



# (12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105055306 B

(45)授权公告日 2019.10.01

(21)申请号 201510485529.1

A61K 39/00(2006.01)

(22)申请日 2011.05.26

A61K 47/10(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/14(2006.01)

申请公布号 CN 105055306 A

A61K 47/16(2006.01)

(43)申请公布日 2015.11.18

A61K 47/18(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 29/00(2006.01)

10164298.1 2010.05.28 EP

A61P 7/02(2006.01)

61/351522 2010.06.04 US

(62)分案原申请数据

201180026538.4 2011.05.26

(73)专利权人 诺沃—诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72)发明人 H.帕沙德 D.K.恩格伦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

(56)对比文件

US 2004/0197324 A1,2004.10.07,权利要求1-13,说明书第12-219段,实施例6.

US 2004/0197324 A1,2004.10.07,权利要求1-13,说明书第12-219段,实施例6.

W0 2004/016243 A2,2004.02.26,说明书第9页第2段.

US 2009/0312236 A1,2009.12.17,说明书第56-72段.

W0 2008/086395 A2,2008.07.17,权利要求1-50,说明书实施例1,10,11.

审查员 康鹏程

权利要求书1页 说明书25页

(54)发明名称

包含抗体和防腐剂的稳定的多剂量组合物

(57)摘要

本发明涉及包含蛋白(特别是但非唯一地包含稳定抗体)的稳定、多剂量的液体组合物,并且涉及所述组合物在治疗特别是在所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

1. 一种稳定的液体组合物,其包含抗TFPI抗体,防腐剂,盐和合适的药学上可接受的缓冲剂,其中

所述抗TFPI抗体为HzTFPI4F36,并且所述组合物内存在的抗体的浓度为75-150 mg/ml,

所述防腐剂为苯酚,并且苯酚的量为0.25-0.5% (w/v),

所述盐为氯化钠和盐酸精氨酸的组合,

所述合适的药学上可接受的缓冲剂为组氨酸,并且

将所述组合物缓冲至6.0-7.0的pH。

2. 权利要求1的组合物,将其缓冲至6.0-6.5的pH。

3. 权利要求1的组合物,将其缓冲至6.0的pH。

4. 权利要求1的组合物,将其缓冲至6.5的pH。

5. 权利要求1的组合物,其中所述组合物内存在的抗体的浓度为100-150mg/ml。

6. 权利要求1的组合物,其中所述组合物内存在的抗体的浓度为75、80、85、90、95、100或150 mg/ml。

7. 权利要求1的组合物,其另外包含张度改性剂。

8. 权利要求7的组合物,其中所述张度改性剂为蔗糖或丙二醇。

9. 权利要求1的组合物,其另外包含表面活性剂,其中所述表面活性剂是聚山梨酯。

10. 权利要求9的组合物,其中所述表面活性剂是聚山梨酯80。

11. 权利要求1-10中任一项的组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。

12. 权利要求1-10中任一项的组合物在制备用于治疗含或不含抑制物的A型血友病的药物中的用途。

13. 权利要求1-10中任一项的组合物在制备用于治疗含或不含抑制物的B型血友病的药物中的用途。

## 包含抗体和防腐剂的稳定的多剂量组合物

[0001] 本申请是申请日为2011年5月26日,申请号为201180026538.4的、发明名称和本发明相同的发明专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及包含蛋白(特别是但非唯一地包含稳定抗体)的稳定、多剂量的液体组合物,并且涉及所述组合物在治疗特别是在所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

### [0003] 发明背景

[0004] 免疫球蛋白、单克隆抗体(mAb)和人源化抗体已作为药品开发多年。开发mAb的多剂量制剂的动机很明显,因为其重复剂量的潜力对患者更便利。然而,多剂量制剂须包含抗微生物剂以防护其在多剂量停药期间免受微生物污染。相比单剂量容器,包含防腐剂的多剂量制剂提供数个优点。例如,由于可从相同的容器获得不同大小的剂量,产品损耗被降到最低。另外,在一段时间内可从相同的容器获得剂量而无需担心微生物生长。此外,由于多剂量在单个小瓶中提供,这使包装减到最少。

[0005] 因此有对稳定的多剂量的液体药物抗体组合物的巨大需要。

[0006] 然而,防腐剂对蛋白稳定性的影响是一个主要问题。已知抗微生物防腐剂与蛋白相互作用并导致稳定性问题例如聚集。因此,在药物产品开发过程中,确定一定浓度(该浓度还提供所需的抗微生物功效)下的制剂相容的防腐剂是主要的挑战。一致认为mAb的高浓度制剂的开发对mAb的物理稳定性和化学稳定性形成严重的挑战,例如可溶性聚集物和不溶性聚集物的形成增加,其增强了免疫应答的可能性并产生低的生物活性。

[0007] 在液体药物组合物的储藏期间通过多肽的聚集物形成可对所述多肽的生物活性产生不利影响,导致药物组合物疗效的丧失。此外,聚集物的形成可导致其它问题例如当利用输注系统给予包含多肽的药物组合物时管道系统、膜或泵的堵塞。

[0008] US 2004/0009168 (Kaisheva等)描述了包含防腐剂的多剂量IgG制剂。WO 2008/071394 (F. Hoffmann-La Roche)描述了包含淀粉状蛋白-β肽抗体的稳定的药物胃肠外制剂。US 2007/0053871 (Li等)描述了包含蛋白或抗体、去稳定浓度的防腐剂和稳定浓度的渗透剂(osmolyte)的稳定的药物制剂。WO 00/15224 (Eli Lilly和Company)描述了包含蛋白、疏水防腐剂和烟酰胺的稳定且可溶的制剂。WO 2008/121615 (MedImmune, Inc)描述了抗体的高度浓缩的液体制剂。WO 2009/070642 (MedImmune, Inc)描述了双特异性抗体的稳定的冻干制剂。US 2004/0197324 (Genentech, Inc)描述了具有减少的黏度的高度浓缩的抗体和蛋白制剂,其为稳定的、相对等渗的且低浊度的。US 2008/0112953 (Amgen, Inc)描述了包含EGFR抗体和谷氨酸缓冲液的稳定制剂。US 6,875,432 (Genentech, Inc)描述了具有减少的黏度的浓缩蛋白制剂。US 6,685,940 (Genentech, Inc)描述了适合皮下给予的稳定的冻干蛋白制剂。US 2008/0071063 (MedImmune, Inc)描述了包含变体Fc区的稳定制剂,其通过减少迅速聚集倾向改善稳定性。

### [0009] 发明简述

[0010] 依据本发明的第一个方面,提供包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的

液体组合物。

[0011] 依据本发明的第二个方面,提供用于治疗的本领域限定的稳定、多剂量的液体组合物。

[0012] 发明详述

[0013] 依据本发明的第一个方面,提供包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0014] 已报道包含防腐剂,例如苯酚的单克隆抗体制剂导致可溶性和不溶性蛋白聚集物。尽管苯酚在许多基于肽和蛋白的药物中使用,但关于该防腐剂与蛋白制剂之间的相互作用仅有一些报道。已进一步报道苯甲醇导致重组人干扰素- $\gamma$  (rhIFN- $\gamma$ )、重组人粒细胞集落刺激因子(rhGCSF)、重组人白细胞介素-1受体拮抗物(rhIL-1ra)和单克隆抗体制剂的聚集。大多数蛋白聚集与蛋白构象变性或不稳定有关是常识。已证实苯甲醇与部分未折叠的蛋白结合并加快其聚集。在对单克隆抗体制剂的研究中,1%浓度的苯甲醇导致浑浊和形成可溶性聚集物。在相同的单克隆抗体制剂中大于2%的苯甲醇浓度导致蛋白沉淀。

[0015] 本文呈现的数据出人意料地显示包含抗体与多种不同防腐剂组合的制剂,导致制剂在40°C下储藏4周期间和5°C和40°C下储藏3个月内具有低含量的聚集物。

[0016] 术语“稳定组合物”是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。

[0017] 本文所用术语蛋白组合物的“物理稳定性”是指蛋白因暴露于热-机械应力和/或与去稳定的界面和表面(例如疏水表面和界面)相互作用所致,形成蛋白的无生物活性的和/或不溶性聚集物的倾向。含水的蛋白组合物的物理稳定性在使装在合适容器(如药筒或小瓶)内的组合物暴露后通过目视检查和/或浊度测定来评估。由于瑞利散射(Raleigh scattering),表现出乳白色是单克隆抗体的高度浓缩制剂的固有性质。因此,当组合物在日光下显示出可见混浊时,其不可归类为与蛋白聚集有关的物理不稳定。然而,当在日光下有可见的沉淀物或相分离时,将制剂归类为物理不稳定。

