



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105658201 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 08

(21) 申请号 201480057647. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 10. 31

A61K 9/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/10(2006. 01)

3559/MUM/2013 2013. 11. 12 IN

A61K 9/08(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2014/000691 2014. 10. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/075743 EN 2015. 05. 28

(71) 申请人 卡迪拉保健有限公司

地址 印度古吉拉特

(72) 发明人 C·帕特尔 M·马哈简

S·班迪奥帕迪亚雅

S·K·门迪拉塔 B·尚德雷施

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 陈静

权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

促性腺激素的制剂

(57) 摘要

本发明涉及促性腺激素的稳定组合物。本发明提供用于稳定促性腺激素同时防止在注射用溶液中聚集、解离、断裂及形成氧化物变体的组合物。因此,本发明防止在配制期间或配制后因聚集、断裂或氧化所引起的蛋白质或多肽分子的不稳定。本发明也提供一种促性腺激素的药物组合物,其可以单剂量形式或多剂量形式治疗性用于治疗各种适应症。

1. 液体药物制剂,其包含在缓冲剂系统中的有效量的促性腺激素、作为稳定剂的聚乙二醇、适当的防腐剂以及任选的其它适当的赋形剂。

2. 权利要求1的制剂,其中所述缓冲剂系统选自组氨酸缓冲剂、精氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、氨丁三醇缓冲剂、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂等或它们适当的混合物。

3. 权利要求1的制剂,其中所述缓冲剂的浓度为5mM至约100mM,优选10mM至50mM。

4. 权利要求1的制剂,其中所述聚乙二醇以0.005%至10%的浓度存在。

5. 权利要求1的制剂,其中所述防腐剂选自羟基苯(苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇等)、对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等)、苯甲酸钠、苯甲酸苄酯、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物,优选为苯甲酸钠或苯酚。

6. 权利要求1的制剂,其中所述防腐剂以0.01%至1%的浓度存在,优选地以0.01%至0.5%的浓度存在。

7. 权利要求1的制剂,其中其它适当的赋形剂可选自抗氧化剂、其它稳定剂、表面活性剂、张度剂和它们适当的组合。

8. 权利要求7的制剂,其中所述抗氧化剂选自EDTA、抗坏血酸或它们适当的组合。

9. 权利要求8的制剂,其中所述抗氧化剂以0.001%至1%的浓度存在,优选地以0.01%至0.5%的浓度存在。

10. 权利要求7的制剂,其中所述表面活性剂选自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(Tween)、聚氧乙烯烷基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和十二烷基硫酸钠(SDS),优选聚山梨酯80或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。

11. 权利要求7的制剂,其中所述表面活性剂以0.001%至约1%的浓度存在。

12. 权利要求7的制剂,其中所述张度剂为氯化钠或氯化钾。

13. 权利要求7的制剂,其中所述张度剂以约10mM至约150mM的量存在。

14. 权利要求7的制剂,其中所述稳定剂选自适当的糖、多元醇、氨基酸和它们适当的组合。

15. 权利要求14的制剂,其中所述氨基酸选自精氨酸、甘氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、脯氨酸、半胱氨酸/胱氨酸和它们适当的组合。

16. 权利要求15的制剂,其中所述氨基酸以0.01%至1%的浓度存在。

17. 权利要求14的制剂,其中所述糖选自葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、山梨糖、核糖、脱氧核糖、葡聚糖、糊精、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、棉子糖和适当的它们的混合物,优选为蔗糖、棉子糖或海藻糖。

18. 权利要求14的制剂,其中所述糖以0.005%至10%的浓度存在。

19. 权利要求1的制剂,其中促性腺激素的浓度为5 μ g/mL至200 μ g/mL,优选5 μ g/mL至100 μ g/mL,更优选5 μ g/mL至50 μ g/mL。

20. 权利要求1的制剂,其中所述制剂的pH为pH 6至pH 8,优选pH 7。

21. 权利要求1的制剂,其包含:

a) 5-200 μ g/mL促性腺激素,

- b) 0.005-10% 聚乙二醇,
- c) 用于保持pH在6~8的缓冲剂系统,
- d) 0.01-1% 防腐剂,
- e) 任选的其它适当的赋形剂。

22. 权利要求21的制剂, 其中所述缓冲剂系统为磷酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐或柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂系统, 且所述防腐剂为苯甲酸钠、苯酚或间甲酚。

