

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880017255.1

[51] Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101678103A

[22] 申请日 2008.3.25

[21] 申请号 200880017255.1

[30] 优先权

[32] 2007.3.30 [33] US [31] 60/909,232

[32] 2007.3.30 [33] US [31] 60/909,117

[86] 国际申请 PCT/US2008/058132 2008.3.25

[87] 国际公布 WO2008/121615 英 2008.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.24

[71] 申请人 米迪缪尼股份有限公司

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 S·毕晓普 J·S·沃尔福德

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖 张静

权利要求书 13 页 说明书 169 页 序列表 8 页
附图 18 页

[54] 发明名称

抗体制剂

[57] 摘要

本发明提供了特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体或其片段的高浓度液体制剂。

1. 一种无菌、稳定的水性制剂，所述制剂包含特异性结合人干扰素 α 的抗体或其片段。
2. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段不进行冻干。
3. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段是选自 IgA、IgE、IgM、IgD、IgY 和 IgG 的免疫球蛋白类型。
4. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 的人同种型。
5. 如权利要求 1 所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段是鼠抗体或其片段、嵌合抗体或其片段、人源化抗体或其片段、或者人抗体或其片段。
6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段包含 SEQ ID NO:1 的重链可变区序列。
7. 如权利要求 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段包含 SEQ ID NO:2 的轻链可变区序列。
8. 如权利要求 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段包含 SEQ ID NO:1 的重链可变区序列以及 SEQ ID NO:2 的轻链可变区序列。
9. 如权利要求 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体是 13H5 抗人干扰素 α 抗体。
10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 50 mg/ml、至少 60 mg/ml、至少 70 mg/ml、至少 80 mg/ml、至少 90 mg/ml、至少 100 mg/ml、至少 120 mg/ml、至少 150 mg/ml、至少 160 mg/ml、至少 180 mg/ml、至少 200 mg/ml、至少 250 mg/ml 或至少 300 mg/ml。
11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 100 mg/ml。
12. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 125 mg/ml。
13. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 150 mg/ml。

14. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段的浓度为至少 175 mg/ml。

15. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段的浓度为至少 200 mg/ml。

16. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段的浓度为约 90 mg/ml-约 250 mg/ml。

17. 如权利要求 1-9 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段的浓度为约 110 mg/ml-约 250 mg/ml。

18. 如权利要求 1-17 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂还包含至少一种缓冲组分。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂还包含至少一种赋形剂。

20. 如权利要求 18 或 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述缓冲组分选自组氨酸、柠檬酸盐、磷酸盐、甘氨酸和乙酸盐。

21. 如权利要求 18 或 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述缓冲组分是组氨酸。

22. 如权利要求 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 1 nM-约 200 nM。

23. 如权利要求 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 10 nM-约 50 nM。

24. 如权利要求 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 20 nM-约 30 nM。

25. 如权利要求 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度是约 25 nM。

26. 如权利要求 18 或 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述缓冲组分是柠檬酸盐。

27. 如权利要求 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约 1 nM-约 200 nM。

28. 如权利要求 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约

10 nM-约 50 nM。

29. 如权利要求 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约 20 nM-约 30 nM。

30. 如权利要求 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度是约 25 nM。

31. 如权利要求 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是糖。

32. 如权利要求 31 所述的制剂, 其特征在于, 所述糖是二糖。

33. 如权利要求 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是海藻糖或蔗糖。

34. 如权利要求 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是海藻糖。

35. 如权利要求 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 1%-约 40%。

36. 如权利要求 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 2%-约 20%。

37. 如权利要求 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 4%-约 15%。

38. 如权利要求 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度约 8%。

39. 如权利要求 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是蔗糖。

40. 如权利要求 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 1%-约 40%。

41. 如权利要求 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 2%-约 20%。

42. 如权利要求 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 2%-约 15%。

43. 如权利要求 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度约 5%。

44. 如权利要求 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是多元醇。

45. 如权利要求 44 所述的制剂, 其特征在于, 所述多元醇是甘露醇。

46. 如权利要求 45 所述的制剂, 其特征在于, 所述甘露醇浓度从约 0.1%-约 10%。

47. 如权利要求 45 所述的制剂,其特征在于,所述甘露醇浓度从约 0.5%-约 5%。
48. 如权利要求 45 所述的制剂,其特征在于,所述甘露醇浓度约 1.5%。
49. 如权利要求 19 所述的制剂,其特征在于,所述赋形剂是盐。
50. 如权利要求 49 所述的制剂,其特征在于,所述盐是氯化钠。
51. 如权利要求 50 所述的制剂,其特征在于,所述氯化钠浓度从约 50 mM-约 200 mM。
52. 如权利要求 50 所述的制剂,其特征在于,所述氯化钠浓度约 125 mM。
53. 如权利要求 19 所述的制剂,其特征在于,所述赋形剂是表面活性剂。
54. 如权利要求 53 所述的制剂,其特征在于,所述表面活性剂是聚山梨酯。
55. 如权利要求 54 所述的制剂,其特征在于,所述聚山梨酯是聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80。
56. 如权利要求 54 所述的制剂,其特征在于,所述聚山梨酯是聚山梨酯 80。
57. 如权利要求 56 所述的制剂,其特征在于,所述聚山梨酯 80 浓度从约 0.001%-约 2%。
58. 如权利要求 56 所述的制剂,其特征在于,所述聚山梨酯 80 浓度为约 0.02%。
59. 如权利要求 189-58 中任一项所述的制剂,其特征在于,所述制剂 pH 约 5.5-6.5。
60. 如权利要求 189-58 中任一项所述的制剂,其特征在于,所述制剂 pH 约 6.0。
61. 如权利要求 189-60 中任一项所述的制剂,其特征在于,所述制剂是等渗的。
62. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在于,所述制剂在约 40°C 稳定储存至少 4 周。

63. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 3 个月。

64. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 12 个月。

65. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

66. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

67. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

68. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

69. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

70. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

71. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

72. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

73. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂,其特征在於,所述抗体或

其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

74. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段易于聚集、片段化或脱酰胺。

75. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

76. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

77. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

78. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

79. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

80. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

81. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

82. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

83. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

84. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 3 个月后经视觉观察澄清无色。

85. 如权利要求 189-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 12 个月后经视觉观察澄清无色。

86. 如权利要求 189-85 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂是可注射制剂。

87. 如权利要求 86 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内、

皮下或肌肉内给药。

88. 如权利要求 87 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内给药, 并且抗体或抗体片段浓度从约 20 mg/ml-约 40 mg/ml。

89. 如权利要求 87 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合皮下给药, 并且抗体或抗体片段浓度从约 70 mg/ml-约 250 mg/ml。

90. 如权利要求 189-85 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合气雾剂给药。

91. 一种适于人胃肠外给药的药物单位剂型, 其特征在于, 所述剂型在合适容器中包含权利要求 189-85 中任一项所述的抗体制剂。

92. 如权利要求 91 所述的药物单位剂型, 其特征在于, 静脉内、皮下或肌肉内给予所述抗体制剂。

93. 一种适于人气雾剂给药的药物单位剂型, 所述剂型在合适容器中包含权利要求 189-85 中任一项所述的抗体制剂。

94. 如权利要求 93 所述的药物单位剂型, 其特征在于, 所述抗体制剂是经鼻内给药的。

95. 一种含有权利要求 189-90 中任一项所述的制剂的密封容器。

96. 一种含有权利要求 189-90 中任一项所述的制剂的药盒。

97. 一种预防、控制、治疗或改善炎性疾病或失调、自身免疫性疾病或失调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征性疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征性疾病或失调、或其一种或多种症状的方法, 所述方法包括给予需要的对象预防或治疗有效量的权利要求 189-90 中任一项所述的抗体制剂。

98. 如权利要求 97 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病或失调为系统性红斑狼疮。

99. 如权利要求 97 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病或失调选自多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、特发性炎性肌病(IIM)、皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌炎(IBM)。

100. 如权利要求 97 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病或失调是移植

物排斥或移植物抗宿主病。

101. 如权利要求 97 所述的方法, 其特征在于, 除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体或抗体片段外, 还给予所述对象预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂。

102. 如权利要求 101 所述的方法, 其特征在于, 所述预防剂或治疗剂是消炎剂、免疫调节剂、抗血管新生剂或抗癌剂。

103. 一种含有 13H5 抗人干扰素 α 抗体以及组氨酸、氯化钠、蔗糖、海藻糖或聚山梨酯 80 的无菌稳定的水性制剂。

104. 如权利要求 103 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含 13H5 抗-人干扰素 α 抗体、组氨酸、海藻糖和聚山梨酯 80。

105. 如权利要求 104 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 50 mg/ml-约 150 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 1 mM-约 100 mM 组氨酸, 约 1%-约 40%海藻糖以及约 0.001%-约 5%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 5-约 7。

106. 如权利要求 104 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 80 mg/ml-约 120 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 10 mM-约 50 mM 组氨酸, 约 4%-约 20%海藻糖以及约 0.005%-约 1%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 5.5-约 6.5。

107. 如权利要求 104 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 100 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖以及约 0.02%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

108. 如权利要求 103 所述的组合物, 其特征在于所述组合物包含 13H5 抗-人干扰素 α 抗体、组氨酸、蔗糖和聚山梨酯 80。

109. 如权利要求 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 100 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5%蔗糖以及约 0.02%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

110. 如权利要求 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 125 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5%蔗糖以及约 0.02%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

111. 如权利要求 108 所述的组合物,其特征在于,所述组合物包含约 150 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

112. 如权利要求 108 所述的组合物,其特征在于,所述组合物包含约 175 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

113. 如权利要求 108 所述的组合物,其特征在于,所述组合物包含约 200 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

114. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述组合物是等渗的。

115. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述制剂在约 40°C 稳定储存至少 4 周。

116. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 3 个月。

117. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 12 个月。

118. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

119. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

120. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

121. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物,其特征在于,所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

122. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

123. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

124. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

125. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

126. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

127. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段易于聚集、片段化或脱酰胺。

128. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

129. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

130. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

131. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

132. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

133. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

134. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

135. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

136. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

137. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 3 个月后经视觉观察澄清无色。

138. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 12 个月后经视觉检查澄清无色。

139. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂是可注射制剂。

140. 如权利要求 139 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内、皮下或肌肉内给药。

141. 如权利要求 140 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内给药。

142. 如权利要求 140 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合皮下给药。

143. 如权利要求 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合以气雾剂给药。

144. 一种制备权利要求 104-113 中任一项所述组合物的方法, 所述方法包括:

a) 将 13H5 抗体溶液浓缩至约 10 mg/ml-50 mg/ml;

b) 用含组氨酸的溶液渗滤所述浓缩的 13H5 抗体。

145. 如权利要求 144 所述的方法, 还包括:

c) 将用含组氨酸的溶液渗滤的所述 13H5 抗体浓缩至 50 mg/ml-250 mg/ml;

d) 将所述浓缩的 13H5 溶液与至少一种含有至少一种赋形剂的溶液混合。

146. 一种稳定 13H5 抗体的方法, 所述方法包括将所述抗体与组氨酸

-HCl、海藻糖和聚山梨酯 80 在 pH 约 6 时混合。

147. 如权利要求 146 所述的方法, 其特征在于, 所述 13H5 抗体浓度约为 80 mg/ml-120 mg/ml。

148. 一种稳定 13H5 抗体的方法, 所述方法包括将所述抗体与组氨酸-HCl、蔗糖和聚山梨酯 80 在 pH 约 6 时混合。

149. 如权利要求 148 所述的方法, 其特征在于, 所述 13H5 抗体浓度约为 90 mg/ml-210 mg/ml。

150. 一种适于人胃肠道外给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含权利要求 104-143 中任一项所述的抗体制剂。

