A, 2005.11.30

W02019/040612 EN 2019.02.28

CN 101622275 A, 2010.01.06

(73) 专利权人 比奥根MA公司

CN 101553504 A, 2009.10.07

地址 美国马萨诸塞州

Sorina Morar-Mitrica等. Development of a stable low-dose aglycosylated.《mAbs》

(72) 发明人 S.A. 兰茨 K. 古普塔 S. 苏尔

.2015,

A. 朱尼克

审查员 陈瑶

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

权利要求书2页 说明书25页

11105

序列表6页 附图12页

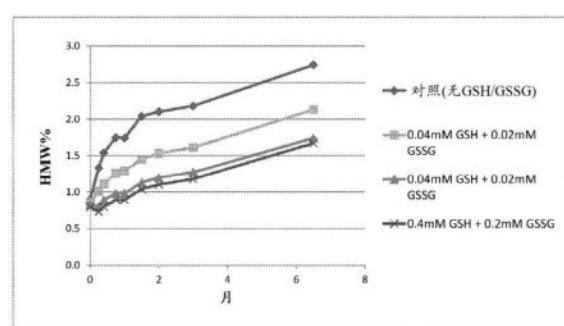
专利代理人 张文辉

(54) 发明名称

含有抗 β 淀粉样蛋白抗体的药物组合物

(57) 摘要

提供了含有抗 β 淀粉样蛋白 (A β) 抗体或其 A β 结合片段的药物组合物。这些药物组合物可用于治疗中枢神经系统中 A β 的异常积累或沉积、轻度认知损伤和与 A β 相关的病症，诸如阿尔茨海默氏病。



1. 一种药物组合物,其包含:

- (i) 浓度为50 mg/ml至150 mg/ml的抗 β 淀粉样蛋白(A β)抗体或其A β 结合片段;
- (ii) 浓度为75 mM至175 mM的精氨酸盐酸盐(Arg.HCl);
- (iii) 浓度为5 mM至15 mM的蛋氨酸;
- (iv) 浓度为10 mM至30 mM的组氨酸;和
- (v) 浓度(w/v)为0.03%至0.08%的聚山梨糖醇酯-80 (PS80);

其中所述抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中所述免疫球蛋白重链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且所述免疫球蛋白轻链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;并且

其中所述组合物具有5.2至6.2的pH。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为100 mg/ml的所述抗A β 抗体或其A β 结合片段。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为150 mM的Arg.HCl。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度(w/v)为0.05%的PS80。

5. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为20 mM的组氨酸。

6. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为10 mM的蛋氨酸。

7. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度(w/v)为0.01%至3%的蔗糖。

8. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物具有5.5的pH。

9. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含:

浓度为100 mg/ml的所述抗A β 抗体或其A β 结合片段;

浓度为150 mM的Arg.HCl;

浓度为10 mM的蛋氨酸;

浓度为20 mM的组氨酸;和

浓度(w/v)为0.05%的PS80,

其中所述组合物具有5.5的pH。

10. 一种药物组合物,其包含:

(i) 抗 β 淀粉样蛋白(A β)抗体或其A β 结合片段,其浓度为100 mg/ml至200 mg/ml;

(ii) 浓度为75 mM至175 mM的精氨酸盐酸盐(Arg.HCl);

(iii) 浓度为5 mM至15 mM的蛋氨酸;

(iv) 浓度为10 mM至30 mM的组氨酸;和

(v) 浓度(w/v)为0.03%至0.08%的聚山梨糖醇酯-80 (PS80);和

(vi) 含有巯基的抗氧化剂,其选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组,其中所述含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.02 mM至4 mM,

其中所述抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中所述重链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且所述轻链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;并且

其中所述组合物具有5.2至6.2的pH。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为175 mg/ml的所述抗

A_β抗体或其A_β结合片段。

12. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.4 mM。
13. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为150 mM的Arg.HC1。
14. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度(w/v)为0.05%的PS80。
15. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为20 mM的组氨酸。
16. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度(w/v)为0.01%至3%的蔗糖。
17. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物包含浓度为10 mM的蛋氨酸。
18. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述组合物具有5.5的pH。
19. 如权利要求10所述的药物组合物,其包含:
浓度为175 mg/ml的所述抗A_β抗体或其A_β结合片段;
浓度为150 mM的Arg.HC1;
浓度为10 mM的蛋氨酸;
浓度为0.02 mM至4 mM的所述含有巯基的抗氧化剂;
浓度为10 mM至30 mM的组氨酸;和
浓度(w/v)为0.03%至0.08%的PS80;
其中所述组合物具有5.5的pH。
20. 如权利要求10所述的药物组合物,其包含:
浓度为175 mg/ml的所述抗A_β抗体或其A_β结合片段;
浓度为150 mM的Arg.HC1;
浓度为10 mM的蛋氨酸;
浓度为0.4 mM的所述含有巯基的抗氧化剂;
浓度为20 mM的组氨酸;和
浓度(w/v)为0.05%的PS80;
其中所述组合物具有5.5的pH。
21. 如权利要求1-20中任一项所述的药物组合物,其中所述抗A_β抗体是人IgG1抗体。
22. 如权利要求1至20中任一项所述的药物组合物,其中所述VH包含SEQ ID NO:7中所述的氨基酸序列并且所述VL包含SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列。
23. 权利要求1至22中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的人受试者的中枢神经系统中A_β的异常积累或沉积的药物中的用途。
24. 权利要求1至22中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的人受试者的轻度认知损伤的药物中的用途。
25. 权利要求1至22中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的人受试者的阿尔茨海默氏病的药物中的用途。
26. 如权利要求23-25中任一项所述的用途,其中所述药物组合物配制用于皮下施用。
27. 如权利要求23-25中任一项所述的用途,其中所述药物组合物配制用于静脉内施用。

含有抗 β 淀粉样蛋白抗体的药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年8月22日中提交的美国临时申请号62/548,583的优先权权益，该美国临时申请的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请总体上涉及包含抗 β 淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)抗体的药物组合物和其用途。

背景技术

[0004] $\text{A}\beta$ 是由淀粉样蛋白前体蛋白质(APP)代谢产生的肽。存在若干 $\text{A}\beta$ 肽同分异构体(alloform)(例如, $\text{A}\beta40$ 和 $\text{A}\beta42$)。这些单体肽具有聚集成更高级的二聚体和低聚体的可变倾向。通过原纤维形成过程,可溶性低聚体可转变成具有 β 折叠片结构的不溶性沉积物。这些沉积物也称为淀粉样蛋白斑块,并且主要由原纤维淀粉样蛋白构成(Hampe1等,Exp Neurol., 223 (2) :334-46 (2010); Gregory和Halliday, Neurotox Res., 7 (1-2) :29-41 (2005))。可溶性和原纤维形式的 $\text{A}\beta$ 似乎都有助于以 $\text{A}\beta$ 沉积为特征的病症(诸如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD))中的疾病过程(Meyer-Luehmann, J Neurosci., 29 (40) :12636-40 (2009); Hock, Dialogues Clin Neurosci., 5 (1) :27-33 (2003); Selkoe, Cold Spring Harb Perspect Biol., 3 (7) .pii:a004457 (2011))。

[0005] 具有识别淀粉样蛋白斑块的抗 $\text{A}\beta$ 抗体的高血清效价的AD患者与不具有抗 $\text{A}\beta$ 抗体的患者相比具有更慢的认知减退和失能速率。此外,产生高效价抗 $\text{A}\beta$ 抗体的患者显示在长期随访后评估的脑 $\text{A}\beta$ 斑块数目减少和认知表现改善。这些临床数据表明,在被动免疫疗法范例中用抗 $\text{A}\beta$ 抗体治疗的AD患者可能显示出降低的认知损、较低密度的脑 $\text{A}\beta$ 沉积物和降低的认知退化速率。

[0006] 抗 $\text{A}\beta$ 抗体BIIB037为包含糖基化人IgG1重链和人 κ 轻链的完全人抗体。重组表达的BIIB037以高表观亲和力结合至人 $\text{A}\beta$ 的高分子量聚集体(推测为原纤维)。通过免疫组织化学, BIIB037显示在人AD脑中和在源自表达人APP的转基因小鼠的脑组织中与 $\text{A}\beta$ 斑块的高亲和性结合。通过免疫沉淀、免疫印迹和免疫组织化学确认了BIIB037对人 $\text{A}\beta$ 的高分子量聚集体的亲和力和特异性。在Tg2576 AD转基因小鼠中, BIIB037治疗导致脑中可测量的药物水平(如通过ELISA所评估)。在Tg2576小鼠中施用BIIB037后, 观察到BIIB037的免疫反应性与脑实质和血管淀粉样蛋白沉积物相关, 表明BIIB037进入脑实质并结合至其靶标。据信全身性施用的诸如BIIB037的抗 $\text{A}\beta$ 抗体进入脑, 结合至 $\text{A}\beta$ 的沉积物, 并通过Fc受体依赖性机制触发它们从脑中的清除。假设抗体介导的从脑中去除 $\text{A}\beta$ 会降低 $\text{A}\beta$ 负荷, 从而在AD中预防神经元功能障碍、减缓病理进展和降低认知减退的速率。

[0007] 概述

[0008] 本公开部分地涉及含有抗 $\text{A}\beta$ 抗体或其 $\text{A}\beta$ 结合片段的药物组合物以及它们在治疗中枢神经系统中 $\text{A}\beta$ 的异常积累或沉积、轻度认知损伤和 $\text{A}\beta$ 相关病症(诸如阿尔茨海默氏病)中的用途。

[0009] 在一个方面,本公开的特征在于包含抗A β 抗体或其A β 结合片段和精氨酸盐酸盐(Arg.HC1)的药物组合物。

[0010] 在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链可变结构域(VH)和免疫球蛋白轻链可变结构域(VL),该VH和VL包含BIIIB037的CDR。在一些情况下,BIIIB037的六个CDR包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所述的氨基酸序列或由其组成。

[0011] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mg/ml至165mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。

[0012] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM至250mM的Arg.HC1。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM至175mM的Arg.HC1。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的Arg.HC1。

[0013] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含聚山梨糖醇酯-80(PS80)。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至0.1%的PS80。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为0.03%至0.08%的PS80。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.05%的PS80。

[0014] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含选自由组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐组成的组的缓冲液。在某些情况下,缓冲液为组氨酸。在某些情况下,缓冲液为乙酸盐。在某些情况下,缓冲液为琥珀酸盐。在某些情况下,缓冲液为柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸。

[0015] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至150mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至125mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至100mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至75mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至50mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至20mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至15mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至75mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至100mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至125mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至150mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为125mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的蛋氨酸。

[0016] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含蔗糖。在一些实施方案中,所述组合物

包含浓度为0.01%至5%的蔗糖。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为1%至4%的蔗糖。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为3%的蔗糖。

[0017] 在一些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.2的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0018] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为50mM至200mM的Arg.HC1;浓度为0mM至20mM的蛋氨酸;浓度为10mM至30mM的组氨酸;浓度为0.01%至0.1%的PS80;和浓度为0至3%的蔗糖。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0019] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HC1;浓度为10mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0020] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HC1;浓度为10mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0021] 在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID N0:7至少80%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID N0:8至少80%同一的序列或由其组成。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID N0:7至少90%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID N0:8至少90%同一的序列或由其组成。在一些实施方案中,VH包含SEQ ID N0:7的序列或由其组成并且VL包含SEQ ID N0:8的序列或由其组成。

[0022] 在一些实施方案中,抗A β 抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链。在某些情况下,重链包含与SEQ ID N0:9至少80%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID N0:10至少80%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含与SEQ ID N0:9至少90%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID N0:10至少90%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含SEQ ID N0:9的序列或由其组成并且轻链包含SEQ ID N0:10的序列或由其组成。

[0023] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的中枢神经系统中A β 的异常积累或沉积的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0024] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的轻度认知损伤的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0025] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默氏病的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0026] 在这些方面的一些实施方案中,向人受试者皮下施用药物组合物。在这些方面的一些实施方案中,向人受试者静脉内施用药物组合物。

[0027] 在另一方面,本公开提供包含抗A β 抗体或其A β 结合片段、含有巯基的抗氧化剂和精氨酸盐酸盐(Arg.HCl)的药物组合物。

[0028] 在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链可变结构域(VH)和免疫球蛋白轻链可变结构域(VL),该VH和VL包含BIIIB037的CDR。在一些情况下,BIIIB037的六个CDR包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所述的氨基酸序列或由其组成。

[0029] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mg/ml至165mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。

[0030] 在一些实施方案中,所述组合物中含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.02mM至4mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.02mM至2mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.2mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.4mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为1mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为2mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为4mM。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的GSH和浓度为0.2mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为4mM的GSH和浓度为2mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为2mM的GSH和浓度为1mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的半胱氨酸和浓度为0.2mM的胱氨酸。

[0031] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM至250mM的Arg.HCl。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM至175mM的Arg.HCl。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的Arg.HCl。

[0032] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含聚山梨糖醇酯-80(PS80)。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至0.1%的PS80。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为0.03%至0.08%的PS80。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.05%的PS80。

[0033] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含选自由组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐组成的组的缓冲液。在某些情况下,缓冲液为组氨酸。在某些情况下,缓冲液为乙酸盐。在某些情况下,缓冲液为琥珀酸盐。在某些情况下,缓冲液为柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸。

[0034] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含蔗糖。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至5%的蔗糖。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为1%至4%的蔗

糖。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为3%的蔗糖。

[0035] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至150mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至125mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至100mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至75mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至50mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至20mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至15mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至75mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至100mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至125mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至150mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为125mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.2的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0036] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为50mM至200mM的Arg.HC1;浓度为10mM至30mM的组氨酸;浓度为0.01%至0.1%的PS80;和浓度为0至3%的蔗糖。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0037] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HC1;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0038] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HC1;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、

GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0039] 在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO:7至少80%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID NO:8至少80%同一的序列或其组成。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO:7至少90%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID NO:8至少90%同一的序列或其组成。在一些实施方案中,VH包含SEQ ID NO:7的序列或由其组成并且VL包含SEQ ID NO:8的序列或由其组成。

[0040] 在一些实施方案中,抗A β 抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链。在某些情况下,重链包含与SEQ ID NO:9至少80%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID NO:10至少80%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含与SEQ ID NO:9至少90%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID NO:10至少90%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含SEQ ID NO:9的序列或由其组成并且轻链包含SEQ ID NO:10的序列或由其组成。