23. 权利要求21的制剂, 其还包含表面活性剂和/或张度剂, 其分别选自聚山梨酯80和/或氯化钠。

24. 权利要求1的制剂, 其中所述促性腺激素选自促卵泡激素或其变体、促黄体生成激素或其变体、人绒毛膜促性腺激素或其变体和它们的组合。

25. 权利要求1的制剂, 其中所述促卵泡激素为促卵泡激素 α 、促卵泡激素 β 。

26. 权利要求21的制剂, 其还包含抗氧化剂, 该抗氧化剂选自EDTA、抗坏血酸和它们的组合。

27. 权利要求1的制剂, 其包含:

- a) 44 μ g/ml 促卵泡激素 α ,
- b) 0.1% 聚乙二醇,
- c) pH约7的10mM磷酸盐缓冲剂,
- d) 0.1% EDTA,
- e) 0.3% 苯甲酸钠,
- f) 100mM氯化钠。

28. 权利要求1-27中任一项的制剂, 其适于肠胃外给药至患者, 所述患者患有其中促性腺激素优选FSH的活性受损的病症。

促性腺激素的制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及促性腺激素(gonadotropins)的稳定药物组合物。本发明提供通过防止在配制期间或配制后的聚集、解离、断裂及形成氧化物变体来用于稳定促性腺激素的制剂组合物。本发明也提供一种促性腺激素的药物组合物,其可以单剂量形式或多剂量形式治疗性用于治疗各种适应症。

背景技术

[0002] 治疗性蛋白质或多肽为医药科学家带来了众多在其配制及递送方面的挑战。保持蛋白质或多肽分子在溶液中的物理及化学稳定性,这对于保留该分子的生物活性构型极其重要,其导致提供包含该蛋白质或多肽分子的注射用药物制剂的期望的效力及安全性。缺乏物理及化学稳定性可能在蛋白或多肽分子加工、制造、运输及储存期间导致显著降解或不可逆修饰。在药物制剂中的蛋白质聚集或断裂与效能丧失、药代动力学改变、稳定性降低、产品储存期缩短及造成不期望的免疫原性有关。药物制剂中的蛋白质或多肽分子的聚集、解离、断裂或氧化严重影响药物产品的效力。包含所述功能受损分子的药物制剂显著改变药物产品的效能、生物利用度、组织分布特性及药代动力学分布,且具有更高的免疫原性风险。在蛋白质药物产品的药物制剂中,众多赋形剂以不同程度的成功被用来减少所述蛋白质降解或修饰。然而,每种赋形剂都有其本身的限制,且在有些情况中,越有效的赋形剂越不能被包括在最终制剂中。因此,建立敏感蛋白质或多肽分子与适当无活性成分或感兴趣的赋形剂的稳定制剂以用于药物用途总是具有挑战性的。

[0003] 在本申请中,本发明提供蛋白质或多肽(优选促性腺激素)的药物组合物,其提供所述分子的稳定制剂以用于单剂量或多剂量形式的治疗用途。

[0004] 促卵泡激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)等均为天然的糖蛋白且由两个亚单位 α 及 β 组成,该两个亚单位通过蛋白质结构中的非共价力结合在一起。在 α 及 β 亚单位的多肽主链的特定位置点上均发生糖基化。在特定促性腺激素之间有相同的 α 亚单位,然而针对这些糖蛋白中的每一者的 β 亚单位均不同。 β 单位负责生物活性的特异性。但是亚单位本身不具有已知的生物活性。形成异二聚体才能提供蛋白质分子的生物活性。

[0005] 本发明旨在提供治疗有效量的FSH或其变体的新的组合物,该组合物提供呈单剂量或多剂量形式的药物用途的FSH或其变体的稳定制剂。促卵泡激素 α (重组人促卵泡激素;促卵泡激素 α)是作为内源性促性腺激素的促卵泡激素(FSH)的重组形式。促卵泡激素 β 是重组DNA来源的人促卵泡激素(FSH)制剂,其由两个非共价连接、非相同的被称为 α 亚单位及 β 亚单位的糖蛋白组成。 α 亚单位及 β 亚单位具有92及111个氨基酸。 α 亚单位在Asn 51及Asn 78经糖基化,而 β 亚单位在Asn 7及Asn 24经糖基化。

[0006] EP 1928413申请提供一种人促卵泡激素(hFSH)的水性制剂,其包含治疗有效量的hFSH,以及甘氨酸、甲硫氨酸、非离子性表面活性剂及磷酸盐缓冲剂作为稳定剂。非离子性表面活性剂选自泊洛沙姆(poloxamer)及聚山梨酯,优选为聚山梨酯。