151. 如权利要求 150 所述的药学单位剂型, 其特征在于, 静脉内、皮下或肌肉内给予所述抗体制剂。

152. 一种适于人气雾剂给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含权利要求 104-143 中任一项所述的抗体制剂。

153. 如权利要求 152 所述的药物单位剂型, 其特征在于, 所述抗体制剂是经鼻内给药的。

154. 一种含有权利要求 104-143 中任一项所述制剂的密封容器。

155. 一种含有权利要求 104-143 中任一项所述制剂的药盒。

156. 一种预防、控制、治疗或改善炎性疾病或失调、自身免疫性疾病或失调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征性疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征性疾病或失调、或其一种或多种症状的方法, 所述方法包括给予需要的对象预防或治疗有效量的权利要求 104-143 中任一项所述的抗体制剂。

157. 如权利要求 156 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病或失调为系统性红斑狼疮。

158. 如权利要求 156 所述的方法, 其特征在于, 所述疾病或失调选自多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、特发性炎性肌病(IIM)、皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌炎(IBM)。

159. 如权利要求 156 所述的方法，其特征在于，所述疾病或失调是移植物排斥或移植物抗宿主病。

160. 如权利要求 156 所述的方法，其特征在于，除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体或抗体片段外，还给予所述对象预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂。

161. 如权利要求 160 所述的方法，其特征在于，所述预防剂或治疗剂是消炎剂、免疫调节剂、抗血管新生剂或抗癌剂。

162. 如权利要求 1-90 或 103-143 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂是药学上可接受的制剂。

抗体制剂

1. 介绍

本发明涉及特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体或其片段的高浓度液体制剂, 所述制剂表现出稳定、抗体片段化水平低至无法检测到、聚集水平低至无法检测到, 并且即使长时间存储, 抗体的生物学活性很少丢失或者不丢失。本发明也涉及使用特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体或其片段的高浓度液体制剂预防、治疗、控制或改善干扰素 α 介导的疾病或失调(例如但不限于, 系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎和肾小球肾炎、移植物排斥、移植物抗宿主病)相关症状的方法。

2. 背景

I 型干扰素(IFN) (IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、IFN- τ)是一个具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节效果的、结构相关的细胞因子家族(Hardy 等(2001) *Blood* 97:473; Cutrone 和 Langer (2001) *J. Biol. Chem.* 276:17140)。人 IFN α 基因座包括两个亚家族。第一个亚家族由至少 75%同源的至少 14 个非等位基因和 4 个假基因组成。第二个亚家族 α II 或 ω 含有与 IFN α 基因 70%同源的 5 个假基因和 1 个功能基因。IFN α 亚型具有不同的比活, 但拥有相同的生物学谱型(Streuli 等(1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2848)并具有相同的细胞受体(Agnet M. 等(1983), 《干扰素 5》(Interferon 5)第 I 版 Gresser 1-22, 学术出版社, 伦敦(Academic Press, London))。

数个研究小组的结果表明 IFN- α 可增强树突细胞(DC)的成熟或活化(Santini, 等(2000) *J. Exp. Med.* 191:1777; Luft 等(1998) *J. Immunol.* 161:1947; Luft 等 (2002) *Int. Immunol.* 14:367; Radvanyi 等 (1999) *Scand. J. Immunol.* 50:499; Paquette 等(1998) *J. Leukoc. Biol.* 64:358)。而且, 在多种自身免疫病中描述到 I 型干扰素表达增高(Foulis 等(1987) *Lancet* 2:1423; Hooks 等(1982) *Arthritis Rheum* 25:396; Hertzog 等(1988) *Clin. Immunol. Immunopathol.* 48:192; Hopkins 和 Meager (1988) *Clin. Exp. Immunol.* 73:88; Arvin 和 Miller (1984) *Arthritis Rheum.* 27:582)。对此研究最

多的例子是胰岛素依赖性糖尿病(IDDM) (Foulis (1987), 同上)、系统性红斑狼疮(SLE) (Hooks (1982), 同上; Blanco 等(2001) *Science* 294:1540; Ytterberg 和 Schnitzer (1982) *Arthritis Rheum.* 25:401; Batteux 等(1999) *Eur. Cytokine Netw.*_:509)和自身免疫性甲状腺炎(Prummel 和 Laurberg (2003) *Thyroid* 13:547; Mazziotti 等(2002) *J. Endocrinol. Invest.* 25:624; You 等(1999) *Chin. Med. J.* 112:61; Koh 等(1997) *Thyroid* 7:891)(均与 IFN α 水平升高相关), 以及类风湿性关节炎(RA) (Hertzog (1988), Hopkins 和 Meager (1988), Arvin 和 Miller (1984), 同上), 其中 IFN- β 可能起到更重要的作用。

此外, 还有报道称给予干扰素 α 会加剧牛皮癣、自身免疫甲状腺炎和多发性硬化症患者的潜在疾病, 并且会诱导此前无自身免疫病史的病人发生 SLE 样症状。干扰素 α 还显示会诱导正常小鼠发生血管球性肾炎, 并加速 NZB/W 小鼠自身免疫疾病的发病。此外, 在某些情况下显示 IFN- α 治疗引起不期望的副作用, 包括发烧和神经失调。因此, 在一些病理条件下, 抑制 IFN- α 的活性对病人有益, 并且存在对有效抑制 IFN- α 活性的治疗剂如抗干扰素 α 抗体制剂的需要。

目前, 提供的许多抗体是冻干制剂。抗体冻干制剂有许多限制, 包括冻干过程长和制造成本高。此外, 冻干制剂在给予患者前须由保健工作人员在无菌条件下精确重新配制。重新配制步骤本身需要某些特定步骤, 例如: (1)在无菌条件下缓慢将无菌稀释液(即静脉内给药用水和肌肉内给药用含 5%右旋糖的水)加入到含冻干抗体的小瓶中, 并必须非常小心转动小瓶 30 秒以避免起泡; (2)重新配制的抗体可能需要在室温下放置至少 20 分钟直到溶液澄清; 并且(3)必须在重新配制后六(6)小时内给予重新配置的制备物。这种重新配制的过程繁琐, 并且重新配制后的时间限制可引起给予病人制剂时的极大不便, 导致显著的浪费, 若重新配制不当或者重新配制的剂量未在六(6)小时内使用, 必须将其丢弃。

因此, 需要抗体, 具体说是抗人干扰素 α 抗体的液体制剂, 所述液体制剂的浓度与重新配制的冻干制剂浓度相当甚至更高, 因此在给药前无需重新配制制剂。这样允许保健工作者更快且更容易对病人进行抗体给药。

之前的液体抗体制备物保存期限很短, 在储存期间可能由于化学和物

理不稳定性而丢失抗体的生物学活性。化学不稳定性可能由以下因素导致：脱酰胺、外消旋、水解、氧化、 β 消除或二硫键交换，物理不稳定性可能由以下因素导致：抗体变性、聚集、沉淀或吸附。其中，已知聚集、脱酰胺和氧化是最常见的抗体降解的原因(Wang 等, 1988, *J. of Parenteral Science and Technology* 42(增刊):S4-S26; Cleland 等, 1993, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 10(4):307-377)。因此需要稳定的抗体液体制剂，具体说是稳定的抗人干扰素 α 抗体的液体制剂。

3. 发明概述

本发明涉及含有特异性结合于人干扰素 α 的抗体或其片段的无菌、稳定的水性制剂。

本发明提供稳定抗人干扰素 α 抗体或其片段的方法。

本发明还涉及生产含有特异性结合于人干扰素 α 的抗体或其片段的无菌、稳定的水性制剂的方法。

本发明还包括一种预防、控制、治疗或改善炎性疾病或失调、自身免疫性疾病或失调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予需要的对象预防或治疗有效量的抗人干扰素 α 的抗体制剂。3.1 定义

所有特异性结合感兴趣抗原(如，干扰素 α 多肽)的抗体和/或抗体片段的制剂在本文中统称为“本发明的制剂”、“本发明的液体制剂”、“本发明的高浓度稳定液体制剂”、“本发明的抗体液体制剂”、或者“本发明的抗体制剂”。

术语“干扰素 α ”和“IFN α ”互换使用，特指与 IFN α 1(GenBank 登录号 NP_076918 或 GenBank 登录号 NM_024013 编码的蛋白质)具有 75%或更高序列相同性的干扰素 α 基因座的功能性基因编码的 IFN α 蛋白。IFN α 亚型的例子包括 IFN α 1、 α 2a、 α 2b、 α 4、 α 5、 α 6、 α 7、 α 8、 α 10、 α 13、 α 14、 α 16、 α 17 和 α 21。术语“干扰素 α ”应该包括不同 IFN α 亚型的重组形式以及含 IFN α 蛋白如白细胞 IFN 和类淋巴母细胞 IFN 的天然产生的制备物。术语 IFN α

不应该包括,例如,单独的 IFN ω ,虽然术语 IFN α 包括含有 IFN α 和 IFN ω 的组合物。

本文所用术语“IFN α 受体”应该指作为配体 IFN α 受体的分子的 IFN α 受体家族成员。IFN α 受体的例子是 IFN α 受体 1(GenBank 登录号 NM_000629 和 NP_000620)以及 IFN α 受体 2 (GenBank 登录号 NM_207585 和 NP_997468)。

如本文所用术语“对象”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如但不限于,哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长动物、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

本文所用术语“抗体”包括完整抗体和任何抗原结合片段(即,“抗原结合部分”)或其单链。“抗体”指含有二硫键交联的至少两条重链(H)和两条轻链(L)的糖蛋白。每一重链由重链可变区(本文简写为 V_H)和重链恒定区组成。重链恒定区由三种结构域 C_{H1}、C_{H2} 和 C_{H3} 组成。每一轻链由轻链可变区(本文简写为 V_L)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域 C_L 组成。V_H 和 V_L 区域可进一步细分为超变区域,称为互补决定区(CDR),与更加保守的称为框架区(FR)的区域交错分布。每一 V_H 和 V_L 由三个 CDR 和四个 FR 组成,从氨基端到羧基端按照以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合域。抗体恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子,包括免疫系统的各种细胞(例如但不限于,效应细胞)和经典补体系统的第一补体(C1q)的结合。抗体可衍生自任何哺乳动物,包括但不限于人、猴、猪、马、兔、犬、猫、小鼠等。本文所用术语“抗体”指单克隆抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、骆驼化(camelised)抗体、嵌合抗体、单链 Fv(scFv)、单链抗体、单结构域抗体、Fab 片段、F(ab')片段、二硫键连接的 Fv(sdFv)和抗-独特型(抗-Id)抗体(包括例如但不限于本发明抗体的抗-Id 抗体)、细胞内抗体和它们的表位结合片段。免疫球蛋白分子可以是任何类型(如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、类(如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 和 IgA₂)或小类。