[0018] 本文所用术语蛋白组合物的“化学稳定性”是指蛋白结构的化学共价变化,其导致形成与天然的蛋白结构相比具有潜在较低的生物效能和/或潜在增强的免疫原性的化学降解产物。各种化学降解产物可视天然蛋白的类型和性质以及该蛋白所暴露的环境而形成。化学降解的消除几乎不可能完全避免,在蛋白组合物的储藏和使用期间常常见到化学降解产物的量增加,这为本领域技术人员熟知。大部分蛋白易于脱酰胺,即其中谷氨酰胺酰基残基或天冬酰胺酰基残基中的侧链酰胺基被水解形成游离羧酸的过程。其它的降解途径涉及高分子量转化产物的形成,其中两个以上蛋白分子彼此通过转酰胺基作用和/或二硫化物相互作用共价结合,导致共价结合的二聚体、寡聚体和多聚体降解产物形成(Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992)。

[0019] 可提及氧化作用(例如甲硫氨酸残基的氧化作用)作为化学降解的另一变体。蛋白组合物的化学稳定性可通过以下来评估:测量经暴露于不同环境条件(降解产物的形成往往可通过例如增加温度而加速)后不同时间点的化学降解产物的量。各单独降解产物的量通常通过使用各种色谱技术(例如SEC-HPLC和/或RP-HPLC)根据分子大小和/或电荷分离降解产物来确定。

[0020] 具体而言SEC-HPLC用于蛋白聚集物的定量。例如样品可利用TSK G3000 SWXL柱、等度洗脱和随后214 nm处的UV检测来分析。该方法用于确定单体IgG含量和由通过凝胶树脂依照大小分离的二聚体物类或更大的物类组成的%高分子量蛋白(HMWP)。相对于通过所述方法检测的总蛋白含量,来确定单体含量和% HMWP。

[0021] 因此,如上所略述,稳定组合物是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。制剂的令人满意的稳定性可通过%高分子量蛋白的增加( $\Delta\%$  HMWP)测定。制剂的令人满意的稳定性可为其中测试期间制剂中作为聚集物存在的蛋白的增加( $\Delta\%$  HMWP)少于10%并且优选少于5%。一般而言,组合物在使用和储藏期间(遵循推荐的使用和储藏条件)必须稳定直至达到到期日。

[0022] 本文所用术语“蛋白”、“多肽”和“肽”意指由通过肽键连接的至少五个组成性氨基酸组成的化合物。所述组成性氨基酸可来自由遗传密码编码的氨基酸组,其可为并非由遗传密码编码的天然氨基酸以及合成氨基酸。并非由遗传密码编码的天然氨基酸例如羟脯氨酸、 $\gamma$ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、磷酸丝氨酸、D-丙氨酸和D-谷氨酰胺。合成氨基酸包括通过化学合成生产的氨基酸,即由遗传密码编码的氨基酸的D-异构体,例如D-丙氨酸和D-亮氨酸、Aib ( $\alpha$ -氨基异丁酸)、Abu ( $\alpha$ -氨基丁酸)、Tle (叔丁基甘氨酸)、 $\beta$ -丙氨酸、3-氨甲基苯甲酸和邻氨基苯甲酸。

[0023] 术语“防腐剂”是指防止组合物中微生物生长的药学上可接受的赋形剂。更特别地,本发明提供包含防腐剂的多剂量液体组合物,防腐剂防护组合物免受微生物污染。

[0024] 在一个实施方案中,组合物内存在的防腐剂的量为0.001-2% (w/v)。在一个实施方案中,组合物内存在的防腐剂的量为0.002-1% (w/v)。

[0025] 在一个实施方案中,一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵、硫柳汞或其任何组合。在一个实施方案中,一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇。

[0026] 在一个实施方案中,组合物包含单一的防腐剂。在一个实施方案中,组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的单一防腐剂。

[0027] 当组合物包含苯酚作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯酚的量通常为0.1-1% (w/v),例如0.1-0.5% (w/v),例如0.15或0.5% (w/v),特别地,0.25-0.5% (w/v)。

[0028] 当组合物包含间甲酚作为单一防腐剂时,组合物内存在的间甲酚的量通常为0.1-1% (w/v),例如0.1-0.5% (w/v),例如0.15或0.35% (w/v),特别地,约0.3% (w/v)。

[0029] 当组合物包含苯甲醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯甲醇的量通常为0.1-2% (w/v),例如0.1-1.5% (w/v),例如0.5-1.1% (w/v),特别地,约1% (w/v)。

[0030] 当组合物包含氯丁醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的氯丁醇的量通常为0.1-1% (w/v),例如0.25-0.75% (w/v),例如0.3或0.6% (w/v),特别地,约0.3-0.5% (w/v)。

[0031] 当组合物包含羟苯甲酯作为单一防腐剂时,组合物内存在的羟苯甲酯的量通常为0.1-0.5% (w/v),例如约0.2% (w/v)。

[0032] 当组合物包含羟苯丙酯作为单一防腐剂时,组合物内存在的羟苯丙酯的量通常为0.1-0.5% (w/v),例如约0.2% (w/v)。

[0033] 当组合物包含苯氧乙醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯氧乙醇的量通常为

0.1-2% (w/v), 例如约1% (w/v)。

[0034] 当组合物包含硫柳汞作为单一防腐剂时, 组合物内存在的硫柳汞的量通常为0.002-0.01% (w/v)。

[0035] 在又进一步的实施方案中, 组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的单一防腐剂。

[0036] 在一个实施方案中, 组合物包含两种以上防腐剂。在一个实施方案中, 组合物包含两种防腐剂。本文呈现的数据出人意料地证实与单独的防腐剂存在时观察到的聚集相比, 包含两种防腐剂的组合物中观察到较低量的聚集物。在又进一步的实施方案中, 组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的两种防腐剂。在又进一步的实施方案中, 组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的两种防腐剂。此类包含两种防腐剂的组合物的实例包括: 苯酚和间甲酚; 苯甲醇和氯丁醇。

[0037] 应理解的是当组合物中存在两种以上防腐剂时, 各单独防腐剂的浓度通常低于使用单个防腐剂时的浓度。

[0038] 例如, 当组合物包含苯酚和间甲酚作为包含两种防腐剂的组合物, 组合物内存在的苯酚的量通常为0.1-0.75% (w/v), 例如0.1-0.5% (w/v), 例如0.15或0.5% (w/v), 组合物内存在的间甲酚的量通常为0.1-0.5% (w/v), 例如0.15-0.4% (w/v), 例如0.18或0.35% (w/v)。

[0039] 此外, 当组合物包含苯甲醇和氯丁醇作为包含两种防腐剂的组合物, 组合物内存在的苯甲醇的量通常为0.25-1% (w/v), 例如0.4-0.9% (w/v), 例如0.5或0.8% (w/v), 组合物内存在的氯丁醇的量通常为0.1-0.5% (w/v), 例如0.1-0.4% (w/v), 例如0.11或0.3% (w/v)。

[0040] 在一个实施方案中, 组合物另外包含盐。在一些实施方案中, 盐在相关pH可具有缓冲能力。在一个实施方案中, 盐为无机盐、或有机盐或这些的一种或多种的组合。在一个实施方案中, 所述盐选自氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌、醋酸钠、氨基酸或其组合。

[0041] 在一个实施方案中, 盐为氯化钠或氯化镁, 任选与其它盐组合。在一个实施方案中, 盐为盐酸精氨酸。在一个实施方案中, 盐为无机盐和盐酸精氨酸的组合。

[0042] 在一个实施方案中, 盐为氨基酸。在一个实施方案中, 使用氨基酸的L-立体异构体。在一个实施方案中, 盐选自精氨酸、甘氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、或谷氨酸或其组合。在一个实施方案中, 所述氨基酸为精氨酸或甘氨酸。在一个实施方案中, 所述氨基酸为精氨酸, 例如L-精氨酸。所述氨基酸可以其盐的形式或以其游离形式(任何合适的)加入组合物中。

[0043] 在一个实施方案中, 组合物另外包含缓冲剂。在一个实施方案中, 缓冲剂为合适的药学上可接受的缓冲剂, 其包括药学上可接受的碱和药学上可接受的酸两者。在一个实施方案中, 缓冲剂具有4-8的pKa, 例如5-7。在一些实施方案中, 缓冲剂可为盐。