[0007] W02011/108010提供一种包含人促性腺激素或其变体与缓冲剂系统的制剂,该缓冲剂系统选自乙酸盐、乳酸盐、碳酸盐及碳酸氢盐或它们的组合,pH为6.5至9.0。另外,其包括两性电解质、糖、聚山梨酯、抗氧化剂及防腐剂。

[0008] US 5929028披露了一种含促性腺激素的液体制剂,其特征为该制剂包含促性腺激素及稳定量的多羧酸或其盐及硫醚化合物。

[0009] 本发明在以下提供预期蛋白质或多肽的各种制剂,所述蛋白质或多肽优选为促性腺激素,更优选为FSH或其变体,其中所述蛋白质或多肽适当地保持稳定,而不会在配制期间或配制后经历进一步的聚集、解离、断裂、氧化或任何其他修饰。以下所披露的制剂可在适当储存条件下储存更长的时间并且提供更良好的稳定性。

发明内容

[0010] 本发明提供一种含有治疗量的促性腺激素优选FSH或其变体的液体稳定制剂,以用于单次使用或多次使用的目的。

[0011] 在一方面,本发明提供一种含有治疗量的FSH或其适当变体以及适当的赋形剂的稳定液体制剂,所述赋形剂选自适当的缓冲剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂和其他任选自适当的表面活性剂、氨基酸和张度剂的赋形剂。

[0012] 在另一方面,本发明提供FSH或其适当变体以及适当的缓冲剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂和其他任选自适当的表面活性剂、氨基酸和张度剂的赋形剂的稳定液体制剂的制备方法。

[0013] 在另一方面,所述制剂也可任选经冷冻干燥。冷冻干燥可由该领域技术人员使用该领域可得的技术实施,该技术包括各种步骤如冷冻、退火、一次干燥及二次干燥。

[0014] 在另一方面,本发明提供一种液体稳定制剂,其包含约5 μ g/mL至200 μ g/mL FSH或其变体以及浓度为约5mM至100mM的适当的缓冲剂、浓度为约0.005%至10%的适当的稳定剂、浓度为约0.001%至5%的任选适当的表面活性剂、浓度为约0.001%至1%的抗氧化剂,以及任选浓度为约0.01%至1%的防腐剂,以用于以单剂量或多剂量形式的治疗用途。

[0015] 在另一方面,本发明提供一种液体稳定制剂,其可任选为冷冻干燥形式,其包含约5 μ g/mL至200 μ g/mL FSH或其变体以及浓度为约5mM至100mM的适当的缓冲剂、浓度为约0.005%至10%的任选适当的稳定剂、浓度为约0.001%至5%的任选适当的表面活性剂。该冷冻干燥制剂在适当稀释剂中重构,优选地在浓度为约0.01%至1%的适当防腐剂的存在下,以用于以单剂量或多剂量形式的治疗用途。

[0016] 在一个实施方案中,本发明提供一种在pH 5至9缓冲的液体制剂。

[0017] 在另一个实施方案中,本发明提供一种液体制剂,其可用于肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内给药或任何其他通常被认为属于肠胃外给药的范围且为本领域技术人员熟知的递送途径。

[0018] 在另一个实施方案中,本发明提供一种液体制剂,其通过防止溶液中的预期蛋白质或多肽在配制期间或配制后发生任何进一步的降解而稳定该蛋白质或多肽分子。一般而言,稳定制剂为在储存的一段期间内保持物理稳定性及化学稳定性和/或生物活性的制剂。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供一种FSH或其变体的液体稳定制剂,其可治疗性地用于相关适应症。

具体实施方式

[0020] 本发明提供新的液体稳定制剂,其可任选经冷冻干燥,其包含适当量的治疗蛋白质,优选在适当缓冲剂中的促性腺激素;一种或多种适当的稳定剂;以及其他赋形剂,其选自抗氧化剂、防腐剂和其他任选自适当的表面活性剂、氨基酸和张度剂的赋形剂。本发明制剂在配制期间及配制后稳定促性腺激素且防止蛋白质或多肽的任何进一步降解或修饰,同时仍保持该蛋白质或多肽在配制期间及配制后的活性生物构型。在该实施方案中,该蛋白质为促性腺激素。在该实施方案中,该促性腺激素衍生自尿或可通过重组技术生产。在优选的实施方案中,该促性腺激素选自FSH、LH、hCG及其组合。在更优选的实施方案中,促性腺激素为FSH或其变体。

[0021] 在某些实施方案中,FSH或其变体通常以至多200 μ g/mL的治疗量存在。在优选的实施方案中,所述治疗量为约5 μ g/mL至100 μ g/mL。在更优选的实施方案中,所述治疗量为约5 μ g/mL至50 μ g/mL。