[0041] 在另一方面,本公开提供包含抗A β 抗体或其A β 结合片段、含有巯基的抗氧化剂、蛋氨酸和精氨酸盐酸盐(Arg.HCl)的药物组合物。

[0042] 在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链可变结构域(VH)和免疫球蛋白轻链可变结构域(VL),该VH和VL包含BIIB037的CDR。在一些情况下,BIIB037的六个CDR包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所述的氨基酸序列或由其组成。

[0043] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mg/ml至165mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。

[0044] 在一些实施方案中,所述组合物中含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在某些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.02mM至4mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.02mM至2mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.2mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为0.4mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为1mM。在某些实施方案中,含有巯基的抗氧化剂的浓度为4mM。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的GSH和浓度为0.2mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为4mM的GSH和浓度为2mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为2mM的GSH和浓度为1mM的GSSG。在某些情况下,所述组合物中的含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的半胱氨酸和浓度为0.2mM的胱氨酸。

[0045] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至150mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至125mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物

包含浓度为0.01mM至100mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至75mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至50mM的蛋氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01mM至20mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至15mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至75mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至100mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至125mM的蛋氨酸。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至150mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为100mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为125mM的蛋氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的蛋氨酸。

[0046] 在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为50mM至250mM的Arg.HC1。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为75mM至175mM的Arg.HC1。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为150mM的Arg.HC1。

[0047] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含聚山梨糖醇酯-80(PS80)。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至0.1%的PS80。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为0.03%至0.08%的PS80。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.05%的PS80。

[0048] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含选自由组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐组成的组的缓冲液。在某些情况下,缓冲液为组氨酸。在某些情况下,缓冲液为乙酸盐。在某些情况下,缓冲液为琥珀酸盐。在某些情况下,缓冲液为柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸、乙酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸。

[0049] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含蔗糖。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至5%的蔗糖。在其它实施方案中,所述组合物包含浓度为1%至4%的蔗糖。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为3%的蔗糖。

[0050] 在一些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.2的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。

[0051] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为5mM至150mM的蛋氨酸;浓度为50mM至200mM的Arg.HC1;浓度为10mM至30mM的组氨酸;浓度为0.01%至0.1%的PS80;和浓度为0至3%的蔗糖。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有

巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0052] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HCl;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为10mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0053] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HCl;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为150mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0054] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HCl;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为10mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0055] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段;浓度为150mM的Arg.HCl;浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂;浓度为150mM的蛋氨酸;浓度为20mM的组氨酸;和浓度为0.05%的PS80。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.2的pH。在一些情况下,该组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物具有5.3至5.7的pH。在其它实施方案中,所述组合物具有5.5的pH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂选自由GSH、GSSG、GSH和GSSG的组合、胱氨酸、半胱氨酸以及半胱氨酸和胱氨酸的组合组成的组。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSSG。在一些情况下,含有巯基的抗氧化剂为GSH和GSSG的组合。

[0056] 在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO:7至少80%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID NO:8至少80%同一的序列或由其组成。在一些实施方案中,VH包含与SEQ ID NO:7至少90%同一的序列或由其组成并且VL包含与SEQ ID NO:8至少90%同一的序列或其组成。在一些实施方案中,VH包含SEQ ID NO:7的序列或由其组成并且VL包含SEQ ID NO:8的序列或由其组成。

[0057] 在一些实施方案中,抗A β 抗体包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链。在某些情

况下,重链包含与SEQ ID N0:9至少80%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID N0:10至少80%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含与SEQ ID N0:9至少90%同一的序列或由其组成并且轻链包含与SEQ ID N0:10至少90%同一的序列或由其组成。在其它情况下,重链包含SEQ ID N0:9的序列或由其组成并且轻链包含SEQ ID N0:10的序列或由其组成。

[0058] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的中枢神经系统中 $\text{A}\beta$ 的异常积累或沉积的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0059] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的轻度认知损伤的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0060] 在另一方面,本公开的特征在于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默氏病的方法。所述方法包括向人受试者施用本文所述的药物组合物。

[0061] 在这些方面的一些实施方案中,向人受试者皮下施用药物组合物。在这些方面的一些实施方案中,向人受试者静脉内施用药物组合物。

[0062] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的含义相同的含义。虽然与本文所述的方法和材料类似或等同的方法和材料可用于实施或测试本发明,但下文描述了示例性的方法和材料。本文所提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用整体并入。在出现矛盾的情况下,将以本申请(包括定义)为准。材料、方法和实施例仅具有说明性而非意图具有限制性。

[0063] 从以下的详细描述和权利要求将显而易见本发明的其它特征和优点。

[0064] 附图简述

[0065] 图1是描绘在40°C下储存4周的所示制剂的HMW%的条形图。

[0066] 图2是显示在40°C下储存6周的所示制剂的HMW%的图。

[0067] 图3是显示当在25°C+60%相对湿度下储存时在不同pH下的HMW%趋势的图。

[0068] 图4是显示当在25°C+60%相对湿度下储存时不同赋形剂的HMW%趋势的图。

[0069] 图5为显示制剂在20°C下的粘度的条形图。

[0070] 图6是描绘在室温下72小时后聚山梨糖醇酯-80制剂的HMW%结果的条形图。

[0071] 图7是显示GSH和GSSG的组合对阿杜卡单抗(Aducanumab)制剂在25°C和60%相对湿度下的稳定性的作用的图。

[0072] 图8是显示半胱氨酸和胱氨酸的组合对阿杜卡单抗制剂在25°C和60%相对湿度下的稳定性的作用的图。

[0073] 图9是显示含有巯基的赋形剂的还原形式在25°C和60%相对湿度下对稳定性具有与氧化还原对相同的影响的图。

[0074] 图10是说明蛋氨酸在与GSH组合时对阿杜卡单抗制剂在25°C和60%相对湿度下的稳定性提供有限益处的图。

[0075] 图11是一对显示在25°C和60%相对湿度下不同抗体浓度和GSH对稳定性的作用的图。

[0076] 图12是一对显示即使低浓度的GSH也可以改善HMW稳定性的图。

[0077] 图13是显示4mM的GSH对HMW降低具有与0.5mM至2mM的GSH相同的影响的图。

[0078] 图14是一对显示增加蛋氨酸对25°C(上图)和40°C(下图)下的HMW水平的作用的

图。

[0079] 详细描述

[0080] 本申请提供了含有抗A β 抗体和其A β 结合片段的药物组合物以及它们在治疗中枢神经系统中A β 的异常积累或沉积、轻度认知损伤和A β 相关病症(例如,阿尔茨海默氏病)中的用途。

[0081] 淀粉样蛋白 β (A β 或Abeta)

[0082] A β 肽是重要的风险因素,并且在阿尔茨海默氏病的发作和进展中具有重要作用。A β 在正常个体中产生,但在一些情况下,该分子聚集导致疾病进展。

[0083] A β 表示36至43个氨基酸的肽,其参与形成在阿尔茨海默氏病患者的脑中发现的淀粉样蛋白斑块。类似的斑块出现在路易体痴呆 (Lewy body dementia) 的一些变体和包涵体肌炎中。A β 还形成在脑淀粉样蛋白血管病变中包覆脑血管的聚集体。

[0084] A β 肽是通过用 β 分泌酶和 γ 分泌酶切割淀粉样蛋白前体蛋白质 (APP) 形成的。A β 分子可聚集以形成柔性的可溶性低聚物,其可以几种形式存在。存在若干A β 肽同分异构体,如A β 40和A β 42。人淀粉样蛋白 β 肽 (1-40) 的氨基酸序列提供如下:

[0085] DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV (SEQ ID NO:11)

[0086] 人淀粉样蛋白 β 肽 (1-42) 的氨基酸序列提供如下:

[0087] DAEFRHDG~~Y~~EVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (SEQ ID NO:12)

[0088] 可溶性低聚形式的A β 肽被认为是阿尔茨海默氏病发展的致病因子 (causative agent)。

[0089] 抗A β 抗体

[0090] 在一些实施方案中,用于本文所述的组合物和方法中的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含称为“BIIB037”或阿杜卡单抗的抗体的三个重链可变结构域互补决定区 (CDR)。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含BIIB037的三个轻链可变结构域CDR。在其它实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含BIIB037的三个重链可变结构域CDR和三个轻链可变结构域CDR。

[0091] BIIB037为包含糖基化人IgG1重链和人 κ 轻链的完全人抗体。BIIB037由SEQ ID NO:9中所示的成熟重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10中所示的成熟轻链氨基酸序列组成。

[0092] BIIB037的VH和VL具有与美国专利号8,906,367(参见表2-4;通过引用整体并入本文)中所述的抗体NI-101.12F6A的VH和VL的氨基酸序列一致的氨基酸序列。具体地说,抗体BIIB037具有包含表1(VH)和表2(VL)中所描绘的VH和VL可变区、表3中所描绘的相应互补决定区 (CDR) 以及表4(H)和表5(L)中所描绘的重链和轻链的抗原结合结构域。

[0093] 表1:抗A β 抗体BIIB037的V_H区的氨基酸序列(加下划线的VH CDR (Kabat定义))。

可变重链序列	
	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS <u>SYGMHWVRQA</u> PGKGLEWVA <u>V</u> <u>IWF</u> DGT <u>KKYY</u> TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARD <u>R</u> <u>GIG</u> ARRGPYY MDVWGKGTTV TVSS (SEQ ID NO:7)

[0095] 表2:抗A β 抗体BIIB037的V_L区的氨基酸序列(加下划线的VL CDR (Kabat定义))。

[0096]

可变轻链序列(κ或λ)

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP
 GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSSLQP
EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKR (**SEQ ID NO:8**)

[0097]

表3:抗A β 抗体BIIB037的V_H和V_L区的Kabat命名法中CDR蛋白质序列的命名。

[0098]

CDR	可变重链	可变轻链
CDR1	SYGMH (SEQ ID NO:1)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:4)
CDR2	VIWFDGTTKKYYTDSVKG (SEQ ID NO:2)	AASSLQs (SEQ ID NO:5)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (SEQ ID NO:3)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:6)

[0099]

BIIB037的成熟重链的氨基酸序列提供于下表4中。

[0100]

表4:抗A β 抗体BIIB037的重链的氨基酸序列(加下划线的重链CDR(Kabat定义))。

[0101]

重链序列

QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWFDTKKYY TDSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR
GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG
 CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPBV LQSSGLYLSLS SVVTVPSSL
 GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE
 EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP
 REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT
 TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL
 SPG (**SEQ ID NO:9**)

[0102]

BIIB037的成熟轻链的氨基酸序列提供于下表5中。

[0103]

表5:抗A β 抗体BIIB037的轻链的氨基酸序列(加下划线的轻链CDR(Kabat定义))。

[0104]

轻链序列

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEc (**SEQ ID NO:10**)

[0105] 在一些方面,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含VH CDR1,所述VH CDR1包含SEQ ID NO.:1中所述的氨基酸序列或由其组成;VH CDR2,所述VH CDR2包含SEQ ID NO.:2中所述的氨基酸序列或由其组成;和VH CDR3,所述VH CDR3包含SEQ ID NO.:3中所述的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含VL CDR1,所述VL CDR1包含

SEQ ID NO.:4中所述的氨基酸序列或由其组成;VL CDR2,所述VL CDR2包含SEQ ID NO.:5中所述的氨基酸序列或由其组成;和VL CDR3,所述VL CDR3包含SEQ ID NO.:6中所述的氨基酸序列或由其组成。

[0106] 在某些方面,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含CDR,所述CDR包含SEQ ID NO:1至6中所述的氨基酸序列或由其组成。

[0107] 在某些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:7中所述的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含与BII037的VH结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的VH结构域,或与SEQ ID NO:7相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0108] 在某些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含与BII037的VL结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的VL结构域,或与SEQ ID NO:8相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0109] 在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含具有SEQ ID NO:7中所述的氨基酸序列的VH和具有SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含(i)与BII037的VH结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的VH结构域,和(ii)与BII037的VL结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的VL结构域;或与SEQ ID NO:7和/或SEQ ID NO:8相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0110] 在某些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含具有SEQ ID NO:9中所述的氨基酸序列的重链(HC)。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的HC,或与SEQ ID NO:9相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0111] 在某些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含具有SEQ ID NO:10中所述的氨基酸序列的轻链(LC)。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的

LC,或与SEQ ID NO:10相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0112] 在某些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段包含具有SEQ ID NO:9中所述的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:10中所述的氨基酸序列的LC。在一些实施方案中,抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽,并且包含(i)与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的HC,或与SEQ ID NO:9相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基;和(ii)与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一的LC,或与SEQ ID NO:10相差至少1至5个氨基酸残基,但少于40、30、20、15或10个残基。在一些实施方案中,这些抗A β 抗体或其A β 结合片段选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0113] 在某些实施方案中,抗A β 抗体为IgG抗体。在特定实施方案中,A β 抗体具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区。在一个实施方案中,抗A β 抗体属于人IgG1同种型。在另一实施方案中,抗A β 抗体属于人IgG2同种型。在再一实施方案中,抗A β 抗体属于人IgG3同种型。在再一实施方案中,抗A β 抗体属于人IgG4同种型。在其它实施方案中,抗体具有选自例如人 κ 或人 λ 轻链的轻链恒定区。在某一实施方案中,抗A β 抗体为人IgG1/人 κ 抗体。在一些情况下,重链恒定区为人恒定区的或人恒定区的修饰形式。在某些情况下,人恒定区可包含至少1个且最多达2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个取代。在一具体实施方案中,修饰的人Fc区为修饰的人IgG1 Fc区。在一些情况下,通过一个或多个氨基酸残基的突变来修饰抗A β 抗体的恒定区以赋予期望的功能性质(例如,改变的效应子功能或半衰期、减少的糖基化)。例如,N-连接的糖基化位点可经取代以防止或减少Fc区(例如,人IgG1 Fc区)的N-连接的糖基化。

[0114] 在一些实施方案中,抗A β 抗体为全长(完整)抗体或基本上全长的。蛋白质可以包含至少一条、优选两条完整的重链,和至少一条、优选两条完整的轻链。在一些实施方案中,抗A β 抗体为A β 结合片段。在一些情况下,A β 结合片段为Fab、Fab'、F(ab')2、Facb、Fv、单链Fv(scFv)、sc(Fv)2或双抗体(diabody)。

[0115] 可例如通过制备和表达编码所述氨基酸序列的合成基因或通过使人种系基因突变以提供编码所述氨基酸序列的基因来制得诸如B11B037的抗体或其A β 结合片段。此外,可例如使用以下方法中的一种或多种产生这种抗体和其它抗A β 抗体。