本文所用术语抗体的“抗原结合部分”(或是简称为“抗体部分”)指保持特异性结合抗原(如 IFN α)能力的抗体的一个或多个片段。已证明,抗体的

抗原结合功能可由全长抗体的片段行使。术语抗体的“抗原结合部分”所涵盖的结合片段的例子包括但不限于：(i) Fab 片段，由 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_{H1} 结构域组成的单价片段；(ii) $F(ab')_2$ 片段，包含在铰链区由二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii) V_H 和 C_{H1} 组成的 Fd；(iv) 由抗体单臂 V_L 和 V_H 结构域组成的 Fv 片段；(v) 由 V_H 结构域组成的 dAb 片段(Ward 等, (1989) *Nature* 341:544-546)；和(vi)分离的互补决定区(CDR)。而且，尽管 Fv 片段的两个结构域， V_L 和 V_H ，分别由不同基因编码，但可通过重组方法，利用合成接头使其连接成为一条蛋白链，其中 V_L 和 V_H 区配对形成单价分子(称为单链 Fv (scFv)；参见如，Bird 等(1988) *Science* 242:423-426，和 Huston 等(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。此类单链抗体也应该为术语抗体的“抗原结合部分”所涵盖。通过本领域熟练技术人员所知常规方法获取这些抗体片段，并且筛选这些片段以与完整抗体相同的方式应用。

本文所用术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”指单一分子组成的抗体分子的制备物。单克隆抗体组合物显示对于特定表位的单一结合特异性和亲和性。

本文所用术语“人抗体”表示包括框架区和 CDR 区均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区的抗体。

而且，如果抗体含有恒定区，那么该恒定区也衍生自人种系免疫球蛋白序列。本发明人抗体可包含并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如但不限于，随机或定点体外诱变引入的突变或体内体细胞突变)。然而，本文所用术语“人抗体”不应包括衍生自另一哺乳动物种，如小鼠的种系的 CDR 序列被嫁接到人框架序列上的抗体。

术语“人单克隆抗体”表示具有单一结合特异性地抗体，它具有构架区和 CDR 区均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区。在一个实施方式中，通过杂交瘤制备人单克隆抗体，杂交瘤包括从转基因非人动物(例如但不限于转基因小鼠)获取的 B 细胞，其基因组包括融合至永生化细胞的人重链转基因和轻链转基因。

本文所用术语“重组人抗体”包括通过充足方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体，如(a)通过用人免疫球蛋白基因转基因或转染色体的动物

(例如但不限于,小鼠)或由其制备的杂交瘤(如下所述)分离的抗体,(b)由经转化表达人抗体的宿主细胞,例如但不限于转染瘤分离的抗体,(c)由重组的组合人抗体文库分离的抗体,和(d)通过包括将人免疫球蛋白基因序列剪接成其他DNA序列的任何其它方式制备、表达、产生或分离的抗体。这类重组人抗体具有构架区和CDR区均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区。然而,在某些实施方式中,可对这类重组人抗体进行体外诱变(或者采用人Ig序列的转基因动物使,进行体内体细胞诱变)和,因此重组抗体的 V_H 和 V_L 区的氨基酸序列是虽然衍生自人种系 V_H 和 V_L 序列并与其相关,但在天然情况下可能不存在于体内人抗体种系储库中的序列。

术语“同种型”指抗体的重链或轻链恒定区的分类。抗体的恒定区不参与抗原结合,但具有各种效应功能。根据重链恒定区的氨基酸序列,可将给定的人抗体或免疫球蛋白指定为物种主要免疫球蛋白类型之一: IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。这些类型中的若干类型可进一步分成亚类(同种型),如IgG1(γ_1)、IgG2(γ_2)、IgG3(γ_3)、和IgG4(γ_4)以及IgA1和IgA2。对应于不同类型的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类型的免疫球蛋白的结构和三维构型是众所周知的。人轻链恒定区可分成两个主要类型,即 κ 和 λ 。

“表位”是本领域熟知的术语,指能特异性结合抗体的任何化学部分。“抗原”是含有表位的一部分或分子,同样也能与抗体特异性结合。

本文所述处理所用的抗体与表位的“亲和力”是本领域熟知的术语,指抗体与表位结合的程度或强度。亲和力可以本领域已知的数种方式测定和/或表示,包括但不限于:平衡解离常数(KD或Kd)、表观平衡解离常数(KD'或Kd')和IC50(在竞争实验中实现50%抑制所需的用量)。应当理解的是,出于本发明的目的,所述亲和力是与表位结合的给定抗体群体的平均亲和力。本文所报道以mg IgG/mL或mg/mL表示的KD'值表示每mL血清中Ig的mg数,尽管也可使用血浆。当抗体亲和力用作给予本文所述治疗的基础或选择本文所述治疗方法时,可在治疗前和/或治疗中测定抗体亲和力,并且所获的值可用于临床医生评估病人是否是该治疗的合适候选人。

如本文所用术语“亲合力”是抗体结合抗原的总体结合强度(即抗体的

双臂)的衡量。可使用本领域任何已知方法在抗原过量时测量抗原-抗体键合的解离从而测定抗体亲和力，所述方法例如但不限于，Gray 等，*J. Virol. Meth.*, 44:11-24 (1993)所述对间接荧光抗体的修饰。

如本文所用“特异性结合”指抗体结合于预先确定的抗原。通常，抗体结合的解离常数(K_D)为 10^{-8} M 或更低，它与预先确定抗原结合的 K_D 比与非特异性抗原(例如但不限于，BSA，酪蛋白)结合的 K_D 至少小 2 倍，非特异性抗原并非预先确定的抗原或紧密相关的抗原。短语“识别抗原的抗体”和“对抗原特异的抗体”在本文中术语“特异性结合抗原的抗体”可互换使用。

术语“免疫应答”指例如淋巴细胞、抗原递呈细胞、吞噬细胞、粒细胞和上述细胞或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的行为，该行为将入侵病原体、病原体感染的细胞或组织、癌细胞，在自身免疫病或病理性炎症时，将正常人细胞或组织选择性损伤、破坏或从人体中清除。

如本文所用“抑制 $IFN\alpha$ 亚型生物学活性”的抗体应指，例如使用如美国专利公开号 2007/0014724A1 所述的功能性实验，如 Daudi 细胞增殖实验时，与不存在该抗体时的活性水平相比，抑制该亚型活性至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70% 或至少约 80% 的抗体。或者，“抑制 $IFN\alpha$ 亚型生物学活性”的抗体可指抑制该亚型的 EC_{50} 为小于 200 nM 或更小、100 nM 或更小、50 nM 或更小和 10 nM 或更小的抗体。

本文所述术语“抗体半衰期”指抗体的一个药代动力学特性，是给药后抗体分子平均残留时间的衡量。抗体的半衰期可表示为从病人体内或其特定部位将已知量的免疫球蛋白清除 50% 所需时间，例如在血清或血浆中测量，即循环半衰期，或在其它组织中测量。一种免疫球蛋白或一类免疫球蛋白的半衰期与另一种不同。通常，增加抗体半衰期引起所给抗体在循环中的平均滞留时间(MRT)增加。

本文所用术语“赋形剂”指通常用作药物的稀释剂，运载体，防腐剂，粘合剂或稳定剂，以便给制剂赋予有益物理特性，如提高蛋白质稳定性、提高蛋白质溶解度和降低粘度的惰性物质。赋形剂的例子包括但不限于：

蛋白质(例如但不限于, 血清白蛋白)、氨基酸(例如但不限于, 天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸)、表面活性剂(例如但不限于, SDS、吐温 20、吐温 80、聚山梨酯和非离子型表面活性剂)、糖(例如但不限于, 葡萄糖、蔗糖、麦芽糖和海藻糖)、多元醇(例如但不限于, 甘露醇和山梨糖醇)、脂肪酸和磷脂(例如但不限于、烷基磺酸盐(alkyl sulfonate)和辛酸酯(caprylate))。其它有关赋形剂的信息参见《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Joseph P. Remington, 第 18 版, 宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, PA)), 全文纳入本文。

本文所用术语“药学上可接受的”指被联邦或州政府管理机构批准, 或美国药典、欧洲药典或其它通常接受的药典所列的用于动物, 更具体是用于人的。

提到含有特异性结合感兴趣抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体(包括其抗体片段)的液体制剂时, 本文所用术语“稳定性”和“稳定”指在给定的生产、制备、运输和贮存条件下制剂中的抗体或(包括其抗体片段)抵抗聚集、降解或片段化的抗性。本发明的“稳定”制剂在给定的生产、制备、运输和贮存条件下能保持生物学活性。可通过 HPSEC、静态光散射(SLS)技术、傅里叶变换红外光谱(FTIR)技术、圆二色性(CD)技术、尿素-诱导的蛋白质解折叠技术、色氨酸固有荧光技术、差示扫描量热法和/或 ANS 结合技术测定所述制剂与参比制剂相比的聚集、降解或片段化程度, 从而评估所述抗体(包括其抗体片段)的稳定性。例如, 参考制剂可以是冻存于 -70°C 的参考标准品, 由含 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 的 pH 6.0-6.5 的组氨酸中的 10 mg/ml 抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于 13H5、13H7 或 7H9)组成, 该参考制剂通常在 HPSEC 上得到单一的单体峰($\geq 97\%$ 面积)。可通过各种免疫实验, 包括例如, 利用分离的抗原分子进行的 ELISA 和放射性免疫实验评估含有抗体(包括其抗体片段)的制剂的总体稳定性。

本文所用短语“聚集水平低至无法检测到”指根据高效大小排阻色谱(HPSEC)或静态光散射(SLS)技术测定, 蛋白质重量中含有不超过约 5%, 不超过约 4%, 不超过约 3%, 不超过约 2%, n 不超过约 1%和不超过约 0.5%的聚集体的样品。

如本文所用术语“片段化水平低至无法检测到”指等于或大于约 80%、约 85%、约 90%、约 95%、约 98%或约 99%总蛋白位于 HPSEC 测定的单峰中，或还原型毛细管凝胶电泳(rCGE)的双峰中(如，重链和轻链)(或和亚基数目一样多的峰中)，代表非降解的抗体或其非降解的片段，并且不含超过总蛋白的约 4%、约 3%、约 2%、约 1%或约 0.5%的其它单峰的样品。本文所用术语“还原型毛细管凝胶电泳”指在足以还原抗体的二硫键的还原条件下进行的毛细管凝胶电泳。

本文所用术语“失调”和“疾病”可互换使用，指某对象不同于健康未患病对象的病症。具体说，术语“自身免疫性疾病”与术语“自身免疫失调”可互换使用，指特征是该对象对其自身细胞、组织和/或器官产生免疫反应导致细胞、组织和/或器官损伤的病症。术语“炎性疾病”可与术语“炎性失调”互换使用，指特征是炎症，例如但不限于慢性炎症的对象病症。自身免疫性疾病可能与或不与炎症相关联。而且，炎症可能是或不是由自身免疫性疾病引起的。某些病症可能被鉴定为一种以上疾病。例如，某些病症可能被鉴定为自身免疫性疾病和炎性疾病。

术语“治疗”可指任何可用于预防、治疗和/或控制疾病或失调的方案、方法和/或试剂。

术语“治疗”(或语法等同术语)指对象病症的严重性减轻或至少部分改善或好转和/或达到至少一种临床症状的缓和、缓解或减轻和/或抑制或延迟症状进展和/或预防或延迟疾病或病症的发作。因此，术语“治疗”(或语法等同术语)指预防性和治疗性治疗方案。

本文所用术语“控制”指对象从某种治疗(如预防剂或治疗剂)获得的不导致疾病治愈的有益效果。在某些实施方式中，给予对象一种或多种治疗(如一种或多种预防剂或治疗剂)以“控制”疾病，以便防止疾病的进展或恶化。