[0044] 药学上可接受的碱和药学上可接受的酸的实例可包括无机的无毒酸/碱和有机的无毒酸/碱, 例如其为本领域熟知。实例为醋酸钠(disodium acetate)、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠和三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。这些特定的缓冲剂中的每一种构成本发

明的备选的实施方案。在一个实施方案中,所述药学上可接受的缓冲剂包含组氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。在一个实施方案中,药学上可接受的缓冲剂包括组氨酸。

[0045] 在一个实施方案中,缓冲剂具有距组合物的靶pH  $\pm 1$ 个pH单位的pKa值。

[0046] 在一个实施方案中,将组合物缓冲至5-7的pH,例如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、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9或7.0的pH或其间的任何范围限定的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至6.0-7.0的pH,例如6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9或7.0的pH或其间的任何范围限定的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至6.0-6.5的pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至6.0或6.5的pH,例如6.5的pH。

[0047] 在一个实施方案中,组合物另外包含表面活性剂。在本发明的一个实施方案中,所述表面活性剂选自:去垢剂、乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化(polyglycolized)甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(例如泊洛沙姆(poloxamer)例如Pluronic®F68、泊洛沙姆188和407、Triton X-100)、聚氧乙烯化山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯和聚乙烯衍生物例如烷基化和烷氧基化衍生物(聚山梨酯,例如Tween-20、Tween-40、Tween-80和Brij-35)、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、二酸甘油酯或其聚氧乙烯衍生物、醇类、甘油、凝集素类和磷脂类(例如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、双磷脂酰甘油和鞘磷脂)、磷脂衍生物(例如二棕榈酰磷脂酸)和溶血磷脂衍生物(例如棕榈酰溶血磷脂酰-L-丝氨酸和乙醇胺、胆碱、丝氨酸或苏氨酸的1-酰基-sn-甘油-3-磷酸酯)及溶血磷脂酰胆碱和磷脂酰胆碱的烷基、烷氧基(烷基酯)、烷氧基(烷基醚)衍生物,例如溶血磷脂胆碱的月桂酰和肉豆蔻酰衍生物、二棕榈酰磷脂酰胆碱以及极性头基团(即胆碱类、乙醇胺类、磷脂酸、丝氨酸类、苏氨酸类、甘油、肌醇)的修饰物,和带正电的DODAC、DOTMA、DCP、BISHOP、溶血磷脂酰丝氨酸和溶血磷脂酰苏氨酸以及甘油磷酸脂类(例如脑磷脂)、甘油糖脂类(例如吡喃型半乳糖苷(galactopyransoide))、鞘糖脂类(例如神经酰胺、神经节苷脂)、十二烷基磷酸胆碱、鸡蛋溶血卵磷脂、梭链孢酸衍生物(例如牛磺二氢梭链孢酸钠等)、长链脂肪酸及其C6-C12盐(例如油酸和辛酸)、酰基肉毒碱类及衍生物、赖氨酸、精氨酸或组氨酸的N<sup>α</sup>-酰化衍生物、或者赖氨酸或精氨酸的侧链酰化衍生物、包括赖氨酸、精氨酸或组氨酸与中性或酸性氨基酸的任何组合的二肽的N<sup>α</sup>-酰化衍生物、包括一个中性氨基酸与两个带电氨基酸的任何组合的三肽的N<sup>α</sup>-酰化衍生物、DSS(多库酯钠,CAS登记号[577-11-7])、多库酯钙,CAS登记号[128-49-4])、多库酯钾,CAS登记号[7491-09-0])、SDS(十二烷基硫酸钠或月桂基硫酸钠)、辛酸钠、胆酸或其衍生物、胆汁酸及其盐、甘氨酸或牛磺酸缀合物、熊脱氧胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、N-十六烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐、阴离子(烷基-芳基-磺酸盐类)一价表面活性剂、两性离子表面活性剂(例如N-烷基-N,N-二甲基铵基-1-丙磺酸盐、3-氯酰氨基-1-丙基二甲基铵基-1-丙磺酸盐、阳离子表面活性剂(季铵碱)(例如溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓)、非离子型表面活性剂(例如十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷)、poloxamine(例如Tetronic's),其为衍生自依次将环氧丙烷和环氧乙烷加成至乙二胺的四官能嵌段共聚物,或者所述表面活性剂可选自咪唑啉衍生物或其混合物。这些特定表面活性剂的每一种构成本发明的备选的实施方案。在一个实施方案中,表面活性剂为Tween 80(即聚山梨

酯80)。

[0048] 表面活性剂在药物组合物中的应用为技术人员所熟知。为了方便,作出对 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版,2000的引用。

[0049] 在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为0.01%以下。在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为0.0075%以下,即0.001%-0.005%,例如0.001%。在一个实施方案中,无表面活性剂存在。

[0050] 在一个实施方案中,组合物另外包含张度改性剂。合适的张度改性剂的实例包括:盐(例如氯化钠)、多元醇(例如丙二醇、甘油、木糖醇、甘露醇或D-山梨醇)、单糖(葡萄糖或麦芽糖)、二糖(例如蔗糖)、氨基酸(L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)、聚乙二醇(例如PEG 400)或其混合物。在一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖、甘露醇或丙二醇。在一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖。在一些实施方案中,组合物(如上所述)中的缓冲剂和/或盐也作为张度改性剂起作用或者所述张度改性剂作为缓冲剂和/或盐起作用(因此在此类情况下同样地计算张度改性剂的浓度)。

[0051] 在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为50-250 mM,例如100-200 mM,例如100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200中任一个或它们之间的任何范围。在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为150 mM。

[0052] 在一个实施方案中,组合物是等渗的。

[0053] 依照本发明的进一步的方面,提供包含蛋白和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0054] 在一个实施方案中,蛋白为免疫球蛋白。在一个实施方案中,蛋白为抗体。在一个实施方案中,蛋白为单克隆抗体(mAb)。在一个实施方案中,蛋白为IgG4抗体。

[0055] 术语“抗体”涵盖了单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、双特异性抗体、双链抗体、单链分子以及抗体片段(例如Fab、F(ab')<sub>2</sub>和Fv)。

[0056] 本文所用术语“单克隆抗体”是指从基本均一的抗体的群体中获得的抗体,即除非可微量存在的可能天然存在的突变之外,构成该群体的个体抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异的,针对单一抗原位点。除其特异性外,单克隆抗体的优势在于它们通过杂交瘤培养合成,不被其它免疫球蛋白污染。修饰词“单克隆”表示获自抗体的基本均一的群体的抗体的特征,并且不应理解为需要通过任何特别的方法生产抗体。

[0057] 可配制至本发明的稳定组合物中的合适抗体的实例包括:3F8、阿巴伏单抗(Abagovomab)、阿昔单抗(Abciximab)、ACZ885(卡那单抗(canakinumab))、阿达木单抗(Adalimumab)、阿德木单抗(Adecatumumab)、阿非莫单抗(Afelimomab)、阿托珠单抗(Afutuzumab)、培化阿珠单抗(Alacizumab pegol)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、喷替酸阿妥莫单抗(Altumomab pentetate)、麻安莫单抗(Anatumomab mafenatox)、安芦珠单抗(Anrukinzumab)(IMA-638)、阿泊珠单抗(Apolizumab)、阿西莫单抗(Arcitumomab)、阿塞珠单抗(Aselizumab)、Atlizumab(托珠单抗(tocilizumab))、阿托木单抗(Atorolimumab)、巴匹珠单抗(Bapineuzumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、巴土昔单抗(Bavituximab)、贝妥莫单抗(Bectumomab)、贝利木单抗(Belimumab)、柏替莫单抗(Bertilimumab)、贝索单抗(Besilesomab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、比西单抗