[0116] 产生抗体的方法

[0117] 抗A β 抗体或A β 结合片段可在细菌或真核细胞中产生。一些抗体(例如,Fab)可在细菌细胞(例如,大肠杆菌(E.coli)细胞)中产生。抗体还可在诸如转化的细胞系的真核细胞(例如,CHO、293E、COS)中产生。另外,抗体(例如scFv's)可在诸如毕赤酵母属(Pichia)(参见例如Powers等,J Immunol Methods.251:123-35(2001))、汉逊酵母属(Hanseula)或酵母属(Saccharomyces)的酵母细胞中表达。为了产生所关注的抗体,构建编码抗体的多核苷酸,将其引入表达载体中,然后在适合的宿主细胞中表达。普通技术人员将容易想到编码包

含本文所述的A β 抗体的VH和/或VL、HC和/或LC的抗A β 抗体的多核苷酸。使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体,转染宿主细胞,选择转化体,培养宿主细胞并回收抗体。

[0118] 如果要在细菌细胞(例如,大肠杆菌)中表达抗A β 抗体或A β 结合片段,则表达载体应当具有允许载体在细菌细胞中扩增的特征。另外,当诸如JM109、DH5 α 、HB101或XL1-Blue的大肠杆菌用作宿主时,载体必须具有可允许在大肠杆菌中高效表达的启动子,例如lacZ启动子(Ward等,341:544-546(1989)、araB启动子(Beter等,Science,240:1041-1043(1988))或T7启动子。此类载体的实例包括例如M13系列载体、pUC系列载体、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1(Pharmacia)、“QIAexpress system”(QIAGEN)、pEGFP、pET(当使用该表达载体时,宿主优选为表达T7 RNA聚合酶的BL21)。表达载体可含有用于抗体分泌的信号序列。对于在大肠杆菌的周质中的产生,pe1B信号序列(Lei等,J.Bacteriol.,169:4379(1987))可以用作用于抗体分泌的信号序列。对于细菌表达,可使用氯化钙方法或电穿孔方法将表达载体引入细菌细胞中。

[0119] 如果要在诸如CHO、COS和NIH3T3细胞的动物细胞中表达抗体,则表达载体包含在这些细胞中表达所必需的启动子,例如,SV40启动子(Mulligan等,Nature,277:108(1979))、MMLV-LTR启动子、EF1 α 启动子(Mizushima等,,Nucleic Acids Res.,18:5322(1990))或CMV启动子。除了编码免疫球蛋白或其结构域的核酸序列之外,重组表达载体还可携带另外的序列,诸如调控载体在宿主细胞中复制的序列(例如,复制起点)和可选择标记基因。可选择标记基因有助于已于其中引入载体的宿主细胞的选择(参见例如美国专利号4,399,216、4,634,665和5,179,017)。例如,通常可选择标记基因赋予已引入了载体的宿主细胞对诸如G418、潮霉素或甲氨蝶呤的药物的抗性。具有可选择标记的载体的实例包括pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV和pOP13。

[0120] 在一个实施方案中,在哺乳动物细胞中产生抗体。用于表达抗体的示例性哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr $^{-}$ CHO细胞,其描述于Urlaub和Chasin(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA77:4216-4220中,所述细胞与DHFR可选择标记物一起使用,例如,如Kaufman和Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中所述)、人胚肾293细胞(例如,293、293E、293T)、COS细胞、NIH3T3细胞、淋巴细胞系(例如,NS0骨髓瘤细胞和SP2细胞)以及来自转基因动物(例如,转基因哺乳动物)的细胞。例如,细胞为乳腺上皮细胞。

[0121] 在用于抗体表达的示例性系统中,通过磷酸钙介导的转染将编码抗A β 抗体(例如,BIIIB037)的抗体重链和抗体轻链两者的重组表达载体引入dhfr $^{-}$ CHO细胞中。在重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自操作性地连接至增强子/启动子调控元件(例如,衍生自SV40、CMV、腺病毒等,诸如CMV增强子/AdMLP启动子调控元件或SV40增强子/AdMLP启动子调控元件),以驱动基因的高水平转录。重组表达载体还携带DHFR基因,该基因允许使用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已用所述载体转染的CHO细胞。培养所选择的转化体宿主细胞以允许抗体重链和轻链的表达,并从培养基中回收抗体。

[0122] 抗体还可由转基因动物产生。例如,美国专利号5,849,992描述了在转基因哺乳动物的乳腺中表达抗体的方法。构建包含乳特异性启动子和编码目标抗体的核酸以及用于分泌的信号序列的转基因。由此类转基因哺乳动物的雌性产生的乳包含其中分泌的目标抗体。抗体可从乳中纯化,或者对于一些应用来说,直接使用。还提供了包含一种或多种本文所述的核酸的动物。

[0123] 可从宿主细胞的内部或外部(诸如培养基)分离本公开的抗体,并将其纯化为基本上纯的和均质的抗体。通常用于抗体纯化的分离和纯化的方法可用于抗体的分离和纯化,并且不限于任何特定方法。可通过适当地选择和组合例如柱色谱、过滤、超滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂提取、蒸馏、免疫沉淀、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电聚焦、透析和再结晶来分离和纯化抗体。色谱包括例如亲和色谱、离子交换色谱、疏水色谱、凝胶过滤、反相色谱和吸附色谱(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak等, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。可使用诸如HPLC和FPLC的液相色谱进行色谱。用于亲和色谱的柱包括蛋白质A柱和蛋白质G柱。使用蛋白质A色谱柱的色谱柱的实例包括Hyper D、POROS和Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences)。本公开还包括使用这些纯化方法高度纯化的抗体。

[0124] 抗A β 抗体组合物

[0125] 本公开还提供了包含本文所述的抗A β 抗体或其A β 结合片段的组合物(例如,药物组合物)。例如,抗A β 抗体组合物包含抗A β 抗体或其A β 结合片段,所述抗A β 抗体或其A β 结合片段包含免疫球蛋白重链可变结构域(VH)和免疫球蛋白轻链可变结构域(VL),其中所述VH包含BIIB037的H-CDR并且所述VL包含BIIB037的L-CDR。在某些情况下,重链CDR(H-CDR)包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所述的氨基酸序列或由其组成;并且轻链CDR(L-CDR)包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所述的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中,抗A β 抗体组合物包含抗A β 抗体或其A β 结合片段,所述抗A β 抗体或其A β 结合片段包含(i) VH,所述VH包含与SEQ ID NO:7中所述的氨基酸序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一的氨基酸序列或由其组成;和(ii) VL,其包含与SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一的氨基酸序列或由其组成。在某些实施方案中,抗A β 抗体组合物包含抗A β 抗体,所述抗A β 抗体包含(i) 重链,所述重链包含与SEQ ID NO:9中所述的氨基酸序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一的氨基酸序列或由其组成;和(ii) 轻链,其包含与SEQ ID NO:10中所述的氨基酸序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中,抗A β 抗体选择性地结合至包含人A β 的氨基酸1-16或由其组成的肽。在一些实施方案中,抗A β 抗体选择性地结合至包含人A β 的氨基酸3-6或由其组成的肽。

[0126] 在某些实施方案中,这些组合物为高浓度抗A β 抗体组合物。“高浓度抗A β 抗体组合物”意指包含浓度大于50mg/ml且小于300mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段的组合物。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为50mg/ml至225mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为75mg/ml至225mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为75mg/ml至165mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为100mg/ml至225mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为125mg/ml至225mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为125mg/ml至175mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为240mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。

β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为225mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为200mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为175mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在某些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为150mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在其它情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为125mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。在一些情况下,抗A β 抗体组合物包含浓度为100mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段。

[0127] 包含本文所述的抗A β 抗体或其A β 结合片段的组合物(例如,药物组合物)可以是多种形式中的任何一种。这些形式包括例如液体溶液(例如可注射溶液和可输注溶液)、分散液或悬浮液。优选形式可取决于意图施用模式和治疗应用。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物为无菌可注射或可输注溶液的形式。

[0128] 可通过并入所需量的本文所述的抗体与一种成分或成分的组合、之后进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将本文所述的抗体并入含有基本分散介质和所需的其它成分的无菌媒介物中来制备分散液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,示例性制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生本文所述的抗体加上任何另外的期望成分(来自其先前经无菌过滤的溶液)的粉末。可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣、通过在分散液的情况下维持所需的粒径和通过使用表面活性剂来维持溶液的适当流动性。

[0129] 抗A β 抗体组合物(例如,药物组合物)可以另外包含一种或多种赋形剂。

[0130] 在一个实施方案中,与不含赋形剂的药物组合物中抗体的聚集和/或粘度相比,该赋形剂降低/减少了组合物中抗体的聚集和/或粘度。在某些实施方案中,此类赋形剂为精氨酸。在一种情况下,赋形剂为L-精氨酸盐酸盐。精氨酸(例如,L-精氨酸盐酸盐)可以40mM至260mM、50mM至250mM、50mM至200mM、50mM至150mM、50mM至125mM、50mM至100mM、75mM至250mM、75mM至200mM、75mM至150mM或75mM至100mM的浓度包含在所述组合物中。在某些实施方案中,精氨酸(例如,Arg.HCl)以50mM至250mM的浓度存在于所述组合物中。在其它实施方案中,精氨酸(例如,Arg.HCl)以50mM至200mM的浓度存在于所述组合物中。在某些情况下,精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐)可以80mM、100mM、120mM、125mM、130mM、135mM、140mM、145mM、150mM、220mM或260mM的浓度包含在所述组合物中。在特定情况下,精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐)可以100mM的浓度包含在所述组合物中。在另一特定情况下,精氨酸(例如,精氨酸盐酸盐)可以150mM的浓度包含在所述组合物中。

[0131] 有时,含有精氨酸的溶液在室温或更高温度(例如,40°C)下培育后形成可见的粒子。蔗糖的添加可减少或防止可见粒子的形成。此外,蔗糖可降低亚可见微粒的计数。在一些实施方案中,抗A β 抗体组合物包含浓度为0.05%至5%、0.05%至4%、0.05%至3%、1%至5%、1%至4%、1%至3%、2%至5%、2%至4%或2%至3%的蔗糖。在某些实施方案中,抗A β 抗体组合物包含浓度为0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%的蔗糖。在具体实施方案中,抗A β 抗体组合物包含浓度为3%的蔗糖。在另一具体实施方案中,抗A β 抗体组合物包含浓度为1%的蔗糖。

[0132] 在一个实施方案中,抗A β 抗体组合物包含蛋氨酸。在一种情况下,蛋氨酸以0.5mM至150mM的浓度包含在所述组合物中。在另一情况下,蛋氨酸以0.5mM至25mM的浓度包含在所述组合物中。在再一情况下,蛋氨酸以5mM至150mM的浓度包含在所述组合物中。在一种情况下,蛋氨酸以5mM、10mM、15mM、20mM或25mM、50mM、75mM、100mM、125mM或150mM的浓度包含

在所述组合物中。在具体情况下,蛋氨酸以10mM的浓度包含在所述组合物中。在另一具体情况下,蛋氨酸以150mM的浓度包含在所述组合物中。

[0133] 抗体产品制造是复杂的过程,其可涉及若干步骤,诸如原料药和散料(drug substance and bulk)的配制、过滤、运输、汇集、填充、冻干、检查、包装和储存。在这些步骤期间,抗体可能会经受许多不同形式的应力,例如搅拌、温度、曝光和氧化。这些类型的应力可导致抗体的变性和聚集,从而损害产品质量,并且甚至可导致生产批料的损失。搅拌是抗体治疗剂在制造工艺过程中经受的常见物理应力之一。例如在混合、超滤/渗滤、泵送、运输和填充期间发生搅拌。为了保护抗体组合物免受搅拌诱导的应力,所述组合物可包含聚山梨糖醇酯。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%至0.5%、0.01%至0.1%、0.01%至0.09%、0.01%至0.08%、0.01%至0.07%、0.01%至0.06%、0.01%至0.05%、0.01%至0.04%或0.01%至0.03%的聚山梨糖醇酯-80。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.02%至0.08%的聚山梨糖醇酯-80。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%的聚山梨糖醇酯-80。在具体实施方案中,所述组合物包含浓度为0.05%的聚山梨糖醇酯-80。

[0134] 任何抗体组合物均受益于提供良好缓冲能力的缓冲液。在某些实施方案中,抗体组合物包含作为缓冲剂的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至35mM、5mM至30mM、5mM至25mM、10mM至50mM、10mM至40mM、10mM至30mM、10mM至25mM、15mM至50mM、15mM至40mM、15mM至30mM或15mM至25mM的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至35mM的组氨酸。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的组氨酸。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM或35mM的组氨酸。在具体实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的组氨酸。在某些实施方案中,抗体组合物包含作为缓冲剂的乙酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至35mM、5mM至30mM、5mM至25mM、10mM至50mM、10mM至40mM、10mM至30mM、10mM至25mM、15mM至50mM、15mM至40mM、15mM至30mM或15mM至25mM的乙酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至35mM的乙酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的乙酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM或35mM的乙酸盐。在具体实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的乙酸盐。在某些实施方案中,抗体组合物包含作为缓冲剂的琥珀酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至35mM、5mM至30mM、5mM至25mM、10mM至50mM、10mM至40mM、10mM至30mM、10mM至25mM、15mM至50mM、15mM至40mM、15mM至30mM或15mM至25mM的琥珀酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至35mM的琥珀酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的琥珀酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM或35mM的琥珀酸盐。在具体实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的琥珀酸盐。在某些实施方案中,抗体组合物包含作为缓冲剂的柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至50mM、5mM至40mM、5mM至35mM、5mM至30mM、5mM至25mM、10mM至50mM、10mM至40mM、10mM至30mM、10mM至25mM、15mM至50mM、15mM至40mM、15mM至30mM或15mM至25mM的柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM至35mM的柠檬酸盐。在某些实施方案中,所述组合物包含浓度为10mM至30mM的柠檬酸盐。在一些实施方案中,所述组合物包含浓度为5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM或35mM的柠檬酸盐。

25mM、30mM或35mM的柠檬酸盐。在具体实施方案中,所述组合物包含浓度为20mM的柠檬酸盐。

[0135] 抗体组合物的pH可以是5.0至6.5。在某些情况下,抗体组合物的pH可以是5.2至6.2。在某些情况下,抗体组合物的pH为5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5。在具体实施方案中,抗体组合物的pH为5.5。