如本文所用术语“预防”指通过给予治疗(预防剂或治疗剂)，或给予联合治疗(如预防剂或治疗剂的组合)，抑制对象的疾病或失调的发展或发作，或预防疾病或失调的一种或多种症状的复发、发作或发展。

如本文所用术语“预防剂”指任何可用于预防疾病或失调发作、复发或

发展的试剂。在某些实施方式中，术语“预防剂”指特异性与干扰素 α 多肽结合的抗体。在某些其它实施方式中，术语“预防剂”指不同于免疫特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的物质。在某些实施方式中，预防剂是已知可用于或已经用于或正在用于预防或阻止疾病或失调的发作、发展、进展和/或严重性的试剂。

本文所用术语“免疫调节剂”和其变形包括但不限于：免疫调节剂，免疫调节物或免疫调节药，指调节宿主免疫系统的物质。在一个具体实施方式中，免疫调节剂是改变对象免疫应答的某一方面的物质。在某些实施方式中，免疫调节剂是抑制或降低对象的免疫系统的物质(即，免疫抑制剂)。在某些其它实施方式中，免疫调节剂是激活或提高对象的免疫系统的物质(即免疫刺激剂)。按照本发明，本发明联合治疗中所用的免疫调节剂不包括本发明抗体。免疫调节剂包括但不限于：小分子、肽、多肽、蛋白质、核酸(例如但不限于 DNA 和 RNA 核苷酸，包括但不限于：反义核苷酸序列、三股螺旋、RNAi，以及编码生物活性蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列)、抗体、合成或天然无机分子、模拟剂和合成或天然的有机分子。

如本文所用“足量”或“足以达到特定结果的量”指有效产生所需效应，任选为治疗效应的本发明抗体或组合物量(即，通过给予治疗有效量)。

本文所用“治疗有效”量指为对象提供某些改善或受益的量。换言之，“治疗有效”量是对至少一种临床症状中提供一定的缓和、缓解和/或减轻作用的量。本领域熟练技术人员熟知本发明方法可治疗的失调相关的临床症状。此外，本领域熟练技术人员将意识到治疗效应无需完全或治愈，只要为对象提供某些受益。

本发明抗 IFN α 抗体的“治疗有效剂量”使至少一种疾病症状减轻、无疾病症状期的频率和持续时间增加，或预防病痛引起的损伤或失能。例如，在系统性红斑狼疮(SLE)的情况下，治疗有效剂量预防至少一种 SLE 相关身体症状如疼痛或疲劳的进一步恶化。治疗有效剂量也预防或延迟 SLE 的发作，如出现早期或初步疾病征兆时所期望的那样。同样也包括延迟 SLE 相关慢性进展。SLE 诊断中使用的实验室测试包括化学(包括测定 IFN α 水平)、血液学、血清学和放射学测试。因此，可使用监测任何上述内容的任何临

床或生物化学实验确定特定治疗是否是治疗 SLE 的治疗有效剂量。本领域一般技术人员能够基于如对象大小、对象症状严重性和特定组合物或所选给药途径因素来确定此类量。

如本文所用术语“无响应”和“难治性”描述用目前可用的疾病或紊乱的疗法(如预防剂或治疗剂)治疗的病人。一般地,这类患者患有严重的持续活动的疾病,且需要额外治疗来缓解与该疾病有关的症状。

在本文中,浓度、含量、细胞计数、百分数和其它数值均可用范围的形式表示。也应理解,使用这种范围形式只是为了方便和简洁,应该被弹性地借读为包括但不限于范围上下限所明确提及的数值,还应包括该范围内包括的所有单个数值或子范围,就好像明确提及各个数值和子范围那样。

附图简要说明

出于展示本发明代表性实施方式的目的,本文提供附图。

图 1. 用于生产 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖, 0.02%聚山梨酯 20, pH 6.0 中的 100 g/L 13H5 的流程图。

图 2. 40°C 时 13H5 制剂(100 mg/ml, 制剂 E)的稳定性。所述制剂含有利用不同生产工艺从同一细胞系中产生的抗体。对 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)进行作图。

图 3. 5°C 时 13H5 制剂(100 mg/ml, 制剂 E)的稳定性。所述制剂含有利用不同生产工艺从同一细胞系中产生的抗体。对 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)进行作图。

图 4. 40°C 时 13H5 制剂(100 mg/ml)的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 5. 40°C 时 13H5 制剂稳定性的浓度依赖性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 6. 40°C 时 13H5 制剂(100 mg/ml)稳定性的 pH 依赖性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 7. 13H5(制剂 A, 100 mg/ml)的稳定性与抗体 X(Mab X)的稳定性十分相似, 高于抗体 Y(Mab Y)的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 8.5°C 时 13H5 制剂的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 9.5°C 时 13H5、抗体 Y (Mab Y) 以及抗体 X(Mab X) 制剂的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 10. 在 40°C 时 13H5 制剂的稳定性。通过 RF-HPLC 测定降解产物的总浓度(片段百分数(%))以确定抗体随时间的降解。获得的抗体 Y(Mab Y) 的结果包含于图中作为参考。

图 11. 在 5°C 时制剂 E 和 B 中 13H5(100 mg/ml) 的稳定性。通过 RF-HPLC 测定降解产物的总浓度(片段百分数(%))以确定抗体随时间的降解。获得的抗体 Y(Mab Y) 的结果包含于图中作为参考。

图 12.13H5 (100 mg/ml) 制剂在 pH 6.0, 40°C 时的稳定性。通过测定不同抗体制剂的 Mono Q 离子交换色谱柱洗脱情况监测抗体随时间的降解；图表中显示完整抗体峰前洗脱的蛋白质的百分数(%)。

图 13.13H5 (100 mg/ml) 制剂在 5°C 时的稳定性。通过测定不同抗体制剂的 Mono Q 离子交换色谱柱洗脱情况监测抗体随时间的降解；对完整抗体峰前洗脱的蛋白质的百分数(%)进行作图。获得的抗体 Z(Mab Z) 的结果包含于图中作为参考。

图 14.13H5 (100 mg/ml) 制剂的稳定性。肉眼测定不同制剂的视觉外观。将制剂在 5°C 储存 9 个月。

图 15.125 mg/ml、150 mg/ml、175 mg/ml 和 200 mg/ml 13H5 制剂在 40°C 的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 16.125 mg/ml、150 mg/ml、175 mg/ml 和 200 mg/ml 13H5 制剂在 5°C 的稳定性。图表显示 SEC 测定的不同时间点制剂中聚集体含量百分数(%)。

图 17.125 mg/ml、150 mg/ml、175 mg/ml 和 200 mg/ml 13H5 制剂在 40°C 的稳定性。通过测定不同抗体制剂的 Mono Q 离子交换色谱柱洗脱情况监测抗体随时间的降解；对完整抗体峰前洗脱的蛋白质的百分数(%)进行作图。

图 18.125 mg/ml, 150 mg/ml, 175 mg/ml 和 200 mg/ml 13H5 制剂在 5°C 时的稳定性。通过测定不同抗体制剂的 Mono Q 离子交换色谱柱洗脱情况监测抗体随时间的降解；图表中显示完整抗体峰前洗脱的蛋白质的百分数(%)。5. 发明

详述

本发明涉及特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体或其片段的稳定的高浓度液体制剂。在某些实施方式中，抗-干扰素 α 抗体或其片段的稳定的高浓度液体制剂适于对人类对象进行胃肠道外给药。在一个具体实施方式中，本发明稳定的高浓度液体制剂适于对人类对象进行皮下给药。5.1. 抗体制剂

在特定实施方式中，本发明涉及特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体的稳定液体制剂，所述制剂的抗体聚集水平和/或片段化水平低至无法检测到，和/或在制造、制备、运输和长期储存中的生物学活性丧失非常少甚至没有丧失。本发明也涉及特异性结合人干扰素 α 多肽的抗体的体内半衰期延长的稳定液体制剂，所述制剂的抗体聚集水平和/或片段化水平低至无法检测到，并且抗体的生物学活性丧失非常少甚至没有丧失。

在一个实施方式中，本发明的液体制剂是水性制剂。在一个具体实施方式中，本发明的液体制剂是水性载体是蒸馏水的水性制剂。

在一个实施方式中，本发明制剂是无菌的。

在一个实施方式中，本发明制剂是均一的。

在一个实施方式中，本发明制剂是等渗的。

本发明提供了 13H5、13H7 和 7H9 抗人干扰素 α 抗体的稳定高浓度液体制剂(参见美国专利公开号 2007/0014724A1)。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗体或其片段，其中所述抗体或其片段包含具有 SEQ ID NO:2 氨基酸序列的 VH 结构域和具有 SEQ ID NO:7 氨基酸序列的 VL 结构域。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗体，其中所述抗体包含具有 SEQ ID NO:1 氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:6 氨基酸序列的轻链。在另一实施方式中，本发明制剂包含 13H7 抗体或其片段，其中所述抗体或其片段包含具有 SEQ ID NO:11 氨基酸序列的 VH 结构域和具有 SEQ ID NO:15 氨基酸序列的 VL 结构域。在另一实施方式中，本发明制剂包含 7H9 抗体或其片段，其中所述抗体或其片段包含具有 SEQ ID NO:19 氨基酸序列的 VH 结构域和一个具有 SEQ ID NO:23 氨基酸序列的 VL 结构域。

本发明包括含有感兴趣的单独抗体(包括其抗体片段)，例如，免疫特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的稳定液体制剂。本发明也包括含有两种或多种感兴

趣抗体(包括其抗体片段), 例如, 免疫特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的稳定液体制剂。在一个具体实施方式中, 本发明的稳定的液体制剂包含特异性结合人干扰素 α 抗体的13H5、13H7或7H9或其片段。在另一实施方式中, 本发明的稳定的液体制剂包含两种或多种特异性结合 α 干扰素多肽的抗体(包括其抗体片段), 其中一种抗体(包括其抗体片段)是13H5、13H7或7H9或其抗原结合片段。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含至少约1 mg/ml、至少约5 mg/ml、至少约10 mg/ml、至少约20 mg/ml、至少约30 mg/ml、至少约40 mg/ml、至少约50 mg/ml、至少约60 mg/ml、至少约70 mg/ml、至少约80 mg/ml、至少约90 mg/ml、至少约100 mg/ml、至少约110 mg/ml、至少约120 mg/ml、至少约130 mg/ml、至少约140 mg/ml、至少约150 mg/ml、至少约160 mg/ml、至少约170 mg/ml、至少约180 mg/ml、至少约190 mg/ml、至少约200 mg/ml、至少约250 mg/ml、或至少约300 mg/ml抗干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含至少约100 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含至少约125 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含至少约150 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含至少约175 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含至少约200 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在另一实施方式中, 本发明制剂包含约1 mg/ml至25 mg/ml、约1 mg/ml至200 mg/ml、约25 mg/ml至200 mg/ml、约50 mg/ml至200 mg/ml、约75 mg/ml至200 mg/ml、约100 mg/ml至200 mg/ml、约125 mg/ml至200 mg/ml、约150 mg/ml至200 mg/ml、约25 mg/ml至150 mg/ml、约50 mg/ml至150 mg/ml、约75 mg/ml至150 mg/ml、约100 mg/ml至150 mg/ml、约125 mg/ml至150 mg/ml、约25 mg/ml至125 mg/ml、约50 mg/ml至125 mg/ml、约75 mg/ml至125 mg/ml、约100 mg/ml至125 mg/ml、约25 mg/ml至100 mg/ml、约50 mg/ml至100 mg/ml、约75 mg/ml至100 mg/ml、约25 mg/ml至75 mg/ml、约50 mg/ml至75 mg/ml、或约25 mg/ml至50 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含约90 mg/ml-约110 mg/ml抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含约