[0022] 液体制剂包含适当的缓冲剂以及其他药用赋形剂,其稳定药物制剂。可使用的适当的缓冲剂选自本领域已知的且可在文献中找到的那些。在一个实施方案中,所述适当的缓冲剂包括但不限于组氨酸、精氨酸、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、磷酸盐、氨丁三醇缓冲剂等或它们适当的混合物,诸如柠檬酸盐-磷酸盐等。

[0023] 在优选的实施方案中,所述适当的缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂或琥珀酸盐缓冲剂。

[0024] 所述缓冲剂通常以约5mM至100mM的浓度使用。在优选的实施方案中,所述缓冲剂浓度为约10mM至50mM。

[0025] 在一个实施方案中,所述液体制剂保持pH值在pH 5至约pH 9的范围内,这取决于所使用的FSH或其变体。在优选的实施方案中,所使用的缓冲剂保持该制剂的pH在约pH 6至pH 8的范围内。在更优选的实施方案中,pH保持在约pH 7。

[0026] 液体制剂还包含适当的表面活性剂,其为在配制期间及配制后用于保护该蛋白制剂免受各种压力状况(如搅动、剪切、暴露至高温等)并减少表面相互作用(例如液体-空气或液体-固体界面)的药用赋形剂。适当的表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(Tween)、聚氧乙烯烷基醚(例如Brij)、烷基苯基聚氧乙烯醚(例如Triton-X)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(例如泊洛沙姆(Poloxamer)、普朗尼克(Pluronic))、辛酸(辛酸盐)、十二烷基硫酸钠(SDS)等。在优选的实施方案中,所述适当的表面活性剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐-脂肪酸酯(Tweens)。在更优选的实施方案中,所述聚氧乙烯山梨糖醇酐-脂肪酸酯为聚山梨酯20(以商标Tween 20TM销售)和聚山梨酯80(以商标Tween 80TM销售)。在另一优选的实施方案中,所述适当的表面活性剂为聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,其以商品名Pluronic (R)F68或Poloxamer 188TM销售。在另一优选的实施方案中,所述适当的表面活性剂为烷基酚聚氧乙烯酯,其以商品名Triton-X销售。

[0027] 表面活性剂通常使用的浓度为约0.001%至5%。在优选的实施方案中,表面活性剂浓度为约0.01%至1%。

[0028] 液体制剂还包含一种或多种可药用的或适当的稳定剂,其保护活性药物成分免于遭受加工、制造、运输、储存及施用期间的化学和/或物理降解。在一个实施方案中,所述稳定剂包括但不限于适当的糖、氨基酸、多元醇、聚乙二醇(PEGs)、聚乙烯亚胺、环糊精等或其

适当的衍生物或混合物。

[0029] 在一个所述实施方案中,糖为单糖或寡糖。单糖包括但不限于葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、山梨糖、核糖、脱氧核糖、葡聚糖、糊精等或氨基糖如神经氨酸或N-乙酰基葡萄糖胺等。寡糖包括但不限于蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖和棉子糖等或其适当的混合物。

[0030] 在另一个实施方案中,可用作稳定剂的多元醇包括但不限于甘露醇、山梨糖醇、甘油、阿拉伯糖醇、聚乙二醇、丙二醇等或其适当的组合。在优选的实施方案中,所述适当的多元醇为山梨醇或甘露醇。

[0031] 在另一个实施方案中,聚乙烯亚胺也可用作稳定剂。在另一优选的实施方案中,所述稳定剂选自糖、多元醇和它们适当的组合。在一个实施方案中,稳定剂以约0.005%至约10%的量存在。

[0032] 在更优选的实施方案中,所述稳定剂为聚乙二醇(PEG)或聚乙烯亚胺。在本发明中,可使用具有范围为200道尔顿至40,000道尔顿的分子量的聚乙二醇。在优选的实施方案中,本发明的制剂含有具有范围为200道尔顿至10,000道尔顿的分子量的聚乙二醇。在优选的实施方案中,聚乙二醇以约0.005%至约10%的量存在。

[0033] 在另一个实施方案中,可用作稳定剂的环糊精或其衍生物包括但不限于 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精或它们的羟丙基化、羟乙基化、乙基化或甲基化衍生物或它们的磺丁基醚 β -环糊精(SBE- β -CD)或分支环糊精或环糊精聚合物,或它们的适当的混合物。在优选的实施方案中,适当的环糊精变体为羟丙基化环 β -糊精(HP- β -CD)。