(Biciromab)、比伐单抗-DM1 (Bivatuzumab mertansine)、兰妥莫单抗 (Blinatumomab)、Brentuximab vedotin、Briakinumab、卡那单抗 (Canakinumab)、美坎珠单抗 (Cantuzumab mertansine)、卡罗单抗喷地肽 (Capromab pendetide)、卡妥索单抗 (Catumaxomab)、西利珠单抗 (Cedelizumab)、培舍珠单抗 (Certolizumab pegol)、西妥昔单抗 (Cetuximab)、泊西他珠单抗 (Citatumumab bogatox)、西妥木单抗 (Cixutumumab)、克立昔单抗 (Clenoliximab)、Clivatuzumab tetraxetan、CNT0 148 (戈利木单抗 (golimumab))、CNT0 1275 (优特克单抗 (ustekinumab))、可那木单抗 (Conatumumab)、达西珠单抗 (Dacetuzumab)、达克珠单抗 (Daclizumab)、地舒单抗 (Denosumab)、地莫单抗 (Detumomab)、阿托度单抗 (Dorlimomab aritox)、Dorlixizumab、依美昔单抗 (Ecromeximab)、依库珠单抗 (Eculizumab)、埃巴单抗 (Edobacomab)、依决洛单抗 (Edrecolomab)、依法珠单抗 (Efalizumab)、依夫单抗 (Efungumab)、艾西莫单抗 (Elsilimomab)、培戈赖莫单抗 (Enlimomab pegol)、西依匹莫单抗 (Epitumomab cituxetan)、依帕珠单抗 (Epratuzumab)、厄利珠单抗 (Erlizumab)、厄马索单抗 (Ertumaxomab)、埃达珠单抗 (Etaracizumab)、艾韦单抗 (Exbivirumab)、法索单抗 (Fanolesomab)、法拉莫单抗 (Faralimomab)、非维珠单抗 (Felvizumab)、非扎奴单抗 (Fezakinumab)、芬妥木单抗 (Figitumumab)、芳妥珠单抗 (Fontolizumab)、福拉韦单抗 (Foravirumab)、夫苏木单抗 (Fresolimumab)、加利昔单抗 (Galiximab)、Gantenerumab、加维莫单抗 (Gavilimomab)、吉妥珠单抗奥佐米星 (Gemtuzumab ozogamicin)、戈利木单抗 (Golimumab)、戈利昔单抗 (Gomiliximab)、Ibalizumab、替伊莫单抗 (Ibritumomab tiuxetan)、伊戈伏单抗 (Igovomab)、英西单抗 (Imciromab)、英利昔单抗 (Infliximab)、英妥木单抗 (Intetumumab)、伊诺莫单抗 (Inolimomab)、伊珠单抗奥佐米星 (Inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗 (Ipilimumab)、伊妥木单抗 (Iratumumab)、凯利昔单抗 (Keliximab)、拉贝珠单抗 (Labetuzumab)、来金珠单抗 (Lebrikizumab)、来马索单抗 (Lemalesomab)、乐地单抗 (Lerdelimumab)、来沙木单抗 (Lexatumumab)、利韦单抗 (Libivirumab)、林妥珠单抗 (Lintuzumab)、鲁卡木单抗 (Lucatumumab)、鲁昔单抗 (Lumiliximab)、马帕木单抗 (Mapatumumab)、马司莫单抗 (Maslimomab)、马妥珠单抗 (Matuzumab)、美泊利单抗 (Mepolizumab)、美替木单抗 (Metelimomab)、米拉珠单抗 (Milatumumab)、明瑞莫单抗 (Minretumomab)、米妥莫单抗 (Mitumomab)、莫罗木单抗 (Morolimumab)、莫他珠单抗 (Motavizumab)、莫罗单抗-CD3 (Muromonab-CD3)、MY0-029 (司他莫单抗 (stamulumab))、他那可单抗 (Nacolomab tafenatox)、他那莫单抗 (Naptumomab estafenatox)、那他珠单抗 (Natalizumab)、奈巴库单抗 (Nebacumab)、奈昔木单抗 (Necitumumab)、奈瑞莫单抗 (Nerelimomab)、尼妥珠单抗 (Nimotuzumab)、疏诺莫单抗 (Nofetumomab merpentan)、奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab)、奥度莫单抗 (Odulimomab)、奥法木单抗 (Ofatumumab)、奥马珠单抗 (Omalizumab)、莫奥珠单抗 (Oportuzumab monatox)、奥戈伏单抗 (Oregovomab)、奥昔珠单抗 (Otelixizumab)、帕昔单抗 (Pagibaximab)、帕利珠单抗 (Palivizumab)、帕木单抗 (Panitumumab)、帕诺库单抗 (Panobacumab)、帕考珠单抗 (Pascolizumab)、帕尼单抗 (Pemtumomab)、培妥珠单抗 (Pertuzumab)、培克珠单抗 (Pexelizumab)、平妥莫单抗 (Pintumomab)、普立昔单抗 (Priliximab)、普立木单抗 (Pritumumab)、PRO 140、雷韦单抗 (Rafivirumab)、雷莫芦单抗 (Ramucirumab)、雷珠单抗 (Ranibizumab)、雷昔库单抗 (Raxibacumab)、瑞加韦单抗 (Regavirumab)、瑞利珠单抗

(Reslizumab)、利妥木单抗(Rilotumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、罗妥木单抗(Robatumumab)、罗利珠单抗(Rontalizumab)、罗维珠单抗(Rovelizumab)、鲁利珠单抗(Ruplizumab)、沙妥莫单抗(Satumomab)、司韦单抗(Sevirumab)、西罗珠单抗(Sibrotuzumab)、西法木单抗(Sifalimumab)、Siltuximab、西利珠单抗(Siplizumab)、苏兰珠单抗(Solanezumab)、单抗(Sonepcizumab)、松妥珠单抗(Sontuzumab)、司他芦单抗(Stamulumab)、硫索单抗(Sulesomab)、他珠单抗(Tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(Tadocizumab)、他利珠单抗(Talizumab)、他尼珠单抗(Tanezumab)、帕他莫单抗(Taplutumomab paptox)、替非珠单抗(Tefibazumab)、阿替莫单抗(Telimomab aritox)、替妥莫单抗(Tenatumomab)、替奈昔单抗(Teneliximab)、替利珠单抗(Teplizumab)、TGN1412、替西木单抗(Ticilimumab)、(曲美木单抗(tremelimumab))、替加珠单抗(Tigatuzumab)、TNX-355 (伊巴珠单抗(ibalizumab))、TNX-650、TNX-901 (他利珠单抗(talizumab))、托珠单抗(Tocilizumab)(atlizumab)、托利珠单抗(Toralizumab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、曲美木单抗(Tremelimumab)、西莫白介素单抗(Tucotuzumab celmoleukin)、妥韦单抗(Tuvirumab)、乌珠单抗(Urtioxazumab)、优特克单抗(Ustekinumab)、伐利昔单抗(Vapaliximab)、维多珠单抗(Vedolizumab)、维妥珠单抗(Veltuzumab)、维帕莫单抗(Vepalimomab)、维西珠单抗(Visilizumab)、伏洛昔单抗(Volociximab)、伏妥昔单抗(Votumumab)、扎芦木单抗(Zalutumumab)、扎木单抗(Zanolimumab)、齐拉木单抗(Ziralimumab)、阿佐莫单抗(Zolimomab aritox)等。

[0058] 在一个实施方案中,抗体选自抗IL-20、抗TFPI、抗IL-21、抗C5Ar、抗NKGDA或抗NKG2a抗体。

[0059] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗IL20抗体。在一个实施方案中,抗体为W0 2010/000721中所述的抗IL20抗体。在一个实施方案中,抗IL20单克隆抗体为W0 2010/000721中所述的15D2或5B7。

[0060] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗TFPI单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为PCT/EP2009/067598中所述的抗TFPI抗体。在一个实施方案中,抗TFPI单克隆抗体为PCT/EP2009/067598中所述的HzTFPI4F36。

[0061] 应理解的是,本发明当蛋白以高浓度存在于组合物内时具有特别的应用。因此,在一个实施方案中,存在50 mg/ml或更高浓度的蛋白,例如55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300 mg/ml或更高。在一个实施方案中,组合物内存在的蛋白的量为50 mg/ml-300 mg/ml,例如50 mg/ml-250 mg/ml、例如50 mg/ml-200 mg/ml、例如50 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在75 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白,例如75 mg/ml-250 mg/ml、例如75 mg/ml-200 mg/ml、例如75 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在100 mg/ml-300 mg/ml浓度的蛋白,例如100 mg/ml-250 mg/ml、例如100 mg/ml-200 mg/ml、例如100 mg/ml-150 mg/ml。

[0062] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:

[0063] (a)  $\geq 50$  mg/ml抗体;

[0064] (b) 30 mM或更低的无机盐,例如氯化钠或氯化镁;

[0065] (c) 0-25 mM氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸;

[0066] (d) 50 mM或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂;