[0136] 在某些情况下,A_β组合物包含精氨酸(例如Arg.HC1)。在其它情况下,A_β组合物包含精氨酸(例如Arg.HC1)和蛋氨酸。

[0137] 在某些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM)、组氨酸(例如,20mM)和PS80(例如,0.05%),并且具有5.2至6.2的pH。在一些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM、150mM)、组氨酸(例如,20mM)和PS80(例如,0.05%),并且具有5.5的pH。在某些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM、150mM)、组氨酸(例如,20mM)、PS80(例如,0.05%)和蔗糖(最高达3%),并且具有5.2至6.2的pH。在一些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐、蛋氨酸、组氨酸、PS80和蔗糖,并且具有5.5的pH。在所有这些实施方案中,抗A_β抗体以100mg/ml至165mg/ml的浓度存在。在一种情况下,抗A_β抗体以150mg/ml的浓度存在。在一种情况下,抗A_β抗体以100mg/ml的浓度存在。

[0138] 在一些情况下,抗A_β组合物包含浓度为0.02mM至4mM(例如,0.02、0.03、0.05、0.06、0.08、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0mM)的含有巯基的抗氧化剂(例如,还原型谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)、GSH+GSSG、半胱氨酸、胱氨酸、半胱氨酸+胱氨酸)。此类含有巯基的抗氧化剂可切割不利的或错误桥接的二硫键并促进有利的或适当桥接的二硫键的形成。这将导致抗体或其片段的天然构象的稳定化并减慢聚集速率。这些分子的抗氧化性质可能会减慢导致聚集的氧化过程。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.4mM的GSH。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.2mM的GSSG。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.4mM的GSH和浓度为0.2mM的GSSG。在一些情况下,所述组合物包含浓度为4mM的GSH和浓度为2mM的GSSG。在一些情况下,所述组合物包含浓度为2mM的GSH和浓度为1mM的GSSG。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.4mM的半胱氨酸。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.2mM的胱氨酸。在一些情况下,所述组合物包含浓度为0.4mM的半胱氨酸和浓度为0.2mM的胱氨酸。

[0139] 在某些实施方案中,A_β组合物包含精氨酸(例如,Arg.HC1)、含有巯基的抗氧化剂和蛋氨酸。

[0140] 在某些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM)、组氨酸(例如,20mM)、含有巯基的抗氧化剂(诸如GSH、GSSG、GSH和GSSG、半胱氨酸、半胱氨酸或半胱氨酸和半胱氨酸)(例如,0.02mM至4mM)和PS80(例如,0.05%),并且具有5.2至6.2的pH。在一些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM、150mM)、组氨酸(例如,20mM)、含有巯基的抗氧化剂(诸如GSH、GSSG、GSH和GSSG、半胱氨酸、半胱氨酸或半胱氨酸和半胱氨酸)(例如,0.02mM至4mM)和PS80(例如,0.05%),并且具有5.5的pH。在某些实施方案中,A_β组合物包含L-精氨酸盐酸盐(例如,150mM)、蛋氨酸(例如,10mM、150mM)、组氨酸(例如,20mM)、PS80(例如,0.05%)、含有巯基的抗氧化剂(诸如

GSH、GSSG、GSH和GSSG、半胱氨酸、半胱氨酸或半胱氨酸和半胱氨酸(例如,0.02mM至4mM)和蔗糖(最高达3%),并且具有5.2至6.2的pH。在一些实施方案中,A β 组合物包含L-精氨酸盐酸盐、蛋氨酸、组氨酸、PS80、含有巯基的抗氧化剂(诸如GSH、GSSG、GSH和GSSG、半胱氨酸、半胱氨酸或半胱氨酸和半胱氨酸)和蔗糖,并且具有5.5的pH。在所有这些实施方案中,抗A β 抗体以100mg/ml至165mg/ml的浓度存在。在一种情况下,抗A β 抗体以150mg/ml的浓度存在。在一种情况下,抗A β 抗体以100mg/ml的浓度存在。

[0141] 在某些实施方案中,所述组合物(例如,药物组合物)包含浓度为50mg/ml至250mg/ml的抗A β 抗体或其A β 结合片段、浓度为50mM至200mM的精氨酸(例如,L-精氨酸盐酸盐)、浓度为1mM至150mM(例如1mM至20mM)的蛋氨酸、浓度为0.01%至0.1%的聚山梨糖醇酯80、浓度为10mM至30mM的组氨酸和浓度为0%至3%的蔗糖。在一些情况下,所述组合物具有5.2至6.2的pH。在其它情况下,所述组合物具有5.2至6.0的pH。在某些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含含有BIIB037的CDR(例如,SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6)的VH和VL。在某些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含分别包含SEQ ID NO:7和8的VH和VL。在一些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含分别包含SEQ ID NO:9和10的重链和轻链。在一个实施方案中,所述组合物具有5.5的pH且包含浓度为150mg/ml的BIIB037或其BIIB037结合片段、浓度为150mM的L-精氨酸盐酸盐、浓度为10mM或150mM的蛋氨酸、浓度为0.05%的聚山梨糖醇酯-80和浓度为20mM的组氨酸(16.2mM L-组氨酸HC1—水合物、3.8mM L-组氨酸游离碱)。在某些实施方案中,所述组合物进一步包含浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂(例如,GSH、GSSG、GSH+GSSG、半胱氨酸、胱氨酸、半胱氨酸+胱氨酸)。在一些实施方案中,所述组合物进一步包含浓度为0.01%至3%的蔗糖。在某些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含含有BIIB037的CDR(例如,SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6)的VH和VL。在某些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含分别包含SEQ ID NO:7和8的VH和VL。在一些实施方案中,所述组合物的抗A β 抗体或其A β 结合片段包含分别包含SEQ ID NO:9和10的重链和轻链。

[0142] 在一个实施方案中,所述组合物具有5.5的pH且包含浓度为150mg/ml的BIIB037或其BIIB037结合片段、浓度为150mM的L-精氨酸盐酸盐、浓度为0.02mM至4mM的含有巯基的抗氧化剂(例如,GSH、GSSG、GSH+GSSG、半胱氨酸、胱氨酸、半胱氨酸+胱氨酸)、浓度为0.05%的聚山梨糖醇酯-80和浓度为20mM的组氨酸。在一个实施方案中,含有巯基的抗氧化剂为浓度为0.4mM的GSH。在一个实施方案中,含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的GSH和浓度为0.2mM的GSSG。在一个实施方案中,含有巯基的抗氧化剂是浓度为4mM的GSH和浓度为2mM的GSSG。在一个实施方案中,含有巯基的抗氧化剂是浓度为2mM的GSH和浓度为1mM的GSSG。在另一实施方案中,含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的半胱氨酸。在另一实施方案中,含有巯基的抗氧化剂是浓度为0.4mM的半胱氨酸和浓度为0.2mM的胱氨酸。

[0143] 治疗方法

[0144] BIIB037识别A β 的聚集形式,包括斑块。体外表征研究已确定抗体BIIB037识别存在于A β 聚集体中的构象表位,据信A β 聚集体的积累是阿尔茨海默氏病(AD)发生和进展的基础。体内药理学研究表明具有相似性质的鼠IgG2a嵌合形式抗体(ch12F6A)显著降低了老龄Tg2576小鼠(AD的小鼠模型)脑中的淀粉样蛋白斑块负荷。实质淀粉样蛋白的减少并不伴有血管淀粉样蛋白的变化,与已针对某些抗A β 抗体所报道的一样。

[0145] 本文所公开的组合物可用于治疗有需要的人受试者的中枢神经系统中A_β的异常积累或沉积。本文所公开的组合物还可用于治疗有需要的人受试者的轻度认知损伤的方法。如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”通常意指获得期望的药理和/或生理效应。

[0146] 在某些实施方案中,本文所公开的组合物可用于治疗有需要的人受试者的AD。在其它实施方案中,本文所公开的组合物可用于预防有需要的人受试者的AD。

[0147] 本文所公开的组合物可用于: (a) 预防可能易患AD但尚未诊断为患有AD的受试者中发生AD; (b) 抑制AD, 例如阻止其发展; (c) 减轻AD, 例如引起AD的消退; 或 (d) 与不接受治疗时的预计存活相比延长存活。

[0148] 向有需要的人受试者施用治疗有效量或剂量的抗A_β抗体或其A_β结合片段。治疗有效量是指足以改善与AD相关的症状或病状的抗体的量。抗体的治疗功效和毒性可通过标准药物程序来确定。理想地, 所述抗体以足以恢复阿尔茨海默氏病的正常行为和/或认知性质或至少延迟或预防患者的AD进展的量采用。

[0149] 在一些实施方案中,向人受试者静脉内施用包含抗A_β抗体或其A_β结合片段的组合物。在某些实施方案中,向人受试者皮下施用包含抗A_β抗体或其A_β结合片段的组合物。

[0150] 以下为实施本发明的实施例。不应将它们解释为以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0151] 实施例1: 针对最佳制剂筛选的pH和缓冲液

[0152] 制备并筛选以下制剂以确定最佳缓冲液和pH。

[0153] 表6:pH和缓冲液筛选制剂

缓冲液	pH	赋形剂	蛋白质浓度
20 mM 乙酸盐	4.5	150 mM L-精氨酸 HCl 0.05%聚山梨糖醇 酯-80	155 – 165 mg/mL
	5.0		
	5.5		
	4.5		
	5.0		
	5.5		
20 mM 琥珀酸盐	6.0		
	5.5		
	6.0		
	6.5		
	5.0		
	5.5		
20 mM 组氨酸	6.0		
	6.5		
	5.0		
	5.5		
	6.0		
	5.5		
20 mM 柠檬酸盐	6.5		
	5.0		
	5.5		
	6.0		
	5.0		
	5.5		
[0155]	6.5		

[0156] 将制剂在40°C+75%相对湿度(RH)下储存4周(图1)。

[0157] 结论:

[0158] 1) 与乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐缓冲液相比, 组氨酸缓冲液显示高分子量物质

百分比(HMW%) 的变化最低。

[0159] 2) 在5.5至6.5的pH范围内,该趋势是一致的。

[0160] 实施例2:作为用于控制HMW的最佳赋形剂的精氨酸

[0161] 制备以下制剂以确定最佳的稳定赋形剂。大多数含有单独的或与另一种赋形剂组合的L-精氨酸HCl。两种制剂不含精氨酸并且仅含糖(蔗糖或海藻糖)。

[0162] 表7:赋形剂筛选制剂

赋形剂(均含有 20 mM 精氨酸和 0.05% 聚山梨糖醇酯-80)	pH	蛋白质浓度
150 mM L-精氨酸 HCl	6.0	220 – 230 mg/mL
150 mM L-精氨酸 HCl	5.5	
100 mM L-精氨酸 HCl	5.5	
100 mM L-精氨酸 HCl + 3% 蔗糖	5.5	
100 mM L-精氨酸 HCl + 3% 蔗糖	6.0	
100 mM L-精氨酸 HCl + 50 mM NaCl	5.5	
75 mM L-精氨酸 HCl + 75 mM 谷氨酸盐	5.5	
150 mM L-精氨酸 HCl + 10 mM 蛋氨酸	5.5	
150 mM L-精氨酸 HCl + 10 mM 蛋氨酸	6.0	
300 mM 蔗糖	5.5	
300 mM 海藻糖	5.5	
50 mM L-精氨酸 HCl + 4.5% 蔗糖	5.5	

[0163] [0164] 将制剂在40°C ± 75% RH下储存并经6周测试HMW% (图2)。

[0165] 结论:

[0166] 1) 含精氨酸的制剂(实线)比不含精氨酸的制剂(虚线)表现得更好。

[0167] 2) 精氨酸+蛋氨酸组合(图中最下面的两条实线)比单独的精氨酸和精氨酸与其它赋形剂的组合表现得更好。

[0168] 3) 在pH 5.5和6.0两者下制备的制剂在pH 5.5下始终表现得更好。

[0169] 实施例3:pH和蛋白质浓度对于所述制剂的稳健性

[0170] 通过基于核心制剂制备各种制剂(表8)并筛选各种质量属性,进行进一步的制剂优化。

[0171] 表8:优化筛选制剂(与核心制剂的变化以灰色突出显示)。

制剂变化	[蛋白质] mg/mL	pH	缓冲液 (20 mM)	精氨酸 (mM)	蛋氨酸 (mM)	蔗糖 (%)	PS-80 (%)
核心制剂	220	5.7	His	150	10		0.05
165 mg/ml 下的核心制剂	165	5.7	His	150	10		0.05
280 mg/mL 下的核心制剂	280	5.7	His	150	10		0.05
pH 5.2 下的 核心制剂	220	5.2	His	150	10		0.05
pH 6.2 下的 核心制剂	220	6.2	His	150	10		0.05
含 100 mM 精氨酸的核心 制剂	220	5.7	His	100	10		0.05
不含蛋氨酸 的核心制剂	220	5.7	His	150	0		0.05
含 100 mM 精氨酸+3% 蔗糖的核心 制剂	220	5.7	His	100	0	3	0.05
含 20 mM 柠	220	5.7	柠檬酸	150	10		0.05
[0173]	柠檬酸盐的核 心制剂		盐				

[0174] 图3显示当在25°C+60%相对湿度下储存时在不同pH下的HMW%趋势。HMW%随时间的增加速率在该pH范围内是一致的。

[0175] 图4显示当在25°C+60%相对湿度下储存时不同赋形剂的HMW%趋势。无论稳定赋形剂是150mM L-精氨酸HCl+10mM蛋氨酸、100mM L-精氨酸HCl+10mM蛋氨酸、150mM L-精氨酸HCl(无蛋氨酸),还是100mM L-精氨酸HCl+3%蔗糖, HMW%的增加速率都是一致的。

[0176] 实施例4:精氨酸降低制剂的粘度

[0177] 在环境温度(20°C)下测量每种制剂的粘度。蛋白质浓度对粘度具有显著影响,而制剂配方中的其它变化则没有影响。<50cP的粘度对于制造工艺和施用途径的选择是最佳的。基于精氨酸的制剂在高蛋白质浓度(约220mg/ml)下一致地提供低粘度(约20cP) (图5)。

[0178] 实施例5:聚山梨糖醇酯-80浓度对于制剂的稳健性

[0179] 制备以下制剂以评估制剂中表面活性剂(聚山梨糖醇酯-80)的最佳水平。

[0180] 表9:表面活性剂筛选制剂

蛋白质浓度(mg/mL)	pH	缓冲液	赋形剂	聚山梨糖醇酯-80%
[0181] 160	5.7	20 mM 组氨酸	150 mM L-精氨酸 HCl + 10 mM 蛋氨酸	0.00%
				0.005%
				0.01%
				0.03%
				0.05%
				0.075%
				0.10%