[0034] 在优选的实施方案中,所述环糊精或衍生物以约0.2%至约10%的量存在。在另一所述实施方案中,可用作稳定剂或抗氧化剂的氨基酸包括但不限于精氨酸、甘氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、脯氨酸、半胱氨酸/胱氨酸等或以上任意的适当的组合。在优选的实施方案中,所述适当的氨基酸为甲硫氨酸或半胱氨酸或甘氨酸或色氨酸或它们的组合。

[0035] 在一个实施方案中,所述氨基酸以约0.01%至10%的量存在。

[0036] 在此,本领域技术人员也可在该制剂中分开使用抗坏血酸或EDTA或其组合作为抗氧化剂或与其他抗氧化剂组合。本发明的抗氧化剂以0.001%至1%,优选地0.01%至0.5%的浓度范围存在。

[0037] 在一个实施方案中,所述稳定液体制剂包含防腐剂,其选自羟基苯(苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇等)、对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等)、苯甲酸钠、苯甲酸苄酯、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。在优选的实施方案中,所述防腐剂选自苯酚、对羟基苯甲酸酯、苯甲酸钠、苯甲酸苄酯及其混合物。

[0038] 在优选的实施方案中,所述防腐剂以约0.01%至1%的量存在。在更优选的实施方案中,所述防腐剂以0.01%至0.5%的量存在。

[0039] 在另一个实施方案中,所述液体制剂任选包含张度剂诸如氯化钠或氯化钾。在优选的实施方案中,所述张度剂为氯化钠,其以约10mM至约150mM的量存在。

[0040] 磷酸或氢氧化钠可以适当量使用以调整该制剂的预期pH。

[0041] 该制剂可进一步额外包含一种或多种适当的其他赋形剂,其为本领域技术人员所熟知的。

[0042] 在一些实施方案中,该液体制剂保持储存稳定性,即相较于初始状态不会有任何进一步的蛋白质降解或修饰。

[0043] 在一些实施方案中,该液体制剂在配制过程期间保持稳定性。

[0044] 在一个实施方案中,可制备具有所述赋形剂的稳定液体制剂以用于FSH与LH或FSH与hCG或LH与hCG的组合。

[0045] 为了评估高分子量物质或聚集体及低分子量或解离物质的量,进行分析性HP分子排阻色谱法。为了分析氧化物质变体或预期蛋白质的纯度,本领域技术人员可使用反相HPLC。可进行体内或体外生物测定以检测预期蛋白质的生物活性。本领域技术人员可使用本领域已知的其他分析工具/技术以检查该预期蛋白质的物理化学及生物特性。

[0046] 本发明使用的所述分析性方法为本领域技术人员所熟知的,且以下提供的简单说明仅供参考。

[0047] HP-分子排阻色谱(HP-SEC):

[0048] 样品经HP-分子排阻色谱(HP-SEC)(使用TSK胶体G3000 SWXL柱(7.8mm I.D×30cm L))分析以预估高分子量物质或聚集体及低分子量或解离物质。样品经载入并使用磷酸钠缓冲液以0.5mL/min的流速等度洗脱。洗脱液于UV 215nm监测。

[0049] 下列非限制性实施例描述不同的制剂,其可按本发明所述制备。应了解的是其他赋形剂可被添加至这些制剂中,且所述赋形剂属于本领域技术人员所知的范围内。

[0050] 本发明进一步通过下列实施例进行示例说明,这些实施例针对说明目的提供,且不应被视为对本发明的范围的限制。

[0051] 实施例1

活性成分	
FSH	44 µg / mL
无活性成分	
[0052] 磷酸钠	10 mM
聚乙二醇	0.1 %
EDTA	0.1 %
苯甲酸钠	0.3 %

[0053] 促卵泡激素 α 按照本领域已知的技术纯化。在该实施例中,经纯化的促卵泡激素 α 在磷酸钠缓冲液中配制,且进一步包含如上所述的预期浓度的聚乙二醇、EDTA及苯甲酸钠。制剂介质的pH保持在约pH 7.0。若有需要,可利用正磷酸或氢氧化钠调节制剂的pH。赋形剂由各个储备溶液添加至该蛋白质溶液以调节最终浓度,并调整体积至预期水平。配制好的溶液分装于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)以供储存。类似地,本领域技术

人员也可配制促卵泡激素 β 的组合物。在配制时,通过HP分子排阻色谱(HP-SEC)分析样品中高分子量物质或聚集体及经解离或断裂的物质变体是否存在。本领域技术人员可在各种温度条件下分析所述参数,如实时储存条件(+2℃至+8℃之间)、加速储存条件(约+25℃)或应激条件(更高温度)。