- [0067] (e) 0.001-0.005 %的非离子型表面活性剂;
- [0068] (f) 0.001-2% (w/v)的一种或多种防腐剂;
- [0069] 将其缓冲至5-7的pH。
- [0070] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:
- [0071] (a) 100 mg/ml抗体;
- [0072] (b) 25 mM氯化钠;
- [0073] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0074] (d) 25 mM精氨酸;
- [0075] (e) 0.001%聚山梨酯80;
- [0076] (f) 0.001-2% (w/v)的一种或多种防腐剂;
- [0077] 将其缓冲至6-7的pH。
- [0078] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:
- [0079] (a) 100 mg/ml抗体;
- [0080] (b) 25 mM氯化钠;
- [0081] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0082] (d) 25 mM精氨酸;
- [0083] (e) 0.001%聚山梨酯80;
- [0084] (f) 1.5 mg/ml苯酚和1.8 mg/ml间甲酚;
- [0085] 将其缓冲至6.5的pH。
- [0086] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:
- [0087] (a) 100 mg/ml抗体;
- [0088] (b) 25 mM氯化钠;
- [0089] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0090] (d) 25 mM精氨酸;
- [0091] (e) 2-6 mg/ml间甲酚;
- [0092] (f) 85-130 mM蔗糖;
- [0093] 将其缓冲至6.5的pH。
- [0094] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:
- [0095] (a) 100 mg/ml抗体;
- [0096] (b) 25 mM氯化钠;
- [0097] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0098] (d) 25 mM精氨酸;
- [0099] (e) 4 mg/ml间甲酚;
- [0100] (f) 105 mM丙二醇;
- [0101] 将其缓冲至6.5的pH。
- [0102] 本发明的组合物在40℃下4周内和在5℃和40℃下3个月内对于高分子量蛋白(HMWP)的形成具有出人意料地被证实的稳定性。
- [0103] 制备包含抗体和赋形剂(包括一种或多种防腐剂)的药物制剂。
- [0104] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过6周的使用和超过3年的储存为

稳定的。

[0105] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过4周的使用和超过3年的储存为稳定的。

[0106] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过4周的使用和超过2年的储存为稳定的。

[0107] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过2周的使用和超过2年的储存为稳定的。

[0108] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过1周的使用和超过6个月的储存为稳定的。

[0109] 依照本发明的第二个方面,提供用于治疗的本文限定的稳定、多剂量的液体组合物。

[0110] 本文所用术语“疗法”和“治疗”意指以对抗诸如疾病或病症等的病况为目的处理和护理患者。所述术语旨在包括对于患者正在遭受的既定病况的全方位的治疗,例如给予活性化合物,以缓解症状或并发症、以推迟疾病、病症或病况的进展、以缓解或减轻症状和并发症、和/或以治愈或消除疾病、病症或病况以及以预防病况,其中预防应理解为出于对抗疾病、病况或病症的目的处理和护理患者并且包括给予活性化合物以预防症状或并发症的发病。

[0111] 待治疗的患者优选为哺乳动物、特别为人,但其还可包括动物,例如狗、猫、牛、绵羊和猪。

[0112] 例如,本发明的抗IL-20抗体的稳定组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如WO 2010/000721中所述的其它炎性疾病。

[0113] 因此依照进一步的方面,本发明提供治疗此类炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗IL-20抗体的稳定组合物。

[0114] 本发明还提供用于治疗此类炎性疾病的本发明的抗IL-20抗体的稳定组合物。

[0115] 本发明还提供本发明的抗IL-20抗体的稳定组合物在制备用于治疗此类炎性疾病的药物中的用途。

[0116] 本发明还提供用于治疗此类炎性疾病的包含本发明的抗IL-20抗体的稳定组合物的稳定药物组合物。

[0117] 此外,本发明的抗TFPI抗体的稳定组合物可用于治疗凝血病(出血病症),例如含或不含抑制物的A型血友病,和含或不含抑制物的B型血友病或如PCT/2009EP/067598中所述的其它凝血病。

[0118] 因此依照进一步的方面,本发明提供治疗凝血病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗TFPI抗体的稳定组合物。

[0119] 本发明还提供用于治疗凝血病的本发明的抗TFPI抗体的稳定组合物。

[0120] 本发明还提供本发明的抗TFPI抗体的稳定组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。

[0121] 本发明还提供用于治疗凝血病的包含本发明抗TFPI抗体的稳定组合物的药物组合物。

[0122] 应理解的是,治疗方案和预防(预防性的)方案表示本发明的单独方面。

[0123] 本发明的药物制剂通常适合胃肠外给予。胃肠外给予可借由注射器,任选笔型注射器通过皮下注射、肌内注射、腹膜内注射或静脉内注射来进行。或者,胃肠外给予可借由输注泵进行。

[0124] 参考以下的非限制性实施例进一步描述本发明。

## 实施例

[0125] 实施例1:抗IL-20在40°C下的4周稳定性分析

[0126] 制备了12种制剂(见下表1)。制剂制备自包含约150 mg/ml抗IL-20抗体和10 mM组氨酸缓冲剂,pH 6.5的储液。该储液通过常规的UF/DF/UF制备。制备并以正确的比例混合赋形剂的储液。将最终的制剂装在3 ml Penfill® 药筒,1型玻璃中。将制剂在40°C下储藏4周,然后进行化学、药学和生物物理学分析。通过SEC-HPLC测量蛋白聚集物(%HMWP)形成的增加(如上所述)。

[0127] 表1:制剂的组成

[0128]	抗IL-20	100 mg/ml
	组氨酸	33 mM
	精氨酸	25 mM
	NaCl	25 mM
	聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
	防腐剂	浓度不同
	pH	6.5

[0129] 稳定性分析的结果在表2中示出,证实在40°C储藏4周后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0130] 表2:4周研究期间形成的抗IL-20的% HMWP

[0131] 增加( $\Delta$ % HMWP)的SEC-HPLC分析

[0132]

制剂	40℃下的储藏时间(周)		
	1	2	4
苯酚 5 mg/ml	1.0	1.8	2.5
苯酚 1.5 mg/ml	0.4	0.8	1.4
间甲酚 3.5 mg/ml	1.0	1.8	3.1
间甲酚 1.5 mg/ml	0.4	0.9	1.9
苯甲醇 11 mg/ml	1.1	2.0	3.6
苯甲醇 5 mg/ml	0.5	1.0	2.0
氯丁醇 6 mg/ml	0.0	0.0	0.6
氯丁醇 3 mg/ml	0.5	0.8	1.9
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.4	0.8	1.7
苯酚/间甲酚 5/3.5 mg/ml	0.3	0.7	1.2
苯甲醇/氯丁醇 8/1.1 mg/ml	0.9	1.6	2.8
苯甲醇/氯丁醇 5/3 mg/ml	0.8	1.4	2.6
参照(无防腐剂)	0.2	0.6	1.1

[0133] 特别地,应指出的是与单独的各个防腐剂得到的结果相比,包含2种防腐剂(苯酚和间甲酚)的组合物通常导致较低的聚集物形成。最出人意料的是,可以看到仅包含5 mg/ml苯酚的组合物导致2.5 % HMWP的增加,仅包含3.5 mg/ml间甲酚的组合物导致3.1 % HMWP的增加,然而,包含相同浓度的这两种防腐剂的组合的组合物导致聚集物形成的降低(1.2 % HMWP的增加)。对于无防腐剂的参照,观察到1.1%的增加。

[0134] 研究在40℃下储藏4周后的效能,结果在表3中示出。这些结果证实所有制剂均获得全部效能。

[0135] 表3:4周研究后抗IL-20的效能分析

[0136]

样品	%效能
苯酚 5 mg/ml	106
苯酚 1.5 mg/ml	110
间甲酚 3.5 mg/ml	121
间甲酚 1.5 mg/ml	113
苯甲醇 11 mg/ml	126
苯甲醇 5 mg/ml	113
氯丁醇 6 mg/ml	108
氯丁醇 3 mg/ml	112
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	115
苯酚/间甲酚 5/3.5 mg/ml	115
苯甲醇/氯丁醇 8/1.1 mg/ml	103
苯甲醇/氯丁醇 5/3 mg/ml	96
参照(无防腐剂)	108

[0137] 实施例2:抗IL-20在5℃和40℃下的3个月稳定性分析

[0138] 本研究以与实施例1中所描述的方法相似的方法进行,不同之处在于本研究在5℃

和40℃下进行3个月,且如表4所描述制剂包含蔗糖。

[0139] 表4:测试试剂的组成

抗 IL-20	100 mg/ml
组氨酸	33 mM
精氨酸	25 mM
NaCl	25 mM
聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
蔗糖	根据张度
防腐剂	浓度不同
pH	6.5

[0141] 40℃下的稳定性分析的结果在表5中示出,证实40℃储藏1个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0142] 表5:40℃下3个月研究中形成的抗IL-20的% HMWP