[0182] 进行搅拌研究以确定在物理应力期间维持产品稳定性所必需的表面活性剂的适当水平。将表9中的制剂分配至3mL玻璃小瓶和1mL玻璃立柱针(staked-needle)注射器中,然后在室温下以650rpm搅拌72小时。将未搅拌的对照在玻璃小瓶中在相同的温度下储存相同的时间。

[0183] HMW%结果在所有搅拌的制剂中是一致的(图6)。未搅拌的对照小瓶显示HMW随着聚山梨糖醇酯-80%从0.05%降至0.00%而逐渐增加。所有结果均在所述方法的变异性(噪声)内($\pm 0.2\%$),并且可能不为真实差异。稳定性在宽范围的聚山梨糖醇酯-80%内相当。

[0184] 实施例6:含有巯基的赋形剂改善了阿杜卡单抗制剂的聚集稳定性

[0185] 如在储存期间高分子量物质的产生所确定的,将含有巯基的赋形剂添加到阿杜卡单抗制剂中减少聚集。

[0186] 对照阿杜卡单抗制剂具有165mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM L-精氨酸HCl、10mM蛋氨酸、0.05%聚山梨糖醇酯-80(pH 5.5)。对照制剂掺有含有巯基的赋形剂:GSH和GSSG。将制剂储存在25°C与60%相对湿度下。如图7中所示,GSH和GSSG的添加可减少储存期间HMW物质的产生。

[0187] 阿杜卡单抗的相同对照制剂掺有半胱氨酸和胱氨酸。将这些制剂也储存在25°C与60%相对湿度下。如GSH和GSSG的情况,半胱氨酸和胱氨酸的添加抑制储存期间HMW物质的产生(图8)。

[0188] 实施例7:含巯基的赋形剂的还原形式在控制HMW方面与氧化还原对一样有效

[0189] 单独添加含巯基赋形剂的还原形式与添加氧化还原对具有相同的影响。

[0190] 对照阿杜卡单抗制剂含有165mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM L-精氨酸HCl、10mM蛋氨酸、0.05%聚山梨糖醇酯-80(pH 5.5)。该制剂掺有GSH+GSSG、单独的GSH或单独的GSSG。将制剂储存在25°C与60%相对湿度下。如图9中所示,GSH、GSSG和GSH+GSSG的添加均减少了HMW物质的形成。

[0191] 实施例8:含有巯基的赋形剂在控制HMW方面优于蛋氨酸

[0192] 添加蛋氨酸不会增加单独使用GSH观察到的稳定性。

[0193] 对照阿杜卡单抗制剂具有165mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM L-精氨酸HCl(pH 5.5)。将GSH或GSH+蛋氨酸添加至对照制剂中。将这些制剂储存在25°C与60%相对湿度下。蛋氨酸的添加对单独用GSH观察到的HMW物质的降低不提供任何附加的益处(图10)。

[0194] 实施例9:含有巯基的赋形剂制剂在多种蛋白质和GSH浓度下的稳健性

[0195] 在多种浓度的蛋白质和多种浓度的GSH下观察到HMW物质随GSH的添加而降低。

[0196] 将阿杜卡单抗(165或200mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM L-精氨酸HC1、10mM蛋氨酸、0.05%聚山梨糖醇酯-80, pH 5.5)储存在25°C、60%相对湿度与不同浓度的GSH下。如图11中所示,在0.2mM-1.0mM的浓度下,在最高达200mg/ml的蛋白质浓度下,GSH抑制HMW物质的形成。

[0197] 实施例10:含有巯基的赋形剂在非常低的浓度下有效控制HMW

[0198] 低至0.02mM的含有巯基的赋形剂的浓度改善阿杜卡单抗在各种浓度下的稳定性。

[0199] 将阿杜卡单抗(165或225mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM L-精氨酸HC1、10mM蛋氨酸、0.05%聚山梨糖醇酯-80, pH 5.5)储存在25°C、60%相对湿度与不同浓度的GSH下。如图12中所示,在含有最高达225mg/ml阿杜卡单抗的制剂中,在低至0.02mM的浓度下,GSH抑制HMW物质的形成。

[0200] 实施例11:增加含有巯基的赋形剂对HMW的作用

[0201] 进行该实验以评估增加GSH的浓度对HMW降低的影响。

[0202] 所有测试的制剂均含有210mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM精氨酸、10mM蛋氨酸和0.05%聚山梨糖醇酯80,并且仅GSH浓度有所不同。测试的GSH浓度为0mM、0.5mM、1mM、2mM和4mM。将样品在25°C、60%相对湿度下储存最长达4.5个月。

[0203] 数据显示4mM的GSH与0.5mM至2mM的GSH对HMW降低具有相同的影响(参见图13)。

[0204] 实施例12:增加蛋氨酸浓度对HMW的作用

[0205] 进行该实验以评估增加蛋氨酸的浓度对HMW降低的影响。

[0206] 所有测试的制剂均含有165mg/mL阿杜卡单抗、20mM组氨酸、150mM精氨酸和0.05%聚山梨糖醇酯-80,并且仅蛋氨酸或GSH的浓度有所不同,如图14中所示。将样品在25°C、60%相对湿度(上图)和40°C、75%相对湿度(下图)下储存最长达3.5个月。

[0207] 该实验显示,与10mM蛋氨酸相比,将蛋氨酸浓度增加至150mM有助于降低HMW。

[0208] 实施例13:当通过静脉内和皮下注射施用至食蟹猴时BIIIB037的4周耐受性和毒代动力学研究

[0209] 本研究的目的是确定BIIIB037(150mg/mL浓度,于20mM组氨酸缓冲液[16.2mM L-组氨酸一水合物、3.8mM L-组氨酸游离碱]、150mM L-精氨酸盐酸盐(HC1)、10mM蛋氨酸和0.05%聚山梨糖醇酯80(pH 5.5)中)在通过静脉内(IV)或皮下(SC)注射,每周一次持续4周给予每组3只食蟹猴时的耐受性。另外,确定了测试制品的毒代动力学特征。

[0210] 每周一次以300mg/kg/剂量持续4周静脉内和皮下施用BIIIB037(第22天从时间0至时间t的浓度-时间曲线下面积[AUC_{0-t}]:对于静脉内和皮下分别为324,000 • μ g • h/mL和243,000 μ g • h/mL)未产生临床观察结果,或对体重或食物消耗无不利作用。皮下注射部位观察限于第三和第四周施用后的一只皮下注射动物,其由非不利、非常轻微的红斑和/或水肿组成,伴随可能的程序相关的轻度局灶性嗜中性和单核细胞浸润和出血(仅与第四注射部位相关)。对于在SD 1和SD 22的AUC τ ,绝对生物利用度%在56.7%至75.1%范围内,表明阿杜卡单抗静脉内施用后的良好吸收动力学。平均TK参数的汇总呈现于表10中。

[0211] 表10:4周静脉内和皮下雄性食蟹猴研究中的平均毒代动力学参数的汇总

剂量	静脉内 300 mg/kg	皮下 300 mg/kg
动物的数目	M (3)	M (3)
第 1 天		
C_{max} (μg/mL)	6,930	1,180
AUC_τ (μg*h/mL)	236,000	134,000
T_{max} (h)	0.083	12 或 24
第 22 天		
C_{max} (μg/mL)	7,070	2,490
AUC_τ (μg*h/mL)	324,000	243,000
T_{max}(h)	0.083 至 2	12 至 24
AUC _τ = AUC _{0-t} (用于 P037-16-01 研究报告中的 TK 参数)=从时间 0 至最后浓度的浓度-时间曲线下的面积; C _{max} =在 T _{max} 发生最大观察浓度; SD =研究日; T _{max} =最大观测浓度的时间		

[0212] 其它实施方案

[0213] 虽然已结合本发明的详细描述对本发明进行了描述,但前述描述意图说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

- [0001] 序列表
[0002] <110> 比奥根MA公司 (BIOGEN MA INC.)
[0003] <120> 含有抗 β 淀粉样蛋白抗体的药物组合物
[0004] <130> 13751-0265W01
[0005] <140> PCT/US2018/047508
[0006] <141> 2018-08-22
[0007] <150> 62/548,583
[0008] <151> 2017-08-22
[0009] <160> 12
[0010] <170> PatentIn version 3.5
[0011] <210> 1
[0012] <211> 5
[0013] <212> PRT
[0014] <213> 智人 (Homo sapiens)
[0015] <400> 1
[0016] Ser Tyr Gly Met His
[0017] 1 5
[0018] <210> 2
[0019] <211> 17
[0020] <212> PRT
[0021] <213> 智人 (Homo sapiens)
[0022] <400> 2
[0023] Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
[0024] 1 5 10 15
[0025] Gly
[0026] <210> 3
[0027] <211> 15
[0028] <212> PRT
[0029] <213> 智人 (Homo sapiens)
[0030] <400> 3
[0031] Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp Val
[0032] 1 5 10 15
[0033] <210> 4
[0034] <211> 11
[0035] <212> PRT
[0036] <213> 智人 (Homo sapiens)
[0037] <400> 4
[0038] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

[0039]	1	5	10
[0040]	<210>	5	
[0041]	<211>	7	
[0042]	<212>	PRT	
[0043]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0044]	<400>	5	
[0045]	Ala	Ala Ser Ser Leu Gln Ser	
[0046]	1	5	
[0047]	<210>	6	
[0048]	<211>	9	
[0049]	<212>	PRT	
[0050]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0051]	<400>	6	
[0052]	Gln	Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr	
[0053]	1	5	
[0054]	<210>	7	
[0055]	<211>	124	
[0056]	<212>	PRT	
[0057]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0058]	<400>	7	
[0059]	Gln	Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[0060]	1	5	10
[0061]	Ser	Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr	15
[0062]		20	25
[0063]	Gly	Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	30
[0064]		35	40
[0065]	Ala	Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Asp Ser Val	45
[0066]		50	55
[0067]	Lys	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	60
[0068]		65	70
[0069]	Leu	Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	75
[0070]			80
[0071]	Ala	Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp	85
[0072]		100	90
[0073]	Val	Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	95
[0074]		115	105
[0075]	<210>	8	110
[0076]	<211>	108	
[0077]	<212>	PRT	

[0078]	<213> 智人 (Homo sapiens)															
[0079]	<400> 8															
[0080]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0081]	1				5				10						15	
[0082]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
[0083]					20				25						30	
[0084]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[0085]					35				40						45	
[0086]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0087]					50				55						60	
[0088]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[0089]	65				70				75						80	
[0090]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu
[0091]					85				90						95	
[0092]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
[0093]					100				105							
[0094]	<210> 9															
[0095]	<211> 453															
[0096]	<212> PRT															
[0097]	<213> 智人 (Homo sapiens)															
[0098]	<400> 9															
[0099]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
[0100]	1				5				10						15	
[0101]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr
[0102]					20				25						30	
[0103]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0104]					35				40						45	
[0105]	Ala	Val	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Thr	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Thr	Asp	Ser	Val
[0106]					50				55						60	
[0107]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0108]	65				70				75						80	
[0109]	Leu	Gln	Met	Asn	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0110]					85				90						95	
[0111]	Ala	Arg	Asp	Arg	Gly	Ile	Gly	Ala	Arg	Arg	Gly	Pro	Tyr	Tyr	Met	Asp
[0112]					100				105						110	
[0113]	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
[0114]					115				120						125	
[0115]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
[0116]					130				135						140	

[0117]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
[0118]	145	150	155	160
[0119]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
[0120]	165	170	175	
[0121]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
[0122]	180	185	190	
[0123]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
[0124]	195	200	205	
[0125]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro			
[0126]	210	215	220	
[0127]	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
[0128]	225	230	235	240
[0129]	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
[0130]	245	250	255	
[0131]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
[0132]	260	265	270	
[0133]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
[0134]	275	280	285	
[0135]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
[0136]	290	295	300	
[0137]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
[0138]	305	310	315	320
[0139]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
[0140]	325	330	335	
[0141]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
[0142]	340	345	350	
[0143]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
[0144]	355	360	365	
[0145]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
[0146]	370	375	380	
[0147]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
[0148]	385	390	395	400
[0149]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
[0150]	405	410	415	
[0151]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
[0152]	420	425	430	
[0153]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
[0154]	435	440	445	
[0155]	Ser Leu Ser Pro Gly			

[0156]	450		
[0157]	<210>	10	
[0158]	<211>	214	
[0159]	<212>	PRT	
[0160]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0161]	<400>	10	
[0162]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0163]	1	5	10
[0164]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		15
[0165]	20	25	30
[0166]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0167]	35	40	45
[0168]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0169]	50	55	60
[0170]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0171]	65	70	75
[0172]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu		80
[0173]	85	90	95
[0174]	Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0175]	100	105	110
[0176]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0177]	115	120	125
[0178]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[0179]	130	135	140
[0180]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0181]	145	150	155
[0182]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
[0183]	165	170	175
[0184]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0185]	180	185	190
[0186]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0187]	195	200	205
[0188]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0189]	210		
[0190]	<210>	11	
[0191]	<211>	40	
[0192]	<212>	PRT	
[0193]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0194]	<400>	11	

[0195] Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
[0196] 1 5 10 15
[0197] Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
[0198] 20 25 30
[0199] Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
[0200] 35 40
[0201] <210> 12
[0202] <211> 42
[0203] <212> PRT
[0204] <213> 智人 (Homo sapiens)
[0205] <400> 12
[0206] Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
[0207] 1 5 10 15
[0208] Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
[0209] 20 25 30
[0210] Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
[0211] 35 40