[0054] 实施例2

活性成分

FSH	44 μg / mL
-----	-----------------------

无活性成分

磷酸钠	10 mM
-----	-------

[0055]

精氨酸	0.5 %
-----	-------

聚乙二醇	0.1 %
------	-------

EDTA	0.1 %
------	-------

苯甲酸钠	0.3 %
------	-------

[0056] 促卵泡激素 α 按照本领域已知的技术纯化。在该实施例中,经纯化的促卵泡激素 α 在磷酸钠缓冲液中配制,且进一步包含如上所述的预期浓度的精氨酸、聚乙二醇、EDTA及苯甲酸钠。制剂介质的pH保持在约pH 7.0。若有需要,可利用正磷酸或氢氧化钠调制剂剂的pH。赋形剂由各个储备溶液添加至该蛋白质溶液以调节最终浓度,并调整体积至预期水平。配制好的溶液分装于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)以供储存。类似地,本领域技术人员也可配制促卵泡激素 β 的组合物。在配制时,通过HP分子排阻色谱分析样品中高分子量物质或聚集体及经解离或断裂的物质变体是否存在。本领域技术人员可在各种温度条件下分析所述参数,如实时储存条件(+2℃至+8℃之间)、加速储存条件(约+25℃)或应激条件(更高温度)。

[0057] 实施例3

活性成分

FSH	44 μg / mL
-----	-----------------------

无活性成分

[0058]

磷酸钠	10 mM
-----	-------

甲硫氨酸	0.01 %
------	--------

聚乙二醇	0.1 %
------	-------

EDTA	0.1 %
------	-------

苯甲酸钠	0.3 %
------	-------

[0059] 促卵泡激素 α 按照本领域已知的技术纯化。在该实施例中,经纯化的促卵泡激素 α 在磷酸钠缓冲液中配制,且进一步包含如上所述的预期浓度的甲硫氨酸、聚乙二醇、EDTA及苯甲酸钠。制剂介质的pH保持在约pH 7.0。若有需要,可利用正磷酸或氢氧化钠调节制剂的pH。赋形剂由各个储备溶液添加至该蛋白质溶液以调节最终浓度,并调整体积至预期水平。配制好的溶液分装于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)以供储存。类似地,本领域技术人员也可配制促卵泡激素 β 的组合物。在配制时,通过HP分子排阻色谱分析样品中高分子量物质或聚集体及经解离或断裂的物质变体是否存在。本领域技术人员可在各种温度条件下分析所述参数,如实时储存条件(+2 $^{\circ}\text{C}$ 至+8 $^{\circ}\text{C}$ 之间)、加速储存条件(约+25 $^{\circ}\text{C}$)或应激条件(更高温度)。

[0060] 实施例4

活性成分

FSH	44 μg / mL
-----	-----------------------

无活性成分

[0061]

磷酸钠	10 mM
-----	-------

蔗糖	6 %
----	-----

甲硫氨酸	0.01 %
------	--------

	聚乙二醇	0.1 %
[0062]	EDTA	0.1 %
	苯酚	0.3 %

[0063] 促卵泡激素 α 按照本领域已知的技术纯化。在该实施例中,经纯化的促卵泡激素 α 在磷酸钠缓冲液中配制,且进一步包含如上所述的预期浓度的蔗糖、甲硫氨酸、聚乙二醇、EDTA及苯酚。制剂介质的pH保持在约pH 7.0。若有需要,可利用正磷酸或氢氧化钠调制剂剂的pH。赋形剂由各个储备溶液添加至该蛋白质溶液以调节最终浓度,并调整体积至预期水平。配制好的溶液分装于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)以供储存。类似地,本领域技术人员也可配制促卵泡激素 β 的组合物。在配制时,通过HP分子排阻色谱分析样品中高分子量物质或聚集体及经解离或断裂的物质变体是否存在。本领域技术人员可在各种温度条件下分析所述参数,如实时储存条件(+2℃至+8℃之间)、加速储存条件(约+25℃)或应激条件(更高温度)。

[0064] 实施例5

活性成分

FSH	44 μg / mL
-----	-----------------------

无活性成分

磷酸钠	10 mM
-----	-------

[0065]