[0143] 增加( $\Delta$ % HMWP)的SEC-HPLC分析

$\Delta$ % HMWP	储藏月数		
	0.5	1	3
参照	0.0	0.5	2.4
苯酚 5 mg/ml	1.2	2.6	7.6
间甲酚 3.5 mg/ml	0.2	0.9	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.9*	4.6*	8.9*

[0145] \* 未得到作为零时值给出的% HMWP的绝对值。

[0146] 特别地,应指出的是包含3.5 mg/ml间甲酚的组合物导致最小的HMWP增加。储藏3个月后,与无防腐剂的参照相比,该制剂的HMWP增加较低。

[0147] 5℃下的稳定性分析的结果在表6中示出,证实5℃储藏12个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0148] 表6:5℃下12个月研究中形成的抗IL-20的

[0149]  $\Delta$ % HMWP的SEC-HPLC分析

$\Delta$ % HMWP	储藏月数	
	3	12
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.0
间甲酚 3.5 mg/ml	3.6	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.3*	2.3*

[0151] \*未得到作为零时值给出的% HMWP的绝对值。

[0152] 特别地,应指出的是在5℃下12个月的时间内分别包含苯酚和间甲酚的组合物显示无%HMWP增加。

[0153] 研究40℃下储藏3个月后的效能,结果在表7中示出。这些结果证实所有制剂均获得显著效能。

[0154] 表7:40℃下3个月研究后抗IL-20的效能分析

[0155]

效能(%)	储藏月数	
	0	3
参照	113	92
苯酚 5 mg/ml	156	105
间甲酚 3.5 mg/ml	116	89
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	未分析	79

[0156] 制剂的稳健性(robustness)还相对于冰冻-解冻(-80℃-室温)循环以及热和机械应力(在37℃储藏2周期间每天旋转4小时)进行评价。数据在下表8中给出,其表明制剂针对物理应力是稳健的。

[0157] 表8:暴露于i) 冰冻-解冻应力(-80℃至环境温度,10个循环)和ii) 联合的旋转和热应力(37℃) 2周的mAb制剂与零时相比  $\Delta$  % HMWP的增加

[0158]

$\Delta$ % HMWP	冰冻-解冻循环	旋转和热应力
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.6
间甲酚 3.5 mg/ml	0.0	0.1
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.3*	2.6*-

[0159] \* 由于% HMWP的零时值不可得,对于该制剂使用暴露于物理应力后% HMWP的绝对值。

[0160] 对于所有制剂还在灯橱和设计灯(architect lamp)中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在零时使用两种分析方法发现所有样品清澈至轻微乳白色而无任何可见的颗粒。制剂暴露于上述应力条件后没有观察到差别。

[0161] 实施例3:对于抗IL-20改进的防腐剂功效测试结果

[0162] 为分析不同防腐剂的功效,实施防腐剂功效筛查测试。使用改进的USP /Ph Eur防腐剂功效测试测量防腐剂的功效。在改进的测试中,针对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)对制剂进行测试。接种后,样品在室温下储藏6和24小时,使用菌落计数器测量总细菌数目。Log减少值计算为: $\log(\text{初始数目}/\text{最终数目})$ 。

[0163] 在未改进的USP/Ph Eur防腐剂功效测试中,对几种细菌和真菌进行测试。USP和Ph Eur监管要求在下文表9中列出。应指出的是,Ph Eur要求比USP的要求更为严格,Ph Eur要求提供必须达到的最低水平(B标准)和推荐的建议水平(A标准)。本研究对防腐剂功效测试进行改进以减少样品需求和每一分析的费用。在改进的防腐剂测试中选择金黄色葡萄球菌是因为对于选择的制剂其为最具抗性的病原体。

[0164] 表9:防腐剂功效测试的USP和Ph Eur要求



[0165]

		Ph Eur要求(第6版)	
时间点	USP (24)要求	建议(A标准)	最低(B标准)
	对细菌log减少的要求		
6小时	未要求	2	未要求
24小时	未要求	3	1
7天	1	未要求	3
14天	3	未要求	未要求
28天	无增加	无恢复	无增加
	对真菌log减少的要求		
7天	无增加	2	未要求
14天	无增加	未要求	1
28天	无增加	无增加	无增加

[0166] 制备了11种制剂(见下表10)。在如上所述改进的防腐剂功效测试中对制剂进行测试,结果在表11中给出。

[0167] 表10 抗IL-20的测试试剂的组成

[0168]

制剂编号	抗 IL-20 mg/ml	苯酚 mg/ml	间 甲 酚 mg/ml	His mM	NaCl mM	Arg mM	蔗糖 mM	丙 二 醇 mM	Tween 80 mg/ml	pH
1	0	5		33	25	25	99		0.01	6.5
2	100	0		33	25	25	150		0.01	6.5
3	100	3		33	25	25	119		0.01	6.5
4	100	5		33	25	25	99		0.01	6.5
5	100	7		33	25	25	78		0.01	6.5
6	100	5		33	25	25		95	0.01	6.5
7	0		4	33	25	25	109			6.5
8	100		2	33	25	25	129			6.5
9	100		4	33	25	25	109			6.5
10	100		6	33	25	25	88			6.5
11	100		4	33	25	25		105		6.5

[0169] 表11:改进的防腐剂功效测试中抗IL-20制剂的

[0170] 金黄色葡萄球菌log减少

[0171]

抗IL-20 (mg/ml)	苯酚(mg/ml)	Log减少 6小时	Log减少 24小时
0	5	2.71	5.57
100	0	0	0
100	3	0	1.4
100	5	1.64	5.57
100	7	4.67	5.57
100*	5	1.28	5.57
抗IL-20 mg/ml	间甲酚mg/ml	Log减少 6小时	Log减少 24小时
0	4	5.57	5.57
100	0	0	0
100	2	0	0
100	4	5.57	5.57
100	6	5.57	5.57
100*	4	5.57	5.57

[0172] \* 丙二醇

[0173] 改进的防腐剂功效测试的结果显示含有3 mg/ml苯酚的制剂符合Ph Eur的标准B, 含有5-7 mg/ml苯酚和4-6 mg/ml间甲酚的制剂显示24小时后完全杀死金黄色葡萄球菌。通过实施该测试证实了这些制剂作为多剂量制剂是合适的。

[0174] 在防腐剂功效筛查研究中使用的上述制剂关于% HMWP形成的稳定性在下文表12中给出。如可看到的,防腐剂量的增加导致% HMWP量的增加,然而,上述制剂中的一些是稳定的,并具有令人满意的防腐效果。

[0175] 表12:40℃下3个月内% HMWP的形成

[0176]

Δ% HMWP	40℃下储藏的月数	
	1	3
Mg/ml 防腐剂		
0 mg/ml 苯酚	0.7	2.5
3 mg/ml 苯酚	1.6	5.8
5 mg/ml 苯酚	3.6	11.6
7 mg/ml 苯酚	9.1	23.4
5 mg/ml 苯酚*	3.7	12.1
2 mg/ml 间甲酚	1.2	5.1
4 mg/ml 间甲酚	4.1	12.5
6 mg/ml 间甲酚	13.9	13.7
4 mg/ml 间甲酚*	4.6	23.1

[0177] \* 含有丙二醇

[0178] 实施例4:抗TFPI在5℃和40℃下的三个月稳定性分析

[0179] 本研究以与实施例2中描述的方法类似的方法进行,不同之处在于本研究使用抗TFPI抗体而非抗IL-20抗体进行。测试制剂如表13中所述。

[0180] 表13:测试试剂的组成

[0181]

抗 TFPI	100 mg/ml
组氨酸	33 mM
精氨酸	25 mM
NaCl	25 mM
聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
蔗糖	根据张度
防腐剂	浓度不同
pH	6.0

[0182] 40℃下的稳定性分析的结果在表14中示出,证实40℃下储藏3个月后所有测试制剂均导致聚集物的含量明显较高。

[0183] 表14:40℃下3个月研究中形成的抗IL-20% HMWP增加

[0184] ( $\Delta\%$  HMWP)的SEC-HPLC分析

[0185]

$\Delta\%$ HMWP	40℃下储藏的月数		
	0.5	1	3
参照	0.0	0.9	3.2
苯酚 5 mg/ml	3.3	9.5	17.4
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.5	2.2	7.6

[0186] 特别地,可看到与参照制剂相比,5 mg/ml苯酚导致聚集物形成4倍的增加。相比之下,包含抗IL-20的制剂中相同浓度的防腐剂仅导致2.1倍的增加(见表5)。然而,包含苯酚和间甲酚的组合的结果与对于IL-20得到的结果相当(即,对于抗TFPI聚集物的形成为1.9倍的增加,而对于抗IL-20为1.8倍的增加,见表5)。