100 mg/ml-约 210 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在另一实施方式中，本文所述制剂包含约 20 mg/ml、约 30 mg/ml、约 40 mg/ml、约 50 mg/ml、约 60 mg/ml、约 70 mg/ml、约 80 mg/ml、约 90 mg/ml、约 100 mg/ml、约 110 mg/ml、约 120 mg/ml、约 130 mg/ml、约 140 mg/ml、约 150 mg/ml、约 160 mg/ml、约 170 mg/ml、约 180 mg/ml、约 190 mg/ml、约 200 mg/ml、约 250 mg/ml、或约 300 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 100 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 125 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 150 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 175 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 200 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 1 mg/ml、至少 5 mg/ml、至少 10 mg/ml、至少 20 mg/ml、至少 30 mg/ml、至少 40 mg/ml、至少 50 mg/ml、至少 60 mg/ml、至少 70 mg/ml、至少 80 mg/ml、至少 90 mg/ml、至少 100 mg/ml、至少 110 mg/ml、至少 120 mg/ml、至少 130 mg/ml、至少 140 mg/ml、至少 150 mg/ml、至少 160 mg/ml、至少 170 mg/ml、至少 180 mg/ml、至少 190 mg/ml、至少 200 mg/ml、至少 250 mg/ml、或至少 300 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 100 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 125 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 150 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 175 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 200 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在另一实施方式中，本发明制剂包含 1 mg/ml-25 mg/ml、1 mg/ml-200 mg/ml、25 mg/ml-200 mg/ml、50 mg/ml-200 mg/ml、75 mg/ml-200 mg/ml、100 mg/ml-200 mg/ml、125 mg/ml-200 mg/ml、150 mg/ml-200 mg/ml、25 mg/ml-150 mg/ml、50 mg/ml-150 mg/ml、75 mg/ml-150 mg/ml、100 mg/ml-150 mg/ml、125 mg/ml-150 mg/ml、25 mg/ml-125 mg/ml、50 mg/ml-125 mg/ml、75 mg/ml-125 mg/ml、100 mg/ml-125 mg/ml、25 mg/ml-100 mg/ml、50 mg/ml-100 mg/ml、75 mg/ml-100 mg/ml、25 mg/ml-75 mg/ml、50

mg/ml-75 mg/ml、或 25 mg/ml-50 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 90 mg/ml-110 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 100 mg/ml-210 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在另一实施方式中，本文所述制剂包含 20 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml、50 mg/ml、60 mg/ml、70 mg/ml、80 mg/ml、90 mg/ml、100 mg/ml、110 mg/ml、120 mg/ml、130 mg/ml、140 mg/ml、150 mg/ml、160 mg/ml、170 mg/ml、180 mg/ml、190 mg/ml、200 mg/ml、250 mg/ml、或 300 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 100 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 125 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 150 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 175 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 200 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约 20 mg/ml、至少约 30 mg/ml、至少约 40 mg/ml、至少约 50 mg/ml、至少约 60 mg/ml、至少约 70 mg/ml、至少约 80 mg/ml、至少约 90 mg/ml、至少约 100 mg/ml、至少约 110 mg/ml、至少约 120 mg/ml、至少约 130 mg/ml、至少约 140 mg/ml、至少约 150 mg/ml、至少约 160 mg/ml、至少约 170 mg/ml、至少约 180 mg/ml、至少约 190 mg/ml、至少约 200 mg/ml、至少约 250 mg/ml、或至少约 300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少约 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少约 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少约 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少约 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 25 mg/ml 至 200 mg/ml、约 50 mg/ml 至 200 mg/ml、约 75 mg/ml 至 200 mg/ml、约 100 mg/ml 至 200 mg/ml、约 125 mg/ml 至 200 mg/ml、约 150 mg/ml 至 200 mg/ml、约 25 mg/ml 至 150 mg/ml、约 50 mg/ml 至 150 mg/ml、约 75 mg/ml 至 150 mg/ml、约 100 mg/ml 至 150 mg/ml、约 125 mg/ml 至 150 mg/ml、约 25 mg/ml

至 125 mg/ml、约 50 mg/ml 至 125 mg/ml、约 75 mg/ml 至 125 mg/ml、约 100 mg/ml 至 125 mg/ml、约 25 mg/ml 至 100 mg/ml、约 50 mg/ml 至 100 mg/ml、约 75 mg/ml 至 100 mg/ml、约 25 mg/ml 至 75 mg/ml、约 50 mg/ml 至 75 mg/ml、或约 25 mg/ml 至 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 90 mg/ml-约 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 100 mg/ml-约 210 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在另一实施方式中，本文所述制剂包含约 20 mg/ml、约 30mg/ml、约 40mg/ml、约 50mg/ml、约 60mg/ml、约 70mg/ml、约 80mg/ml、约 90mg/ml、约 100mg/ml、约 110mg/ml、约 120mg/ml、约 130mg/ml、约 140mg/ml、约 150mg/ml、约 160mg/ml、约 170mg/ml、约 180mg/ml、约 190mg/ml、约 200mg/ml、约 250mg/ml、或约 300mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约 20 mg/ml、至少约 30 mg/ml、至少约 40 mg/ml、至少约 50 mg/ml、至少约 60 mg/ml、至少约 70 mg/ml、至少约 80 mg/ml、至少约 90 mg/ml、至少约 100 mg/ml、至少约 110 mg/ml、至少约 120 mg/ml、至少约 130 mg/ml、至少约 140 mg/ml、至少约 150 mg/ml、至少约 160 mg/ml、至少约 170 mg/ml、至少约 180 mg/ml、至少约 190 mg/ml、至少约 200 mg/ml、至少约 250 mg/ml、或至少约 300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在另一实施方式中，本发明制剂包含 25 mg/ml-200 mg/ml、50 mg/ml-200 mg/ml、75 mg/ml-200 mg/ml、100 mg/ml-200 mg/ml、125 mg/ml-200 mg/ml、150 mg/ml-200 mg/ml、25 mg/ml-150 mg/ml、50 mg/ml-150 mg/ml、75 mg/ml-150 mg/ml、100 mg/ml-150 mg/ml、125 mg/ml-150 mg/ml、25 mg/ml-125 mg/ml、50 mg/ml-125 mg/ml、75 mg/ml-125 mg/ml、100 mg/ml-125 mg/ml、25 mg/ml-100 mg/ml、50 mg/ml-100 mg/ml、75 mg/ml-100

mg/ml、25 mg/ml-75 mg/ml、50 mg/ml-75 mg/ml 或 25 mg/ml-50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 90 mg/ml-110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 100 mg/ml-210 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在另一实施方式中，本文所述制剂包含 20 mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、50mg/ml、60mg/ml、70mg/ml、80mg/ml、90mg/ml、100mg/ml、110mg/ml、120mg/ml、130mg/ml、140mg/ml、150mg/ml、160mg/ml、170mg/ml、180mg/ml、190mg/ml、200mg/ml、250mg/ml、或 300mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。

本发明的制剂还可任选包含常用赋形剂和/或添加剂，如缓冲剂、糖、盐和表面活性剂。此外或或者，本发明制剂还可包含常用的赋形剂和/或添加剂，例如但不限于：增溶剂、稀释剂、粘合剂、稳定剂、盐、亲脂性溶剂、氨基酸、螯合剂、防腐剂等。

在某些实施方式中，缓冲剂选自组氨酸、柠檬酸盐、磷酸盐、甘氨酸和乙酸盐。在其它实施方式中，糖赋形剂选自海藻糖、蔗糖、甘露醇、麦芽糖或棉子糖。在另一实施方式中，表面活性剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 80 和普罗流尼 F68。在另一实施方式中，盐选自 NaCl、KCl、MgCl₂ 和 CaCl₂。

本发明制剂还可任选包含其它常用的辅助组分，例如但不限于，合适的赋形剂、多元醇、增溶剂、稀释剂、粘合剂、稳定剂、亲脂性溶剂、螯合剂、防腐剂等。

本发明制剂包含缓冲剂或 pH 调节剂，以改进对 pH 的控制。在一个实施方式中，本发明制剂的 pH 为约 3.0-约 9.0、约 4.0-约 8.0、约 5.0-约 8.0、约 5.0-约 7.0、约 5.0-约 6.5、约 5.5-约 8.0、约 5.5-约 7.0、或者约 5.5-约 6.5。在另一实施方式中，本发明制剂 pH 为约 3.0、约 3.5、约 4.0、约 4.5、约 5.0、约 5.1、约 5.2、约 5.3、约 5.4、约 5.5、约 5.6、约 5.7、约 5.8、约 5.9、约 6.0、约 6.1、约 6.2、约 6.3、约 6.4、约 6.5、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.5、约 8.0、约 8.5、或约 9.0。在一个具体实施方式中，本发明制剂 pH 约 6.0。

本发明制剂包含缓冲剂或 pH 调节剂，以改进对 pH 的控制。在一个实施

方式中,本发明制剂 pH 为 3.0-9.0、4.0-8.0、5.0-8.0、5.0-7.0、5.0-6.5、5.5-8.0、5.5-7.0 或 5.5-6.5。在另一实施方式中,本发明制剂 pH 为 3.0、3.5、4.0、4.5、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、7.0、7.5、8.0、8.5 或 9.0。在一个具体实施方式中,本发明制剂 pH 为 6.0。

所述制剂的 pH 通常不应等于该制剂所用特定抗体(包括其抗体片段)的等电点(例如但不限于, 13H5、13H7 或 7H9 的等电点, 范围为约 4.0-8.0, 或约 5.5-6.5。

所述制剂的 pH 通常不应等于该制剂所用特定抗体(包括其抗体片段)的等电点(例如但不限于, 13H5、13H7 或 7H9 的等电点, 范围为 4.0-8.0, 或 5.5-6.5。

通常,缓冲剂是由有机或无机的酸或碱制备的盐。代表性缓冲剂包括但不限于:有机酸盐,如柠檬酸、抗坏血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的盐; Tris、盐酸氨基丁三醇或磷酸盐缓冲剂。此外,氨基酸组分也可对缓冲容量起作用。可作为缓冲剂用于本发明制剂的代表性氨基酸组分包括但不限于甘氨酸和组氨酸。在某些实施方式中,所述缓冲剂选自组氨酸、柠檬酸盐、磷酸盐、甘氨酸和乙酸盐。在一个具体实施方式中,所述缓冲剂是组氨酸。在另一具体实施方式中,所述缓冲剂是柠檬酸盐。缓冲剂的纯度应为至少 98%、至少 99%或至少 99.5%。提到组氨酸时,本文所用术语“纯度”指本领域所理解的组氨酸的化学纯度,如《默克索引》(The Merck Index),第 13 版, O'Neil 等编(默克公司(Merck 和 Co.), 2001)所述。