聚乙二醇	0.1 %
氯化钠	100 mM
EDTA	0.1 %
苯甲酸钠	0.3 %

[0066] 促卵泡激素 α 按照本领域已知的技术纯化。在该实施例中,经纯化的促卵泡激素 α 在磷酸钠缓冲液中配制,且进一步包含如上所述的预期浓度的聚乙二醇、氯化钠、EDTA及苯甲酸钠。制剂介质的pH保持在约pH 7.0。若有需要,可利用正磷酸或氢氧化钠调制剂剂的pH。赋形剂由各个储备溶液添加至该蛋白质溶液以调节最终浓度,并调整体积至预期水平。配制好的溶液分装于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)以供储存。类似地,本领域技术人员也可配制促卵泡激素 β 的组合物。在配制时,通过HP分子排阻色谱分析样品中高分子量物质或聚集体及经解离或断裂的物质变体是否存在。本领域技术人员可在各种温度条件下分析所述参数,如实时储存条件(+2℃至+8℃之间)、加速储存条件(约+25℃)或应

激条件(更高温度)。

[0067] 促卵泡激素 α 如上述配制为不同的组合物,并暴露于较高温度以检查在一段时间内的降解。针对不同样品获得的HP-SEC分析结果显示于下表1中。当促卵泡激素 α 以上述不同实施例所述的制剂组成暴露于较高温度一段时间后,未观察到高分子量物质(HMW)或聚集体或低分子量(LMW)或经解离的物质的显著增加。

[0068] 表1:由不同制剂组成的样品获得的HP-SEC分析结果

[0069]

制剂	暴露于较高温度(40 °C)				
		起始	第3天	第7天	第15天
实施例1	HMW/聚集体	0.03 %	0.02 %	0.02 %	-
	主峰 (/ β 完整)	99.97 %	99.98 %	99.98 %	-
	经解离的物质 / LMW	ND	ND	ND	-
实施例2	HMW/聚集体	0.01 %	0.03 %	0.02 %	0.02 %
	主峰 (/ β 完整)	99.99 %	99.97 %	99.98 %	99.94 %
	经解离的物质 / LMW	ND	ND	ND	0.04 %
实施例3	HMW/聚集体	0.03 %	0.02 %	0.03 %	0.02 %
	主峰 (/ β 完整)	99.97 %	99.98 %	99.97 %	99.91 %
	经解离的物质 / LMW	ND	ND	ND	0.07 %
实施例4	HMW/聚集体	0.05 %	0.06 %	0.05 %	0.02 %
	主峰 (/ β 完整)	99.95 %	99.94 %	99.83 %	98.81 %
	经解离的物质 / LMW	ND	ND	0.12 %	1.18 %
实施例5	HMW/聚集体	0.05 %	0.02 %	0.02 %	-
	主峰 (/ β 完整)	99.95 %	99.98 %	99.98 %	-
	经解离的物质 / LMW	ND	ND	ND	-

[0070] ND-未检测到;HMW-高分子量物质;LMW-低分子量物质

[0071] 也可利用类似操作制备FSH或其变体蛋白质的如前述说明及实施例中提及的各种组合物。以本发明所述的不同组成配制的FSH蛋白也可于+2°C至+8°C之间长期储存于适当的容器封闭系统(如小瓶、药筒、注射器等)。

[0072] 表2:促卵泡激素制剂组成

[0073]

实施例6		实施例7	
活性成分		活性成分	
促卵泡激素	44 µg / mL	促卵泡激素	44 µg / mL
无活性成分		无活性成分	
磷酸钠	10 mM	磷酸钠	10 mM
蔗糖	6 %	甲硫氨酸	0.01 %
聚乙二醇	0.1 %	蔗糖	6 %
EDTA	0.1 %	聚乙二醇	0.1 %
苯酚	0.3 %	EDTA	0.1 %
		苯酚	0.3 %

[0074] 针对储存于+2℃至+8℃之间的不同样品获得的HP-SEC分析结果显示于下表3中。当促卵泡激素以表2所例示的不同制剂组成储存于+2℃至+8℃一段时间后,未观察到高分子量物质(HMW)或聚集体或低分子量(LMW)或经解离的物质的显著增加。

[0075] 表3:由不同制剂组成的样品获得的HP-SEC分析结果

[0076]

制剂	储存于+2 °C至+8 °C		
		起始	12个月后
实施例6	HMW /聚集体	0.2 %	0.2 %
	主峰 (β完整)	99.8 %	99.7 %
	经解离的物质 / LMW	ND	0.01 %
实施例7	HMW/聚集体	0.4 %	0.3 %
	主峰 (β完整)	99.5 %	99.7 %

[0077]