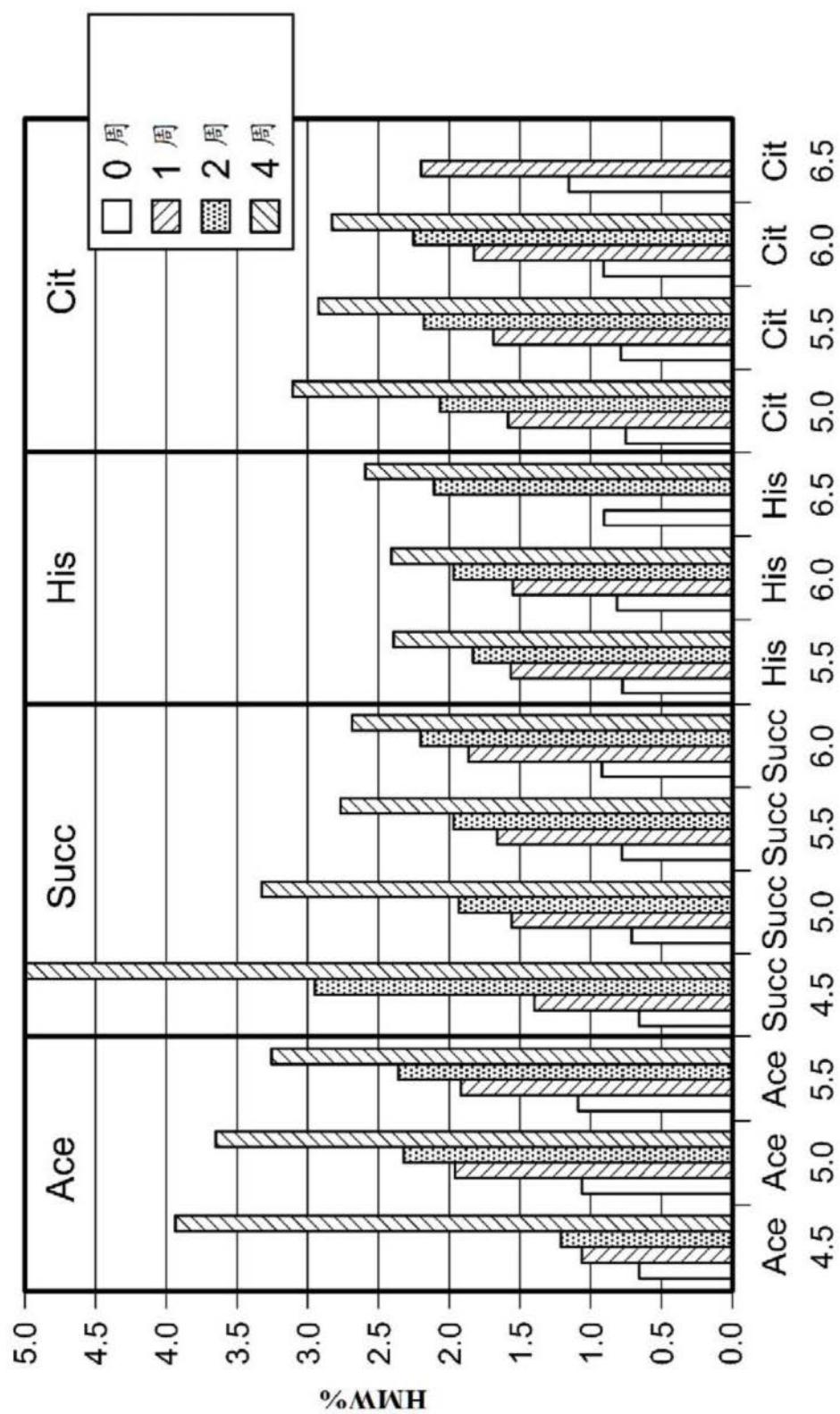


图1

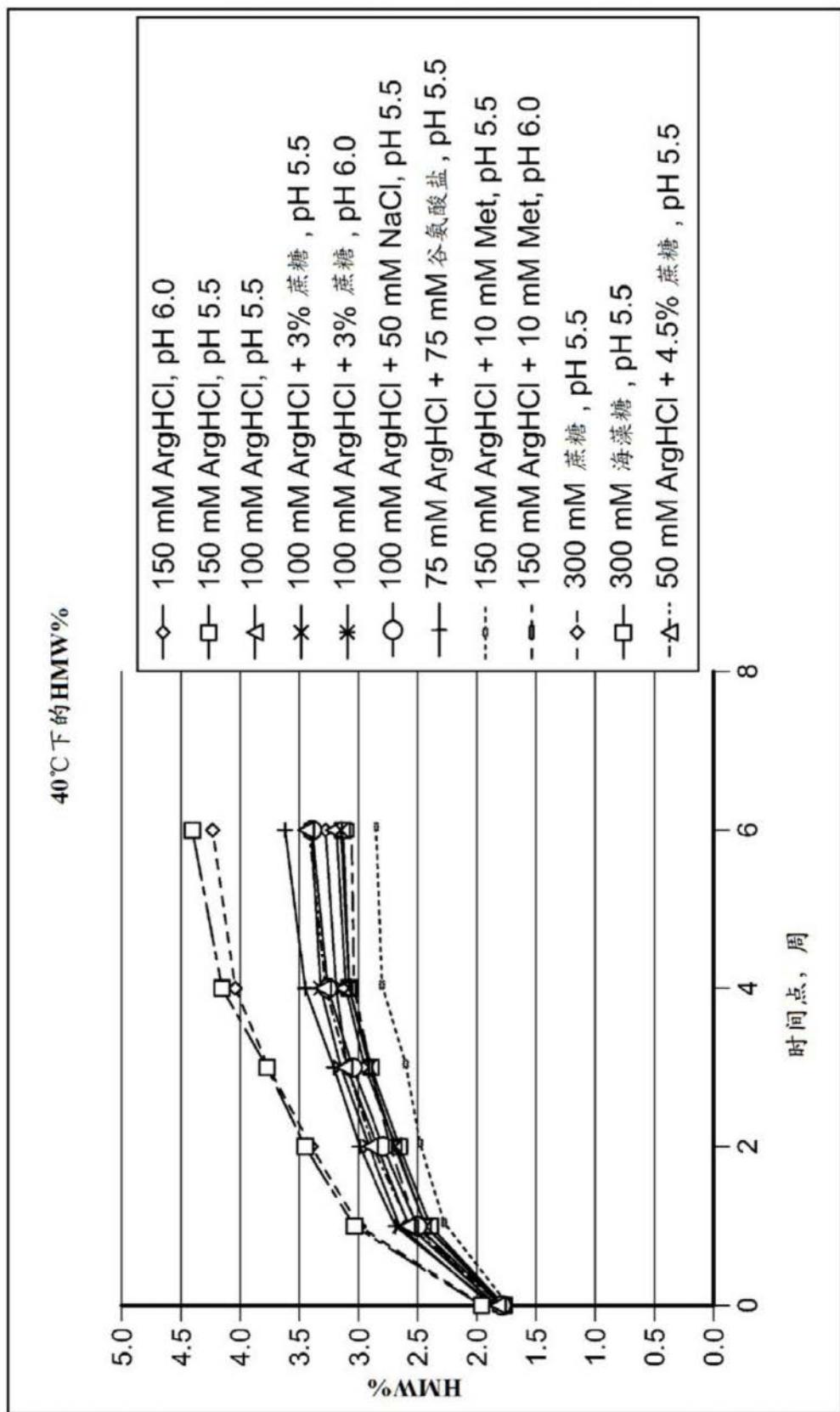


图2

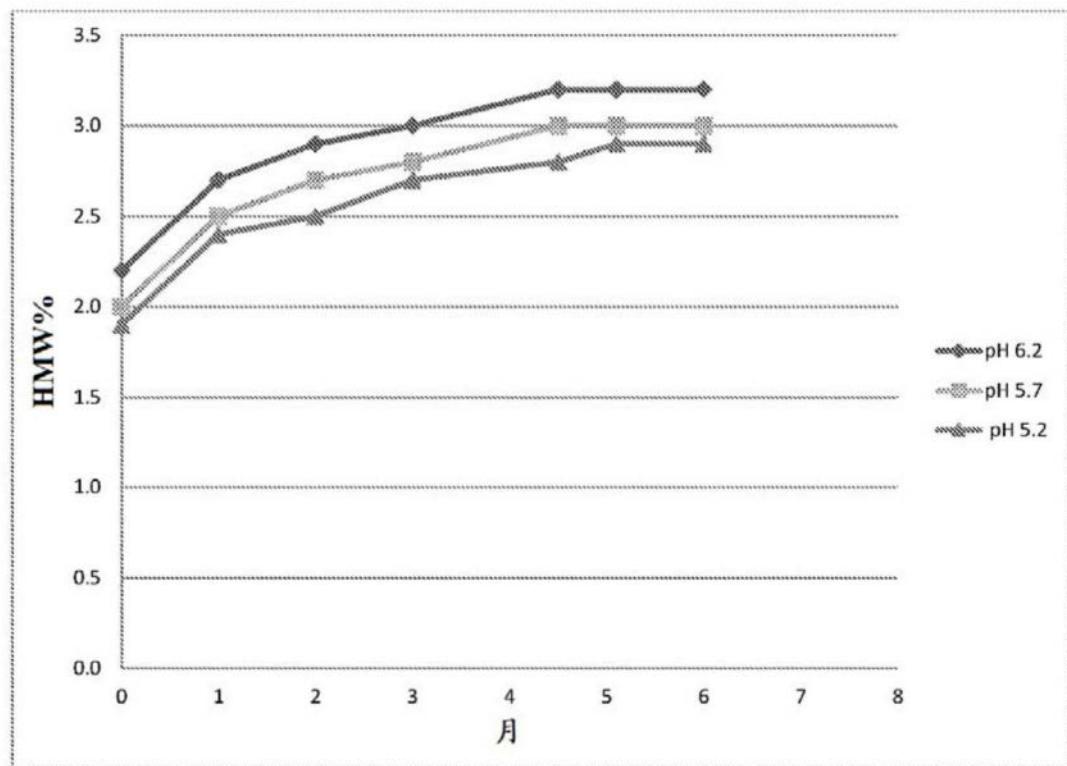


图3

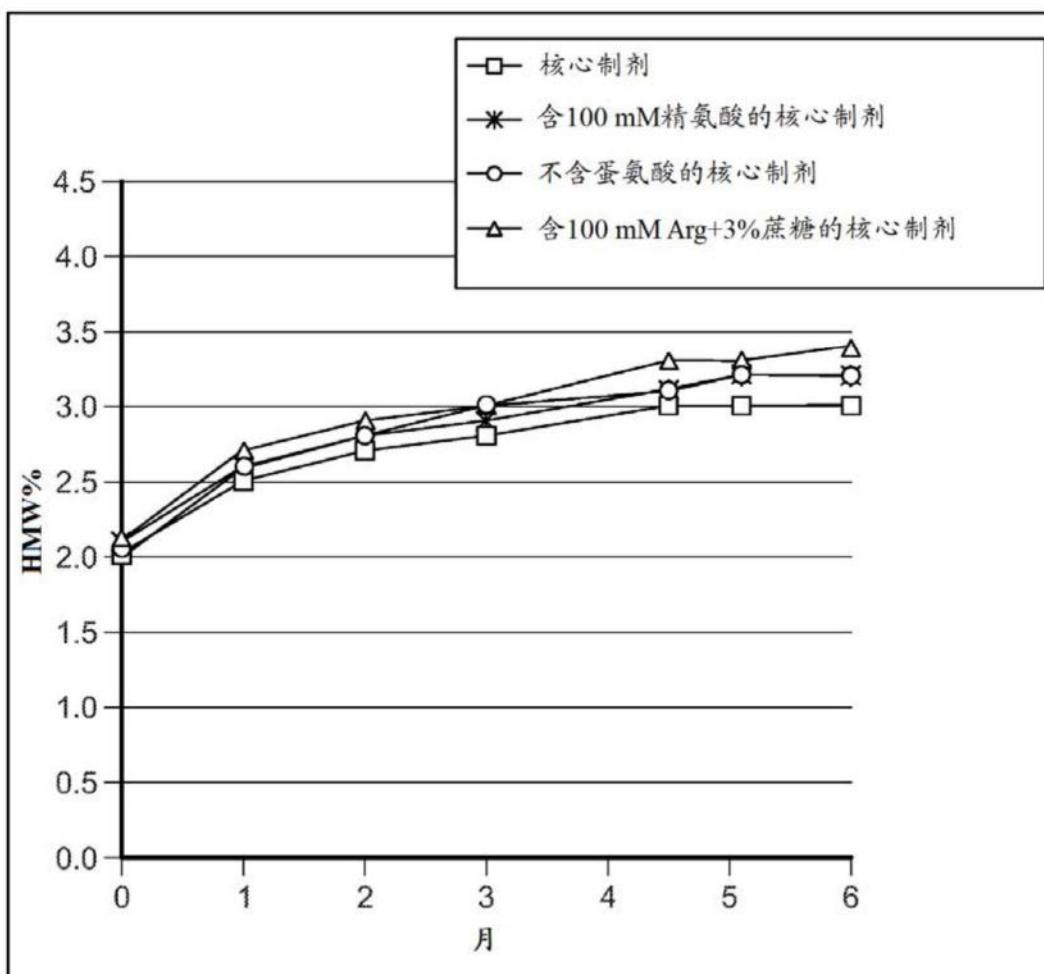


图4

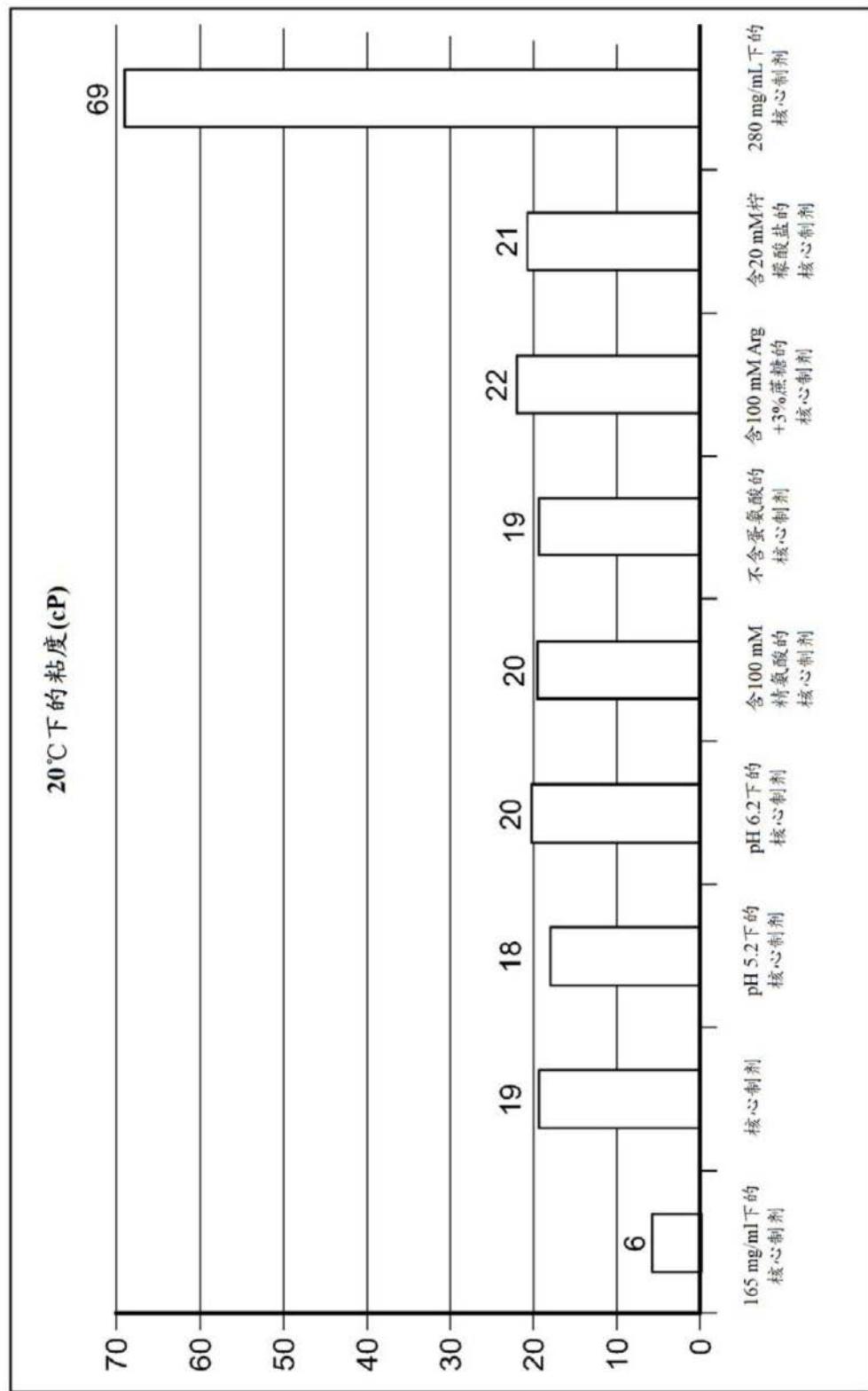