[0187] 5℃下的稳定性分析的结果在表15中示出,其证实5℃储藏3个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0188] 表15:5℃下12个月研究中形成的抗IL-20的

[0189]  $\Delta\%$  HMWP的SEC-HPL分析

[0190]

% $\Delta$ HMWP	储藏月数	
	3	12
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.0	0.0

[0191] 制剂的稳健性还相对于冰冻-解冻(-80℃-室温)循环以及热和机械应力(在37℃储藏2周期间每天旋转4小时)进行评价。数据在下表16中给出,其表明制剂针对物理应力是稳健的。

[0192] 表16:暴露于i) 冰冻-解冻应力(-80℃-环境温度,10个循环)和ii) 联合的旋转和热应力(37℃) 2周的mAb制剂与零时相比  $\Delta\%$  HMWP的增加

[0193]

$\Delta\%$ HMWP	冰冻-解冻循环	旋转和热应力
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	1.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.0	0.2

[0194] 对于所有制剂在灯橱和设计灯中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在零时使用两种分析方法发现所有样品清澈-轻微乳白色而无任何可见的颗粒。制剂暴露于上述应力条件后没有观察到差别。

[0195] 以下为本发明的实施方案的非限制性列表：

[0196] 实施方案1：包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0197] 实施方案2：实施方案1的组合物，其中组合物内存在的防腐剂的量为0.001-2% (w/v)。

[0198] 实施方案3：实施方案1或2的组合物，其中组合物内存在的防腐剂的量为0.002-1% (w/v)。

[0199] 实施方案4：实施方案1-3中任一个的组合物，其中一种或多种防腐剂选自：苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵、硫柳汞或其任何组合。

[0200] 实施方案5：实施方案1-4中任一个的组合物，其中一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇。

[0201] 实施方案6：实施方案1-5中任一个的组合物，其中所述组合物包含单一的防腐剂。

[0202] 实施方案7：实施方案1-6中任一个的组合物，其中所述组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的单一防腐剂。

[0203] 实施方案8：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为0.1-1% (w/v)。

[0204] 实施方案9：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为0.1-0.5% (w/v)。

[0205] 实施方案10：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为0.15或0.5% (w/v)。

[0206] 实施方案11：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为0.25-0.5% (w/v)。

[0207] 实施方案12：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为0.1-1% (w/v)。

[0208] 实施方案13：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为0.1-0.5% (w/v)。

[0209] 实施方案14：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为0.15或0.35% (w/v)。

[0210] 实施方案15：实施方案1-7中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其

中组合物内存在的所述间甲酚的量约为0.3% (w/v)。

[0211] 实施方案16:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为0.1-2% (w/v)。

[0212] 实施方案17:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为0.1-1.5% (w/v)。

[0213] 实施方案18:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为0.5或1.1% (w/v)。

[0214] 实施方案19:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为约1% (w/v)。

[0215] 实施方案20:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为0.1-1% (w/v)。

[0216] 实施方案21:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为0.25-0.75% (w/v)。

[0217] 实施方案22:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为0.3或0.6% (w/v)。

[0218] 实施方案23:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为0.3-0.5% (w/v)。

[0219] 实施方案24:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含羟苯甲酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯甲酯的量为0.1-0.5% (w/v)。

[0220] 实施方案25:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含羟苯甲酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯甲酯的量为约0.2% (w/v)。

[0221] 实施方案26:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含羟苯丙酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯丙酯的量为0.1-0.5% (w/v)。

[0222] 实施方案27:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含羟苯丙酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯丙酯的量为约0.2% (w/v)。

[0223] 实施方案28:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯氧乙醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯氧乙醇的量为0.1-2% (w/v)。

[0224] 实施方案29:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含苯氧乙醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯氧乙醇的量为约1% (w/v)。

[0225] 实施方案30:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含硫柳汞作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述硫柳汞的量为0.002-0.01% (w/v)。

[0226] 实施方案31:实施方案1-7中任一个的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的单一防腐剂。

[0227] 实施方案32:实施方案1-5中任一个的组合物,其包含两种以上防腐剂。

[0228] 实施方案33:实施方案32的组合物,其包含两种防腐剂。

[0229] 实施方案34:实施方案32或33的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的两种防腐剂。

[0230] 实施方案35:实施方案34的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的两种防腐剂。

- [0231] 实施方案36:实施方案32-35中任一个的组合物,其中所述两种防腐剂为苯酚和间甲酚。
- [0232] 实施方案37:实施方案36的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为0.1-0.75% (w/v)。
- [0233] 实施方案38:实施方案36或37的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为0.1-0.5% (w/v)。
- [0234] 实施方案39:实施方案36-38中任一个的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为0.15或0.5% (w/v)。
- [0235] 实施方案40:实施方案36-39中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为0.1-0.5% (w/v)。
- [0236] 实施方案41:实施方案36-40中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为0.15-0.4% (w/v)。
- [0237] 实施方案42:实施方案36-41中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为0.18或0.35% (w/v)。
- [0238] 实施方案43:实施方案32-35中任一个的组合物,其中所述两种防腐剂为苯甲醇和氯丁醇。
- [0239] 实施方案44:实施方案43的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为0.25-1% (w/v)。
- [0240] 实施方案45:实施方案43或44的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为0.4-0.9% (w/v)。
- [0241] 实施方案46:实施方案43-45中任一个的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为0.5或0.8% (w/v)。
- [0242] 实施方案47:实施方案43-46中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为0.1-0.5% (w/v)。
- [0243] 实施方案48:实施方案43-47中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为0.1-0.4% (w/v)。
- [0244] 实施方案49:实施方案43-48中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为0.11或0.3% (w/v)。
- [0245] 实施方案50:实施方案1-49中任一个的组合物,其中存在缓冲剂,且所述缓冲剂具有4-8的pKa。
- [0246] 实施方案51:实施方案50的组合物,其中缓冲剂具有5-7的pKa。
- [0247] 实施方案52:实施方案50或51的组合物,其中存在缓冲剂,并且所述缓冲剂为醋酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸、甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠或三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。
- [0248] 实施方案53:实施方案52的组合物,其中缓冲剂为组氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。
- [0249] 实施方案54:实施方案53的组合物,其中缓冲剂为组氨酸。
- [0250] 实施方案55:实施方案54的组合物,其中缓冲剂具有距所述组合物的靶pH  $\pm 1$ 个pH单位的pKa值。

[0251] 实施方案56:实施方案1-55中任一个的组合物,其中存在盐,并且所述盐选自氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌和醋酸钠或其任何组合。

[0252] 实施方案57:实施方案56的组合物,其中盐为氯化钠或氯化镁。

[0253] 实施方案58:实施方案57的组合物,其中盐为氯化钠。

[0254] 实施方案59:实施方案56的组合物,其中盐为精氨酸-HCl。

[0255] 实施方案60:实施方案1-59中任一个的组合物,其具有5.0-7.0的pH。

[0256] 实施方案61:实施方案60的组合物,其具有6.0-7.0的pH。

[0257] 实施方案62:实施方案61的组合物,其具有6.0或6.5的pH。

[0258] 实施方案63:实施方案62的组合物,其具有6.5的pH。

[0259] 实施方案64:实施方案1-63中任一个的组合物,其另外包含表面活性剂。

[0260] 实施方案65:实施方案64的组合物,其中表面活性剂为Tween 80 (即聚山梨酯80)。

[0261] 实施方案66:实施方案64或65的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为0.01%以下。

[0262] 实施方案67:实施方案64-66中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为0.0075%以下。

[0263] 实施方案68:实施方案64-67中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为0.001%-0.005%。

[0264] 实施方案69:实施方案64-68中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为0.001%。

[0265] 实施方案70:实施方案1-63中任一个的组合物,其中不存在表面活性剂。

[0266] 实施方案71:实施方案1-70中任一个的组合物,其另外包含张度改性剂。

[0267] 实施方案72:实施方案71的组合物,其中张度改性剂为蔗糖或丙二醇。

[0268] 实施方案73:实施方案72的组合物,其中张度改性剂为蔗糖。

[0269] 实施方案74:实施方案72的组合物,其中张度改性剂为丙二醇。

[0270] 实施方案75:实施方案71-74中任一个的组合物,其中组合物内存在的张度改性剂的量为50-250 mM。

[0271] 实施方案76:实施方案71-75中任一个的组合物,其中组合物内存在的张度改性剂的量为100-200 mM。

[0272] 实施方案77:实施方案71-76中任一个的组合物,其中存在的张度改性剂的量为100 mM。

[0273] 实施方案78:实施方案1-77中任一个的组合物,其中所述组合物为药学上可接受的。

[0274] 实施方案79:实施方案1-78中任一个的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为50 mg/ml-300 mg/ml。