缓冲剂是应用浓度一般为约 1 mM-200 mM,或其间的任何范围或值,这取决于所需的离子强度和缓冲容量。用于胃肠道外制剂的常规缓冲剂的普通浓度可参见《药物剂型:胃肠道外给药》(Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications),第 1 卷,第 2 版,第 5 章,第 194 页, De Luca 和 Boylan, “小体积胃肠道外给药剂型(Formulation of Small Volume Parenterals)”, 表 5: 胃肠道外产品中常用的添加剂(Commonly used additives in Parenteral Products)。在一个实施方式中,该缓冲剂的浓度为约 1 mM、约 5 mM、约 10 mM、约 15 mM、约 20 mM、约 25 mM、约 30 mM、约 35 mM、约 40 mM、约 45 mM、约 50 mM、约 60 mM、约 70 mM、约 80 mM、约 90 mM 或约 100 mM。在一个实施方式

中,该缓冲剂的浓度为 1 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM。在一个具体实施方式中,该缓冲剂的浓度为约 10-50 mM。在另一具体实施方式中,该缓冲剂的浓度为约 10-50 mM。

缓冲剂是应用浓度一般为 1 mM-200 mM,或其间的任何范围或值,这取决于所需的离子强度和缓冲容量。用于胃肠道外制剂的常规缓冲剂的普通浓度可参见《药物剂型:胃肠道外给药》(Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications),第1卷,第2版,第5章,第194页,De Luca和Boylan,“小体积胃肠道外给药剂型(Formulation of Small Volume Parenterals)”,表5:胃肠道外产品中常用的添加剂(Commonly used additives in Parenteral Products)。在一个实施方式中,该缓冲剂的浓度为 1 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM。在一个实施方式中,该缓冲剂的浓度为 1 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM。在一个具体实施方式中,该缓冲剂的浓度为约 10-50 mM。在另一具体实施方式中,该缓冲剂的浓度为约 10-50 mM。

在某些实施方式中,本发明制剂包含缓冲剂。在一个实施方式中,所述缓冲剂选自组氨酸、柠檬酸盐、磷酸盐、甘氨酸和乙酸盐。在一个具体实施方式中,本发明制剂包含组氨酸作为缓冲剂。在另一实施方式中,本发明制剂包含柠檬酸盐缓冲剂。

在一个实施方式中,本发明制剂包含至少约 1 mM、至少约 5 mM、至少约 10 mM、至少约 20 mM、至少约 30 mM、至少约 40 mM、至少约 50 mM、至少约 75 mM、至少约 100 mM、至少约 150 mM 或至少约 200 mM 组氨酸。在另一实施方式中,本发明制剂包含约 1 mM 至 200 mM、约 1 mM 至 150 mM、约 1 mM 至 100 mM、约 1 mM 至 75 mM、约 10 mM 至 200 mM、约 10 mM 至 150 mM、约 10 mM 至 100 mM、约 10 mM 至 75 mM、约 10 mM 至 50 mM、约 10 mM 至 40 mM、约 10 mM 至 30 mM、约 20 mM 至 75 mM、约 20 mM 至 50 mM、约 20 mM 至 40 mM 或约 20 mM 至 30 mM 组氨酸。在本发明的另一实施方式中,包含约 1 mM、约 5 mM、约 10 mM、约 20 mM、约 25 mM、约

30 mM、约 35 mM、约 40 mM、约 45 mM、约 50 mM、约 60 mM、约 70 mM、约 80 mM、约 90 mM、约 100 mM、约 150 mM 或约 200 mM 组氨酸。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 1 mM、至少 5 mM、至少 10 mM、至少 20 mM、至少 30 mM、至少 40 mM、至少 50 mM、至少 75 mM、至少 100 mM、至少 150 mM 或至少 200 mM 组氨酸。在另一实施方式中，本发明制剂包含 1 mM 至 200 mM、1 mM 至 150 mM、1 mM 至 100 mM、1 mM 至 75 mM、10 mM 至 200 mM、10 mM 至 150 mM、10 mM 至 100 mM、10 mM 至 75 mM、10 mM 至 50 mM、10 mM 至 40 mM、10 mM 至 30 mM、20 mM 至 75 mM、20 mM 至 50 mM、20 mM 至 40 mM 或 20 mM 至 30 mM 组氨酸。在本发明的另一实施方式中，包含 1 mM、5 mM、10 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM、150 mM 或 200 mM 组氨酸。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 25 mM 组氨酸。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约 1 mM、至少约 5 mM、至少约 10 mM、至少约 20 mM、至少约 30 mM、至少约 40 mM、至少约 50 mM、至少约 75 mM、至少约 100 mM、至少约 150 mM 或至少约 200 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 1 mM 至 200 mM、约 1 mM 至 150 mM、约 1 mM 至 100 mM、约 1 mM 至 75 mM、约 10 mM 至 200 mM、约 10 mM 至 150 mM、约 10 mM 至 100 mM、约 10 mM 至 75 mM、约 10 mM 至 50 mM、约 10 mM 至 40 mM、约 10 mM 至 30 mM、约 20 mM 至 75 mM、约 20 mM 至 50 mM、约 20 mM 至 40 mM 或约 20 mM 至 30 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在本发明的另一实施方式中，包含约 1 mM、约 5 mM、约 10 mM、约 20 mM、约 25 mM、约 30 mM、约 35 mM、约 40 mM、约 45 mM、约 50 mM、约 60 mM、约 70 mM、约 80 mM、约 90 mM、约 100 mM、约 150 mM 或约 200 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 20 mM 柠檬酸盐缓冲剂。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 1 mM、至少 5 mM、至少 10 mM、至少 20 mM、至少 30 mM、至少 40 mM、至少 50 mM、至少 75 mM、至少 100 mM、至少 150 mM 或至少 200 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在另一实施方式中，本

发明制剂包含 1 mM 至 200 mM、1 mM 至 150 mM、1 mM 至 100 mM、1 mM 至 75 mM、10 mM 至 200 mM、10 mM 至 150 mM、10 mM 至 100 mM、10 mM 至 75 mM、10 mM 至 50 mM、10 mM 至 40 mM、10 mM 至 30 mM、20 mM 至 75 mM、20 mM 至 50 mM、20 mM 至 40 mM 或 20 mM 至 30 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在本发明的另一实施方式中，包含 1 mM、5 mM、10 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM、150 mM 或 200 mM 柠檬酸盐缓冲剂。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 20 mM 柠檬酸盐缓冲剂。

在某些实施方式中，本发明制剂包含糖赋形剂。糖赋形剂可用作(例如)粘度增强剂、稳定剂、填充剂、增溶剂等。糖赋形剂的含量通常为约 1-99%重量/体积。在一个实施方式中，糖赋形剂的含量为约 0.1-20%。在另一实施方式中，糖赋形剂的含量为约 0.1-15%。在一个具体实施方式中，糖赋形剂的含量为约 0.1%至 5%、约 1%至 20%、约 5%至 15%、约 8%至 10%、约 10%和约 15%、约 15%至约 20%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1-20%、5-15%、8-10%、10-15%或 15-20%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为约 0.1-5%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为约 5-10%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为约 15-20%。在其它具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、10%、15%、20%。

在某些实施方式中，本发明制剂包含糖赋形剂。糖赋形剂可用作(例如)粘度增强剂、稳定剂、填充剂、增溶剂等。糖赋形剂的含量通常为 1-99%重量或体积。在一个实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1-20%。在另一实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1-15%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1%-5%、1%-20%、5%-15%、8%-10%、10%-15%、15%-20%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1-20%、5-15%、8-10%、10-15%或 15-20%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 0.1-5%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 5-10%。在另一具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 15-20%。在其它具体实施方式中，糖赋形剂的含量为 1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、10%、15%、20%。

适用于本发明制剂的糖赋形剂包括例如：单糖，如果糖、麦芽糖、半乳糖、

葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等；二糖，如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等；多糖，如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、右旋糖苷、淀粉等；以及醛醇，如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡糖醇)等。在一个实施方式中，用于本发明的糖赋形剂选自蔗糖、海藻糖、乳糖、甘露醇或棉子糖。在一个具体实施方式中，糖赋形剂是海藻糖。在一个具体实施方式中，糖赋形剂是甘露醇。在另一具体实施方式中，糖赋形剂是蔗糖。在另一具体实施方式中，糖赋形剂是棉子糖。糖赋形剂的纯度应为至少98%、至少99%或至少99.5%。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约1%、至少约2%、至少约4%、至少约8%、至少约20%、至少约30%或至少约40%海藻糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含约1%至40%、约1%至30%、约1%至20%、约2%至40%、约2%至30%、约2%至20%、约4%至40%、约4%至30%或约4%至20%海藻糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含约1%、约2%、约4%、约8%、约20%、约30%或约40%海藻糖。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约8%海藻糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约1%、至少约2%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约10%、至少约20%、至少约30%或至少约40%蔗糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含约1%至40%、约1%至30%、约1%至20%、约2%至40%、约2%至30%、约2%至20%、约4%至40%、约4%至30%或约4%至20%海藻糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含约1%、约2%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约20%、约30%或约40%蔗糖。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约5%蔗糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含多元醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含甘露醇。在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约0.1%、至少约0.25%、至少约0.5%、至少约1%、至少约1.5%、至少约3%、至少约6%、至少约10%或至少约20%甘露醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含约0.1%至20%、约0.1%至10%、约0.1%至6%、约0.1%至3%、约0.25%至20%、约0.25%至10%、约0.25%至6%、约0.25%至3%、约0.5%至20%、约0.5%至10%、约0.5%至6%、约0.5%至3%、约1%至20%、约1%至10%、约1%至

6%或约 1%至 3%甘露醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 0.1%、约 0.25%、约 0.5%、约 1%、约 1.5%、约 3%、约 6%、约 10%或约 20%甘露醇。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 1.5%甘露醇。

在一个实施方式中、本发明制剂包含至少 1%、至少 2%、至少 4%、至少 8%、至少 20%、至少 30%或至少 40%海藻糖。在另一实施方式中、本发明制剂包含 1%至 40%、1%至 30%、1%至 20%、2%至 40%、2%至 30%、2%至 20%、4%至 40%、4%至 30%或 4%至 20%海藻糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含 1%、2%、4%、8%、20%、30%或 40%海藻糖。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 8%海藻糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 1%、至少 2%、至少 4%、至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 10%、至少 20%、至少 30%或至少 40%蔗糖。在另一实施方式中、本发明制剂包含 1%至 40%、1%至 30%、1%至 20%、2%至 40%、2%至 30%、2%至 20%、4%至 40%、4%至 30%或 4%至 20%海藻糖。在另一实施方式中，本发明制剂包含 1%、2%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%或 40%蔗糖。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 5%蔗糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含多元醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含甘露醇。在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 0.1%、至少 0.25%、至少 0.5%、至少 1%、至少 1.5%、至少 3%、至少 6%、至少 10%或至少 20%甘露醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含 0.1%至 20%、0.1%至 10%、0.1%至 6%、0.1%至 3%、0.25%至 20%、0.25%至 10%、0.25%至 6%、0.25%至 3%、0.5%至 20%、0.5%至 10%、0.5%至 6%、0.5%至 3%、1%至 20%、1%至 10%、1%至 6%或 1%至 3%甘露醇。在另一实施方式中，本发明制剂包含 0.1%、0.25%、0.5%、约 1%、1.5%、3%、6%、10%或 20%甘露醇。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 1.5%甘露醇。

在一个实施方式中，本发明制剂包含赋形剂。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含至少一种选自下组的赋形剂：糖、盐、表面活性剂、氨基酸、多元醇、螯合剂、乳化剂和防腐剂。在某些实施方式中，本发明制剂包含盐。在一个实施方式中，本发明制剂包含选自下组的盐：NaCl、KCl、CaCl₂ 和 MgCl₂。