图5

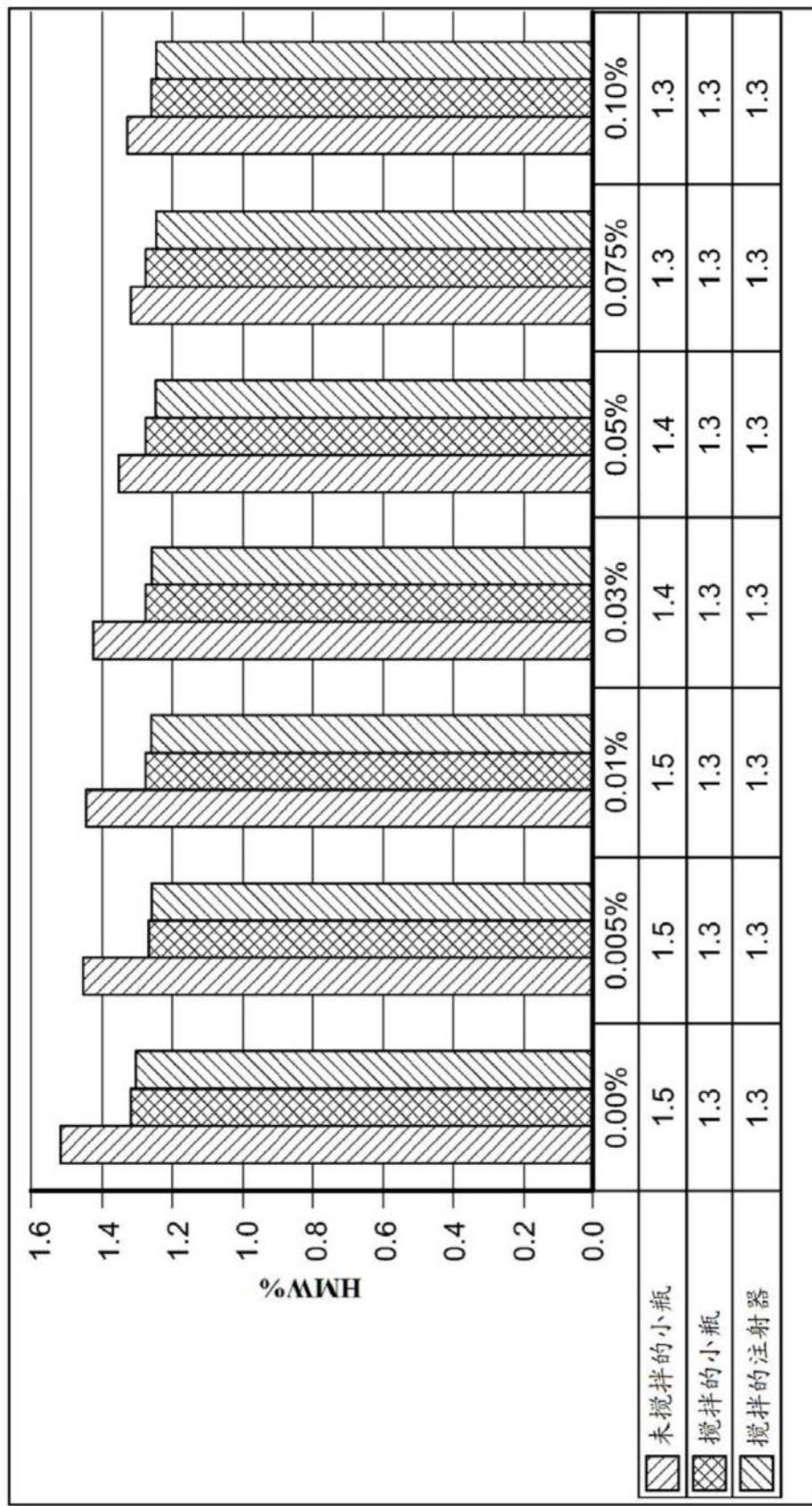


图6

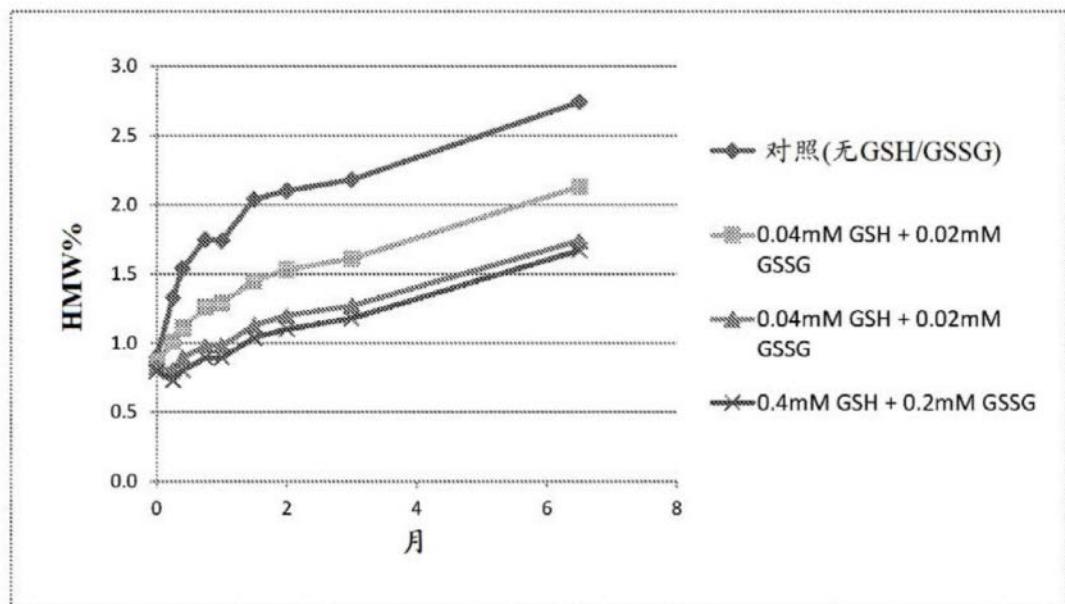


图7

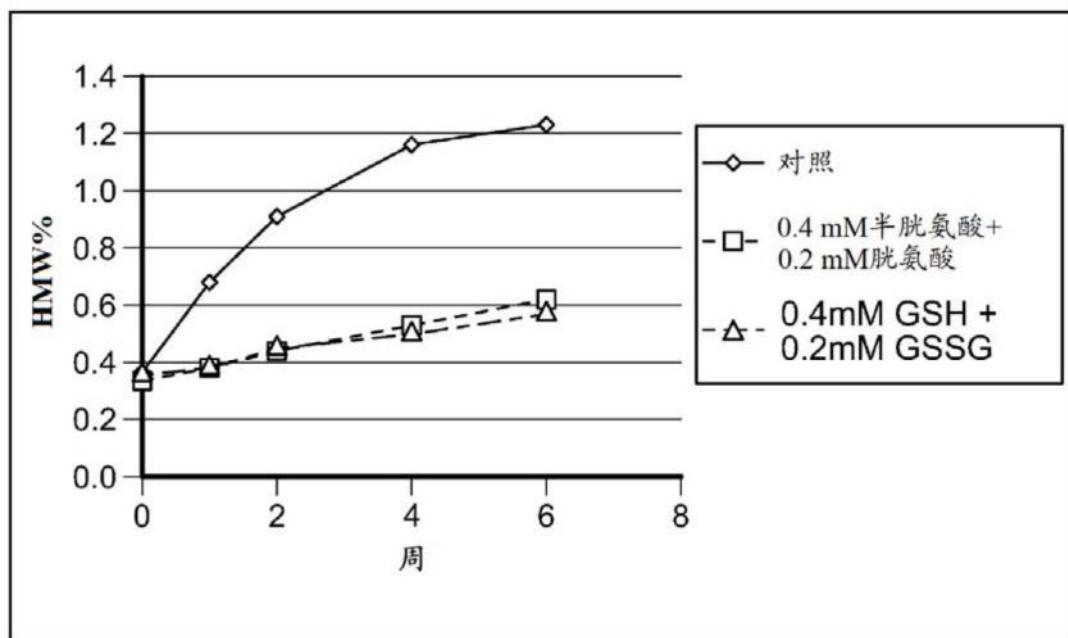


图8

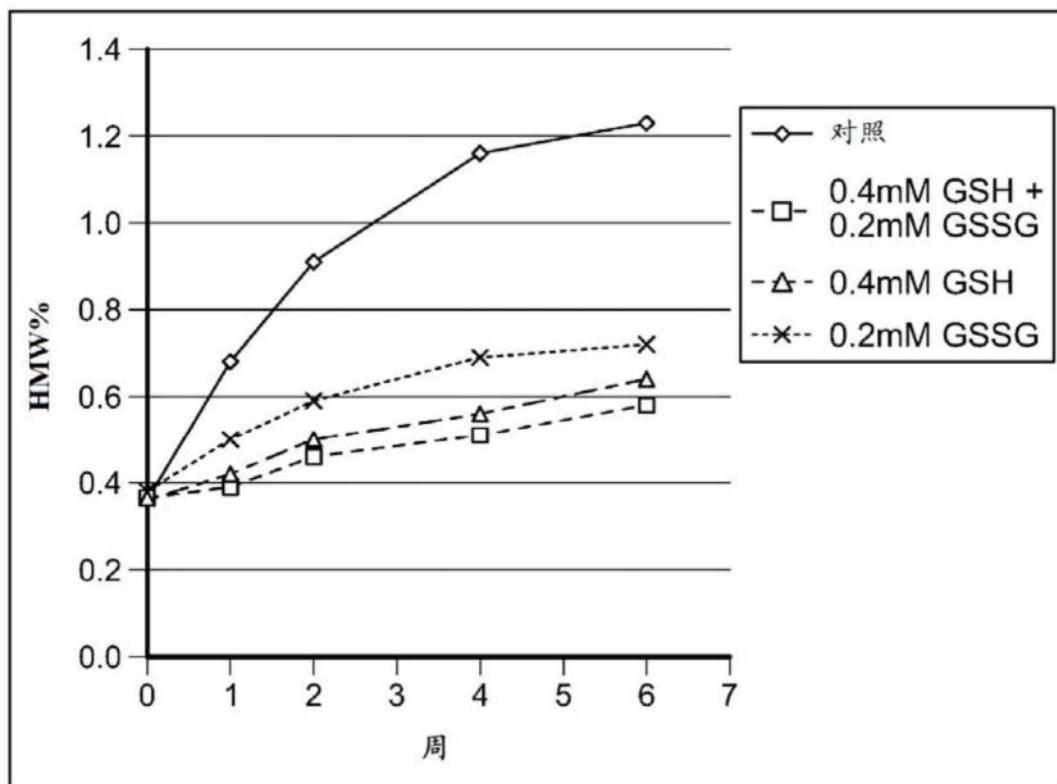


图9