[0275] 实施方案80:实施方案79的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为75 mg/ml-300 mg/ml。

[0276] 实施方案81:实施方案80的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为100

mg/ml-300 mg/ml。

[0277] 实施方案82:实施方案81的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为50 mg/ml-200 mg/ml。

[0278] 实施方案83:实施方案82的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250或300 mg/ml。

[0279] 实施方案84:实施方案1的组合物,其包含:

[0280] (a)  $\geq 50$  mg/ml抗体;

[0281] (b) 30 mM或更低的无机盐,例如氯化钠或氯化镁;

[0282] (c) 0-25 mM氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸;

[0283] (d) 50 mM或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂;

[0284] (e) 0.001-0.005 %非离子型表面活性剂;

[0285] (f) 0.001-2% (w/v)的一种或多种防腐剂;

[0286] (g) 100 mM蔗糖;

[0287] 将其缓冲至5-7的pH。

[0288] 实施方案85:实施方案1的组合物,其包含:

[0289] (a) 100 mg/ml抗体;

[0290] (b) 25 mM氯化钠;

[0291] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;

[0292] (d) 25 mM精氨酸;

[0293] (e) 0.001%聚山梨酯80;

[0294] (f) 0.001-2% (w/v)的一种或多种防腐剂;

[0295] (g) 100 mM蔗糖;

[0296] 将其缓冲至6-7的pH。

[0297] 实施方案86:实施方案1的组合物,其包含:

[0298] (a) 100 mg/ml抗体;

[0299] (b) 25 mM氯化钠;

[0300] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;

[0301] (d) 25 mM精氨酸;

[0302] (e) 0.001%聚山梨酯80;

[0303] (f) 1.5 mg/ml苯酚和1.8 mg/ml间甲酚;

[0304] (g) 120 mM蔗糖;

[0305] 将其缓冲至6.5的pH。

[0306] 实施方案87:实施方案1的组合物,其包含:

[0307] (a) 100 mg/ml抗体;

[0308] (b) 25 mM氯化钠;

[0309] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;

[0310] (d) 25 mM精氨酸;

[0311] (e) 0.01 mg/ml聚山梨酯80;

[0312] (f) 1.5 mg/ml苯酚和1.8 mg/ml间甲酚;



- [0313] (g) 120 mM 蔗糖。
- [0314] 将其缓冲至5-的pH。
- [0315] 实施方案88:实施方案1的组合物,其包含:
- [0316] (a) 100 mg/ml抗TFPI;
- [0317] (b) 25 mM氯化钠;
- [0318] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0319] (d) 25 mM精氨酸;
- [0320] (e) 0.01 mg/ml聚山梨酯80;
- [0321] (f) 5 mg/ml苯酚;
- [0322] (g) 100 mM蔗糖。
- [0323] 实施方案89:实施方案1的组合物,其包含:
- [0324] (a) 100 mg/ml抗体;
- [0325] (b) 25 mM氯化钠;
- [0326] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0327] (d) 25 mM精氨酸;
- [0328] (e) 0.01 mg/ml聚山梨酯80;
- [0329] (f) 5 mg/ml苯酚;
- [0330] (g) 95 mM丙二醇。
- [0331] 实施方案90:实施方案1的组合物,其包含:
- [0332] (a) 100 mg/ml抗IL-20;
- [0333] (b) 25 mM氯化钠;
- [0334] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0335] (d) 25 mM精氨酸;
- [0336] (e) 0.01 mg/ml聚山梨酯80;
- [0337] (f) 4 mg/ml间甲酚;
- [0338] (g) 105 mM丙二醇。
- [0339] 实施方案91:实施方案1的组合物,其包含:
- [0340] (a) 100 mg/ml抗IL-20;
- [0341] (b) 25 mM氯化钠;
- [0342] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0343] (d) 25 mM精氨酸;
- [0344] (e) 2 mg/ml间甲酚;
- [0345] (f) 129 mM蔗糖。
- [0346] 实施方案92:实施方案1的组合物,其包含:
- [0347] (a) 100 mg/ml抗IL-20;
- [0348] (b) 25 mM氯化钠;
- [0349] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0350] (d) 25 mM精氨酸;
- [0351] (e) 4 mg/ml间甲酚;

- [0352] (f) 109 mM蔗糖。
- [0353] 实施方案93:实施方案1的组合物,其包含:
- [0354] (a) 100 mg/ml抗IL-20;
- [0355] (b) 25 mM氯化钠;
- [0356] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0357] (d) 25 mM精氨酸;
- [0358] (e) 6 mg/ml间甲酚;
- [0359] (f) 88 mM蔗糖。
- [0360] 实施方案94:实施方案1的组合物,其包含:
- [0361] (a) 100 mg/ml抗IL-20;
- [0362] (b) 25 mM氯化钠;
- [0363] (c) 33 mM组氨酸缓冲剂;
- [0364] (d) 25 mM精氨酸;
- [0365] (e) 4 mg/ml间甲酚;
- [0366] (f) 105 mM丙二醇。
- [0367] 实施方案95:实施方案1-94中任一个的组合物,其中抗体属于IgG4亚型。
- [0368] 实施方案96:实施方案1-95中任一个的组合物,其中抗体为单克隆抗体。
- [0369] 实施方案97:实施方案96的组合物,其中单克隆抗体为抗IL-20单克隆抗体。
- [0370] 实施方案98:实施方案96的组合物,其中单克隆抗体为如W0 2010/000721中所描述的抗IL-20单克隆抗体。
- [0371] 实施方案99:实施方案96的组合物,其中单克隆抗体为如W0 2010/000721中所述的抗IL-20抗体15D2或5B7。
- [0372] 实施方案100:实施方案96的组合物,其中单克隆抗体为抗TFPI单克隆抗体。
- [0373] 实施方案101:实施方案96的组合物,其中单克隆抗体为如PCT/EP2009/067598中所述的抗TFPI单克隆抗体HzTFPI4F36。
- [0374] 实施方案102:用于治疗实施方案1-101中任一个的稳定、多剂量的液体组合物。
- [0375] 实施方案103:一种治疗炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案97-99中任一个的组合物。
- [0376] 实施方案104:用于治疗炎性疾病的实施方案97-99中任一个的组合物。
- [0377] 实施方案105:实施方案97-99中任一个组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0378] 实施方案106:用于治疗炎性疾病的包含实施方案97-99中任一个的抗IL-20组合物的药物组合物。
- [0379] 实施方案107:一种治疗凝血病的方法,其包括给予患者治疗有效量的实施方案100-101中任一个的组合物。
- [0380] 实施方案108:用于治疗凝血病的实施方案100-101中任一个的组合物。
- [0381] 实施方案109:实施方案100-101中任一个的组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。
- [0382] 实施方案110:用于治疗凝血病的包含实施方案100-101中任一个的抗TFPI组合物

的药物组合物。

[0383] 所有本文引用的参考文献(包括出版物、专利申请和专利)都通过引用以其整体结合至本文中,并且在某种程度上如同各种参考文献单独且具体地指出通过引用结合,并且都以其整体阐述于本文中(至在法律所允许的最大程度),与本文其它地方对具体文件作出的任何单独提供的结合无关。

[0384] 除非本文另外指出或与上下文明确矛盾,否则在描述本发明的上下文中术语“一个”、“一种”和“所述”及相似对象的使用应理解为涵盖单数和复数。例如,除非另外指出,否则短语“化合物”应理解为本发明的多种“化合物”或特别描述的方面。

[0385] 除非另外指出,否则本文提供的所有精确值代表相应的近似值(例如,合适时,可以认为关于特定因子或测量提供的所有准确例示性值,亦提供了由“约”修饰的对应的大约测量)。除非另外指出,否则当给出范围时,所述范围包含两个端值。

[0386] 除非另外指出或与上下文明确矛盾,否则关于一个或多个要素使用术语例如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”的本发明的任何方面或方面在本文的描述,旨在为“由或基本由”该具体的一个或多个要素“组成”或“基本包含”该具体的一个或多个要素的本发明的相似方面或方面提供支持(例如,除非另外指出或明确与上下文矛盾,否则包含具体要素的本文所述的组合物应理解为还描述由该要素组成的组合物)。