	经解离的物质 / LMW	ND	0.01 %
--	--------------	----	--------

[0078] ND-未检测到;HMW-高分子量物质;LMW-低分子量物质

[0079] 类似地,本领域技术人员也可根据本发明配制其他促性腺激素如LH或HCG。

[0080] 各种组合物可使用本说明书所披露的赋形剂并按照前述实施例所提及的类似操作制备。其他可用于稳定FSH或其变体蛋白的适当组合物描述于下表3中。

[0081]

表3		
实施例8	实施例9	实施例10
5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH
5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂
0.1 – 10 % 蔗糖	0.1 – 10 % 蔗糖	0.1 – 10 % 蔗糖
0.1 – 10 % 甲硫氨酸	0.1 – 10 % 半胱氨酸	0.1 – 10 % 色氨酸
0.01 – 5 % 聚乙二醇	0.01 – 5 % 聚乙二醇	0.01 – 5 % 聚乙二醇
0.01 – 5 % EDTA	0.01 – 5 % EDTA	0.01 – 5 % EDTA
0.1% - 0.5 % 苯酚	0.1% - 0.5 % 苯酚	0.1% - 0.5 % 苯酚
实施例11	实施例12	实施例13
5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH
5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂
0.1 – 10 % 蔗糖	0.1 – 10 % 蔗糖	0.1 – 10 % 蔗糖
0.1 – 10 % 甲硫氨酸	0.1 – 10 % 甲硫氨酸	0.1 – 10 % 甲硫氨酸
0.1 – 10 % 半胱氨酸	0.1 – 10 % 色氨酸	0.1 – 10 % 半胱氨酸
0.01 – 5 % 聚乙二醇	0.01 – 5 % 聚乙二醇	0.1 – 10 % 色氨酸
0.01 – 5 % EDTA	0.01 – 5 % EDTA	0.01 – 5 % 聚乙二醇
0.1% - 0.5 % 苯酚	0.1% - 0.5 % 苯酚	0.01 – 5 % EDTA
		0.1% - 0.5 % 苯酚
实施例14	实施例15	实施例16
5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH	5 – 200 µg / mL FSH
5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂	5 – 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂

[0082]

冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 5 - 100 mM 甲硫氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚	冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 5 - 100 mM 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚	冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 5 - 100 mM 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚
实施例17 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚	实施例18 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚	实施例19 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯酚
实施例20 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10% 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例21 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例22 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯
实施例23 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖	实施例24 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖	实施例25 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖

[0083]

0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯
实施例26 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例27 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例28 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯
实施例29 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例30 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯	实施例31 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 对羟基苯甲酸酯
实施例32 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖	实施例33 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖	实施例34 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖

[0084]

0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠
实施例35 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	实施例36 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	实施例37 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠
实施例38 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	实施例39 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	实施例40 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠
实施例41 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸	实施例42 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸	实施例43 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸

[0085]

0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠	0.1 - 10 % 色氨酸 00.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸钠
实施例44 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例45 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例46 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯
实施例47 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例48 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例49 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.01 - 5 % 聚乙二醇 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯
实施例50 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20	实施例51 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20	实施例52 5 - 200 µg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20

[0086]

0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯
实施例53 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例54 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯	实施例55 5 - 200 μg / mL FSH 5 - 100 mM pH 7.0的磷酸钠缓冲剂 0.1 - 10 % 蔗糖 0.1 - 10 % 甲硫氨酸 0.1 - 10 % 半胱氨酸 0.1 - 10 % 色氨酸 0.001 - 1% 聚山梨酯20 0.01 - 5 % EDTA 0.1% - 0.5 % 苯甲酸苄酯

[0087] 类似制剂可使用具有pH范围约pH 5.0至pH 9.0的5至100mM的乙酸盐缓冲剂(乙酸钠-乙酸)、琥珀酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂(枸橼酸钠-枸橼酸)、磷酸盐缓冲盐水、精氨酸缓冲剂、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲剂或组氨酸缓冲剂等制备。

[0088] 类似制剂可使用0.01%至10%棉子糖、海藻糖、山梨醇、葡聚糖、环糊精或甘露醇制备。

[0089] 类似制剂可使用0.001%至5%的单独的普朗尼科(泊洛沙姆)或其与聚乙二醇或聚山梨酯的组合制备。

[0090] 类似制剂可使用适当浓度的抗坏血酸制备。

[0091] 类似制剂可使用适当浓度的张度剂制备。

[0092] 也可制备为其他促性腺激素的类似制剂,如LH或其变体及hCG或其变体或它们的组合。本领域技术人员可制备选自LH或其变体与FSH或其变体、hCG或其变体与FSH或其变体的促性腺激素的组合的类似制剂。

[0093] 本发明的制剂可用于其中促性腺激素的活性受损(detrimental)的治疗。