在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 NaCl。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少约 10 mM、至少约 25 mM、至少约 50 mM、至少约 75 mM、至少约 100 mM、至少约 125 mM、至少约 150 mM、至少约 175 mM、至少约 200 mM 或至少约 300 mM 氯化钠。在另一实施方式中，本文所述制剂包含约 10mM 至 300mM、约 10mM 至 200mM、约 10mM 至 175mM、约 10mM 至 150mM、约 25mM 至 300mM、约 25mM 至 200mM、约 25mM 至 175mM、约 25mM 至 150mM、约 50mM 至 300mM、约 50mM 至 200mM、约 50mM 至 175mM、约 50mM 至 150mM、约 75mM 至 300mM、约 75mM 至 200mM、约 75mM 至 175mM、约 75mM 至 150mM、约 100mM 至 300mM、约 100mM 至 200mM、约 100mM 至 175mM 或约 100mM 至 150mM 氯化钠。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 10 mM、约 25 mM、约 50 mM、约 75 mM、约 100 mM、约 125 mM、约 150 mM、约 175 mM、约 200 mM 或约 300 mM 氯化钠。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 125 mM 氯化钠。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 10 mM、至少 25 mM、至少 50 mM、至少 75 mM、至少 100 mM、至少 125 mM、至少 150 mM、至少 175 mM、至少 200 mM 或至少 300 mM 氯化钠。在另一实施方式中，本文所述制剂包含 10mM 至 300mM、10mM 至 200mM、10mM 至 175mM、10mM 至 150mM、25mM 至 300mM、25mM 至 200mM、25mM 至 175mM、25mM 至 150mM、50mM 至 300mM、50mM 至 200mM、50mM 至 175mM、50mM 至 150mM、75mM 至 300mM、75mM 至 200mM、75mM 至 175mM、75mM 至 150mM、100mM 至 300mM、100mM 至 200mM、100mM 至 175mM 或 100mM 至 150mM 氯化钠。在另一实施方式中，本发明制剂包含 10 mM、25 mM、50 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM 或 300 mM 氯化钠。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 125 mM 氯化钠。

本发明制剂还可包含表面活性剂。本文所用术语“表面活性剂”指具有两亲结构的有机物；即，它们由溶解性倾向相反的基团，一般是易溶于油的烃链和易溶于水的离子基团组成。可根据表面活性部分的电荷，将表面活性剂分成阴离子、阳离子和非离子型表面活性剂。表面活性剂常常用作各种药物组合物和生物物质制剂的湿润剂、乳化剂、增溶剂和分散剂。任选地，可以在本发明

制剂中加入药学上可接受的表面活性剂,例如聚山梨酯(如聚山梨酯 20 或 80);泊洛沙姆(如泊洛沙姆 188);曲通;辛基糖苷钠;月桂基-、肉豆蔻基-、亚油酰-或硬脂酰-磺基甜菜碱;月桂基-、肉豆蔻基-、亚油酰-或硬脂酰-肌氨酸;亚油酰-、肉豆蔻基-或鲸蜡基-甜菜碱;月桂酰氨基丙基-、椰油酰氨基丙基-、亚油酰氨基丙基-、肉豆蔻酰氨基丙基-、棕榈酰氨基丙基-或异硬脂酰氨基丙基-甜菜碱(如月桂酰氨基丙基);肉豆蔻酰氨基丙基-、棕榈酰氨基丙基-或异硬脂酰氨基丙基-二甲胺;甲基椰油酰牛磺酸钠(sodium methyl cocoyl-aurate)、或甲基油酰-牛磺酸二钠;和 MONAQUA™ 系列产品(梦娜工业公司(Mona Industries, Inc.), 新泽西州帕特森(Paterson, N.J.)), 聚乙二醇、聚丙二醇以及乙二醇和丙二醇的共聚物(如普罗流尼(Pluronic)、PF68 等), 以降低聚集。如果用泵或塑料容器给予该制剂, 表面活性剂特别有用。存在药学上可接受的表面活性剂能减轻蛋白质聚集的倾向。在一个具体实施方式中, 本发明制剂含有聚山梨酯, 其浓度范围为约 0.001-1%、约 0.001-0.1%、约 0.01-0.1%。在其它具体实施方式中, 本发明制剂含有聚山梨酯, 其浓度为 0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.015%或 0.02%。在另一具体实施方式中, 聚山梨酯是聚山梨酯-80。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含浓度为 0.001%-1%, 或 0.001%-0.1%或 0.01%-0.1%的聚山梨酯。在其它具体实施方式中, 本发明制剂含有聚山梨酯, 其浓度为 0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.015%或 0.02%。在另一具体实施方式中, 聚山梨酯是聚山梨酯-80。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含表面活性剂。在一个实施方式中, 本发明制剂包含聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60 或聚山梨酯 80。在一个具体实施方式中, 本发明制剂包含聚山梨酯 80。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含至少约 0.001%、至少约 0.002%、至少约 0.005%、至少约 0.01%、至少约 0.02%、至少约 0.05%、至少约 0.1%、至少约 0.2%或至少约 0.5%聚山梨酯 80。在另一实施方式中, 本发明制剂包含约 0.001%至 0.5%、约 0.001%至 0.2%、约 0.001%至 0.1%、约 0.001%至 0.05%、约 0.002%至 0.5%、约 0.002%至 0.2%、约 0.002%至 0.1%、约 0.002%至 0.05%、约 0.005%至 0.5%、约 0.005%至 0.2%、约 0.005%至 0.1%、约 0.005%至 0.05%、

约 0.01%至 0.5%、约 0.01%至 0.2%、约 0.01%至 0.1%或约 0.01%至 0.05%聚山梨酯 80。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 0.001%、约 0.002%、约 0.005%、约 0.01%、约 0.02%、约 0.05%、约 0.1%、约 0.2%和约 0.5%聚山梨酯 80。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 0.02%聚山梨酯 80。

在一个实施方式中，本发明制剂包含至少 0.001%、至少 0.002%、至少 0.005%、至少 0.01%、至少 0.02%、至少 0.05%、至少 0.1%、至少 0.2%或至少 0.5%聚山梨酯 80。在另一实施方式中、本发明制剂包含 0.001%至 0.5%、0.001%至 0.2%、0.001%至 0.1%、0.001%至 0.05%、0.002%至 0.5%、0.002%至 0.2%、0.002%至 0.1%、0.002%至 0.05%、0.005%至 0.5%、0.005%至 0.2%、0.005%至 0.1%、0.005%至 0.05%、0.01%至 0.5%、0.01%至 0.2%、0.01%至 0.1%或 0.01%至 0.05%聚山梨酯 80。在另一实施方式中，本发明制剂包含 0.001%、0.002%、0.005%、0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%和 0.5%聚山梨酯 80。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 0.02%聚山梨酯 80。

任选地，本发明制剂还可包含其它常见的赋形剂和/或添加剂，包括但不限于：稀释剂、粘合剂、稳定剂、亲脂性溶剂、防腐剂、佐剂等。本发明制剂中可使用药学上可接受的赋形剂和/或添加剂。任选地，可将常用赋形剂/添加剂，如药学上可接受的螯合剂(例如但不限于 EDTA、DTPA 或 EGTA)加入本发明制剂中，以降低聚集。如果用泵或塑料容器给予该制剂，这些添加剂特别有用。

任选地，可以任何合适浓度将防腐剂如苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、苯基亚硝酸汞、苯氧基乙醇、甲醛、氯丁醇、氯化镁(例如但不限于六水合氯化镁)、烷基对羟基苯甲酸酯类(甲酯、乙酯、丙酯、丁酯等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、甲醋吡喃酮钠和硫柳汞或其混合物加入本发明制剂，所述浓度包括例如，约 0.001-5%，或其间的任何范围的值。用于本发明制剂的防腐剂浓度为足以产生抗微生物作用的浓度。这种浓度取决于所选的防腐剂，本领域技术人员易于确定。

考虑用于本发明制剂的其它赋形剂/添加剂包括例如，调味剂、抗微生物剂、甜味剂、抗氧化剂、抗静电剂、脂质如磷脂或脂肪酸、类固醇如胆固醇、蛋白质赋形剂如血清白蛋白(人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA))、明胶、

酪蛋白、成盐的抗衡离子如钠等。适用于本发明制剂的这些和其它已知的药物赋形剂和/或添加剂是本领域已知的，例如参见《雷明顿：药物科学和实践》(Remington: The Science & Practice of Pharmacy)，第 21 版，Lippincott Williams 和 Wilkins, (2005)以及《医师案头参考》(Physician's Desk Reference)，第 60 版，纽约蒙特威尔的医学经济学出版社(Medical Economics, Montvale, N.J.)(2005)。如本领域所熟知或本文所述，按照给药方式、Fc 变体蛋白的溶解度和/或稳定性常规地选择药学上可接受的载体。

本领域技术人员应理解，本发明制剂可能与人血等渗，即本发明制剂与人血的渗透压基本相等。这类等渗制剂的渗透压通常约为 250-350 mOSm。可通过(例如)蒸气压或冰冻型渗透计测定等张性。使用张力调节剂调节制剂的张力。"张力调节剂"是可加入制剂以便为制剂提供等张性的药学上可接受的惰性物质。适用于本发明的张力调节剂包括但不限于：糖、盐和氨基酸。

在某些实施方式中，本发明制剂的渗透压为约 100-1200 mOSm、约 200-1000 mOSm、约 200-800 mOSm、约 200-600 mOSm、约 250-500 mOSm、约 250-400 mOSm 或约 250-350 mOSm。

在某些实施方式中，本发明制剂的渗透压为 100-1200 mOSm、200-1000 mOSm、200-800 mOSm、200-600 mOSm、250-500 mOSm、250-400 mOSm 或 250-350 mOSm。

调节本发明制剂的各种组分中任何一种或任何组合的浓度，以使最终制剂获得所需张力。例如，可按照本领域已知方法(如美国专利 6,685,940)调节糖赋形剂与抗体的比率。在某些实施方式中，糖赋形剂和抗体的摩尔比为约 100 摩尔-1000 摩尔糖赋形剂比约 1 摩尔抗体，或约 200 摩尔-6000 摩尔糖赋形剂比约 1 摩尔抗体，或者约 100 摩尔-510 摩尔糖赋形剂比约 1 摩尔抗体，或从约 100 摩尔-600 摩尔糖赋形剂比约 1 摩尔抗体。

调节本发明制剂的各种组分中任何一种或任何组合的浓度，以使最终制剂获得所需张力。例如，可按照本领域已知方法(如美国专利 6,685,940)调节糖赋形剂与抗体的比率。在某些实施方式中，糖赋形剂和抗体的摩尔比为 100 摩尔-1000 摩尔糖赋形剂比 1 摩尔抗体，或 200 摩尔-6000 摩尔糖赋形剂比 1 摩尔抗体，或者从 100 摩尔-510 摩尔糖赋形剂比 1 摩尔抗体，或从 100 摩尔-600 摩尔