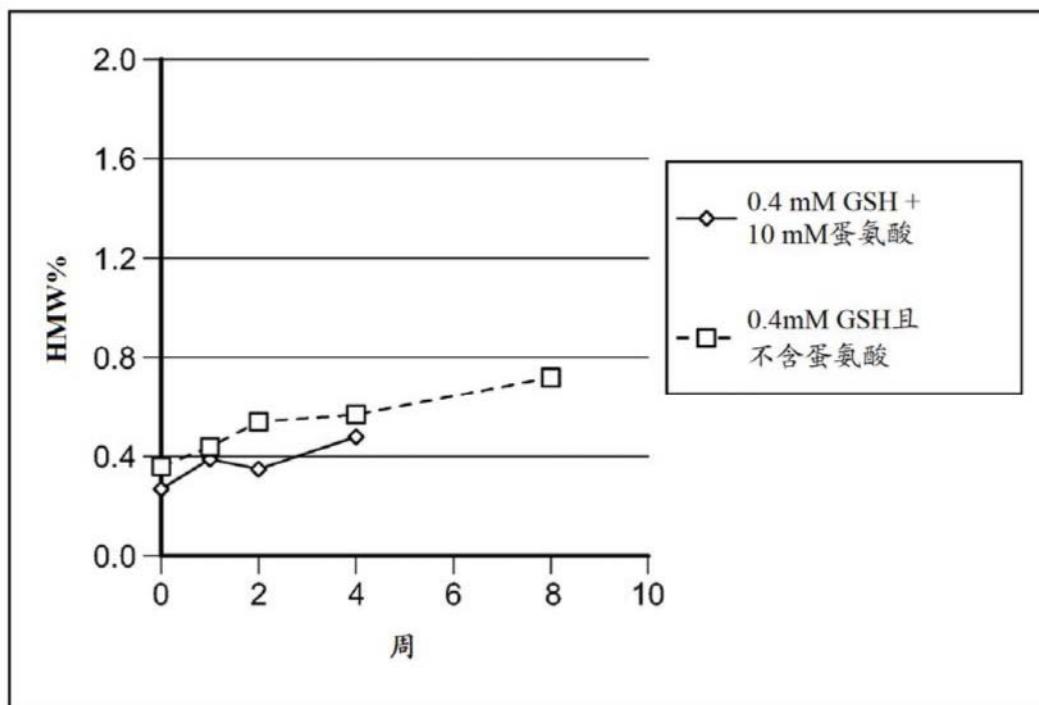


图10

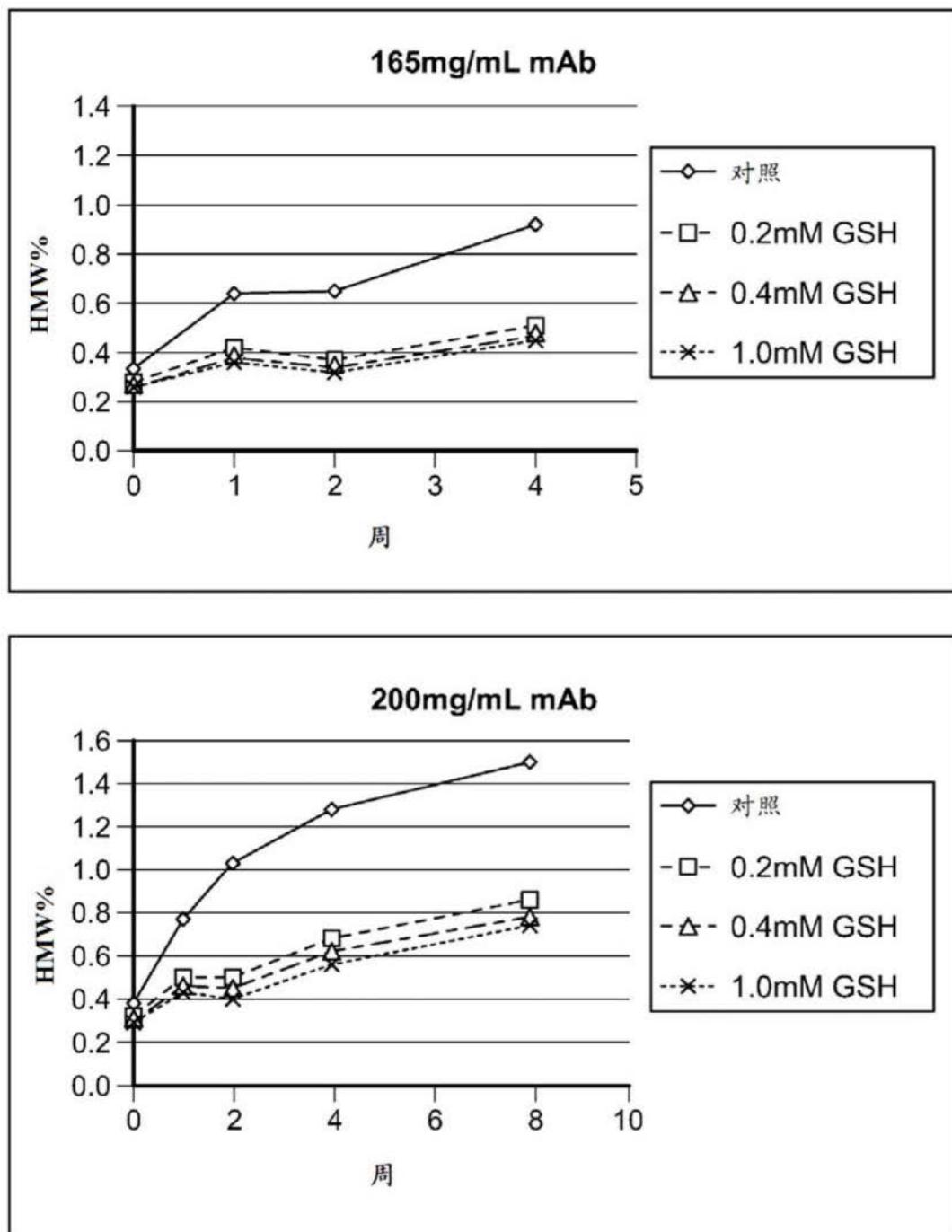


图11

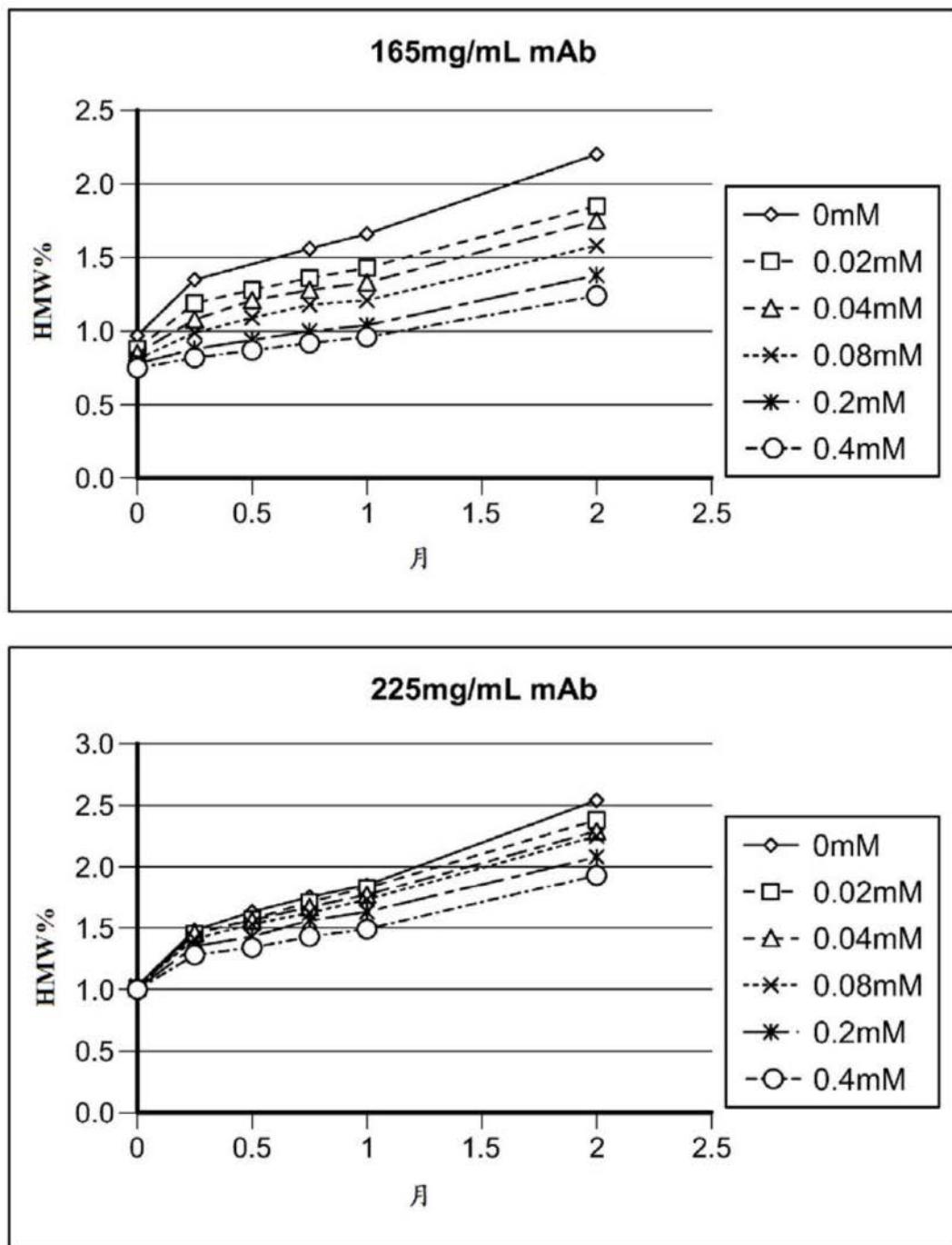


图12

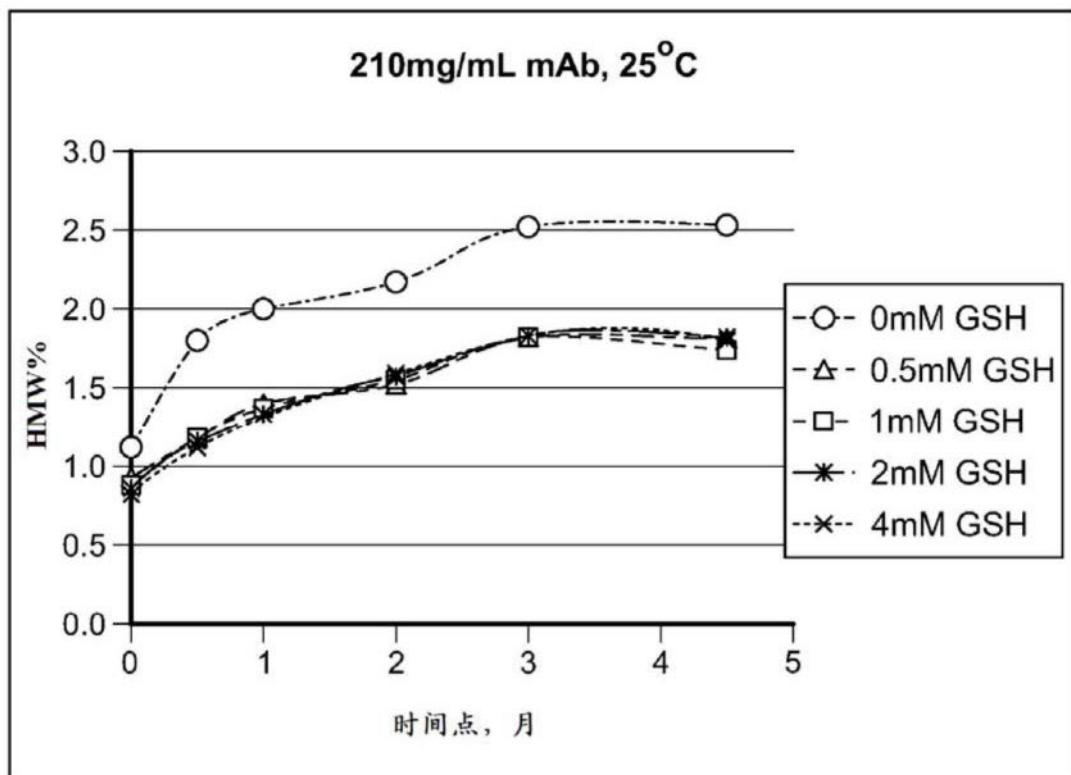


图13

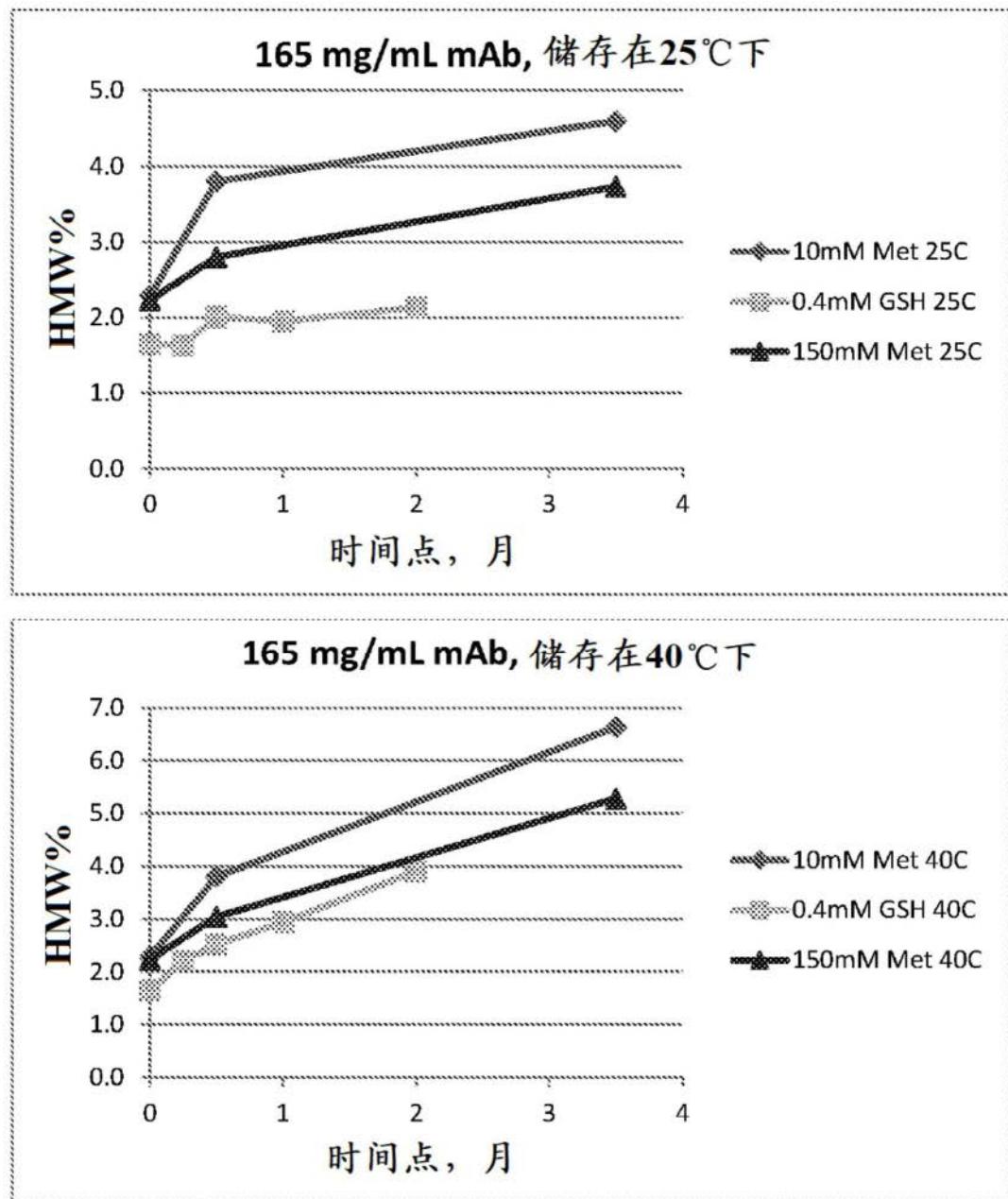


图14