糖赋形剂比 1 摩尔抗体。

可通过调节制剂的盐浓度达到最终制剂所需的等张性。药学上可接受的并适于作为本发明张力调节剂的盐包括但不限于：氯化钠、琥珀酸钠、硫酸钠、氯化钾、氯化镁、硫酸镁和氯化钙。在特定实施方式中，本发明的制剂包含 NaCl、MgCl₂ 和/或 CaCl₂。在一个实施方式中，NaCl 的浓度为约 75 mM-150 mM。在另一实施方式中，MgCl₂ 的浓度为约 1 mM-100 mM。药学上可接受的并适于作为本发明张力调节剂的氨基酸包括但不限于：脯氨酸、丙氨酸、L-精氨酸、天冬酰胺、L-天冬氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸和组氨酸。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸、氯化钠、海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含氯化钠、海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸、海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸、氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，氯化钠和海藻糖。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和海藻糖。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含氯化钠和海藻糖。在一个实施方式中，本发明制剂包含氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含海藻糖和聚山梨酯 80。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸、氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含约 5 mM-100 mM 的组氨酸、约 10 mM-300 mM 的氯化钠、约 0.005%-0.1%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-约 7.0。在一个实施方式中，本发明制剂包含约 10 mM-50 mM 的组氨酸，约 50 mM-200 mM 的氯化钠，约 0.01%-0.05%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.5。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸、约 125 mM 氯化钠和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.5。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸、氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含 5 mM-100 mM 的组氨酸、10 mM-300 mM 的氯化钠、0.005%-0.1%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在一个实施方式中，本发明制剂包含 10 mM-50 mM 的组氨酸，50 mM-200 mM 的氯化钠，0.01%-0.05%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在特定实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.5。在特定实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在特定实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.5。

在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 5.5。在一个实施方式中，本发明制剂由约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 5.5。在一个实施方式中，本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 5.5。

在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为 5.5。在一个实施方式中，本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为 5.5。在一个实施方式中，本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为 5.5。

在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 50 mg/ml

13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.5。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.5。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.5。

在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.5。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.5。在一个实施方式中, 本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.5。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含组氨酸, 氯化钠, 海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中, 本发明制剂包含约 5 mM-100 mM 的组氨酸, 约 10 mM-300 mM 的氯化钠, 约 0.3%-10% 的海藻糖, 约 0.005%-0.1% 的聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为约 5.0-约 7.0。在另一实施方式中, 本发明制剂包含

约 10 mM-50 mM 的组氨酸, 约 50 mM-200 mM 的氯化钠, 约 0.5%-5% 的海藻糖, 约 0.01%-0.05% 的聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为约 5.5-约 6.5。在另一具体实施方式中, 本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠, 约 1.5% 的海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含组氨酸, 氯化钠, 海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 5 mM-100 mM 的组氨酸, 10 mM-300 mM 的氯化钠, 0.3%-10% 的海藻糖和 0.005%-0.1% 的聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式中, 本发明制剂包含 10 mM-50 mM 的组氨酸, 50 mM-200 mM 的氯化钠, 0.5%-5% 的海藻糖和 0.01%-0.05% 的聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为 5.5-6.5。在另一实施方式中, 本发明制剂包含 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在另一实施方式中, 本发明制剂由约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在另一实施方式中, 本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 125 mM 氯化钠, 约 1.5% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。在另一实施方式中, 本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含组氨酸, 海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中, 本发明制剂包含约 5 mM-100 mM 的组氨酸, 约 1%-30% 的海

藻糖，约 0.005%-0.1%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 10 mM-50 mM 的组氨酸，约 4%-20%的海藻糖，约 0.01%-0.05%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.5-6.5。在另一具体实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 8%的海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，海藻糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含 5 mM-100 mM 的组氨酸，约 1%-30%的海藻糖，0.005%-0.1%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含 10 mM-50 mM 的组氨酸，约 4%-20%的海藻糖，0.01%-0.05%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.5-6.5。在另一实施方式中，本发明制剂包含 25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 50 mg/ml-120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂由 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 50 mg/ml-120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂由至少约 10 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由至少约 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由至少约 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 25 mM 组氨酸，约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明

制剂由至少约 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 70 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少约 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖和约 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 10 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 50 mg/ml 13H5 抗-干

扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 70 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由至少 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由约 10 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式

中, 本发明制剂由约 70 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8%海藻糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由 10 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 70 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在

一个实施方式中，本发明制剂由 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，25 mM 组氨酸，8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和甘露醇。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含氯化钠和聚山梨酯 80。

在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠、甘露醇和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和甘露醇。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇和氯化钠。在一个实施方式中，本发明制剂包含甘露醇和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含氯化钠和聚山梨酯 80。

在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠、甘露醇、氯化钠和聚山梨

酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含约 5 mM-100 mM 柠檬酸钠，约 0.2%-6%甘露醇，约 10 mM-300 mM 氯化钠和约 0.005%-0.1%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 10 mM-50 mM 柠檬酸钠，约 0.7%-3%甘露醇和约 0.01%-0.05%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.5-6.5。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂包含柠檬酸钠，甘露醇，氯化钠和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含 5 mM-100 mM 柠檬酸钠，0.2%-6%甘露醇，10 mM-300 mM 氯化钠和 0.005%-0.1%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含 10 mM-50 mM 柠檬酸钠，0.7%-3%甘露醇和 0.01%-0.05%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.5-6.5。在另一实施方式中，本发明制剂包含 20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 50 mg/ml-120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，约 20 mM 柠檬酸钠，约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由约 70

mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由约 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 约 20 mM 柠檬酸钠, 约 1.5%甘露醇和约 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml-150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml-120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 20 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 30 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 50 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 60 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成, 其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中, 本发明制剂由 70 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成,

其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 80 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 90 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 110 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中，本发明制剂由 120 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体，20 mM 柠檬酸钠，1.5%甘露醇和 0.02%聚山梨酯 80 组成，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和蔗糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸和蔗糖。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含约 5 mM-100 mM 组氨酸，约 2%-10%蔗糖和约 0.005%-0.1%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-约 7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 10 mM-50 mM 的组氨酸，约 3%-8%的蔗糖，约 0.01%-0.05%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 5.0-7.0。在另一实施方式中，本发明制剂包含约 25 mM 组氨酸，约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中，本发明制剂包含组氨酸，蔗糖和聚山梨酯 80。在一个实施方式中，本发明制剂包含 5 mM-100 mM 的组氨酸，约 2%-10%的蔗糖，0.005%-0.1%的聚山梨酯 80，其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式

中,本发明制剂包含 10 mM-50 mM 的组氨酸,约 3%-8%的蔗糖,0.01%-0.05%的聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 5.0-7.0。在另一实施方式中,本发明制剂包含 25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中,本发明制剂由约 60 mg/ml-300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含约 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸、约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含约 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸、约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含约 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸、约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含约 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸、约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中,本发明制剂由 60 mg/ml-300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂包含 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80,其中所述制剂的 pH 为 6.0。

在一个实施方式中,本发明制剂由约 60 mg/ml-300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由约 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,约 25 mM 组氨酸,约 5%蔗糖和约 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中,本发明制剂由 60 mg/ml-300 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由 100 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由 125 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由 150 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由 175 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。在一个实施方式中,本发明制剂由 200 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体,25 mM 组氨酸,5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80 组成,其中所述制剂的 pH 为约 6.0。

在一个实施方式中,本发明制剂是基本不含内毒素和/或相关热原的无热原制剂。内毒素包括限定在微生物内并且仅在微生物破坏或死亡时释放的毒素。热原也包括来自细菌和其它微生物外膜的诱导发热的热稳定性物质(糖蛋白)。如果给予人,这些物质均可引起发热、低血压和休克。由于潜在的有害

作用，即使是很少量的内毒素，也必须从静脉内给予的药物溶液中除去。食品药品监督管理局("FDA")规定，在静脉内给药应用中，每小时给药上限是 5 内毒素单位(EU)/剂量/千克体重(The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum(美国药典会议, 药典论坛) 26 (1):223(2000))。当以数百或数千毫克每千克体重的量给予治疗性蛋白或抗体时，即使是痕量的有害和危险的内毒素也必须去除。在某些特定的实施方式中，该组合物中的内毒素和热原水平小于 10 EU/mg，或小于 5 EU/mg，或小于 1 EU/mg，或小于 0.1 EU/mg，或小于 0.01 EU/mg，或小于 0.001 EU/mg。

体内给药时，本发明制剂应无菌。可通过各种灭菌方法，包括过滤出除菌、辐射等方法对本发明制剂进行灭菌。在一个实施方式中，用预灭菌的 0.22 微米滤器对所述抗体制剂进行过滤除菌。可按照“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”(雷明顿: 药学科学和实践), 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, (2005)所述的常规药剂学实践配制注射用无菌组合物。含有抗体(如本文所述)的制剂通常以冻干形式或溶液形式储存。考虑到将含有抗体的无菌组合物装入具有无菌存取口的容器，例如装有能够取出该制剂的衔接头，如可用皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液包或瓶中。在一个实施方式中，以预填充注射器的形式提供本发明组合物。5.2. 制剂稳定性

在一个实施方式中，本发明制剂包含易于聚集、片段化和/或脱酰胺的抗体或其片段。

在一个实施方式中，本发明制剂使抗-干扰素 α 抗体稳定。在一个实施方式中，本发明制剂防止抗-干扰素 α 抗体或其片段的聚集。在另一实施方式中，本发明制剂防止抗-干扰素 α 抗体或其片段的片段化。在另一实施方式中，本发明制剂防止抗-干扰素 α 抗体或其片段脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂使抗-干扰素 α 抗体稳定。在一个实施方式中，本发明制剂减少抗-干扰素 α 抗体或其片段的聚集。在另一实施方式中，本发明制剂减少抗-干扰素 α 抗体或其片段的片段化。在另一实施方式中，本发明制剂减少抗-干扰素 α 抗体或其片段的脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂在约 40°C 时，能稳定储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周。在一个实施方式中，本发明制剂在

约 40°C 时能稳定储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，或至少约 4 个月。

在一个实施方式中，本发明制剂在约 5°C 时能稳定储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月。在一个实施方式中，本发明制剂在约 5°C 时能稳定储存至少约 1 year，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，or 至少约 12 年。

在一个实施方式中，本发明制剂在约 40°C 时能稳定储存至少约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周。在一个实施方式中，本发明制剂在约 40°C 时能稳定储存至少约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月。

在一个实施方式中，本发明制剂在约 5°C 时能稳定储存至少约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月。在一个实施方式中，本发明制剂在约 5°C 时能稳定储存至少约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 50% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 50% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 50% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，

本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,至少约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10年,至少约11年,至少约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1周,约2周,约3周,或约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月或约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约6个月,约7个月,约8个月,约9个月,约10个月,约11个月或约12个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1年,约2年,约3年,约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年或约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1周,至少约2周,至少约3周,或至少约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月、至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月或至少约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,至少约6个月,至少约7个月,至少约8个月,至少约9个月,

至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在

约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 至少约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月或约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月或至少约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与

人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C

储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月或至少约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周与代表储

存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约

8年,约9年,约10年,约11年或约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1周,至少约2周,至少约3周,或至少约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月或至少约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,至少约6个月,至少约7个月,至少约8个月,至少约9个月,至少约10个月,至少约11个月,至少约12个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,至少约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10年,至少约11年,至少约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1周,约2周,约3周,或约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月或约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约6个月,约7个月,约8个月,约9个月,约10个月,约11个月或约12个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少50%与人干扰素 α 多肽结合

的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 50% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6

个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月
后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合
的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所
述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约
7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体
的参照抗体相比保持至少 60%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗
体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后与代
表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。
在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗
体在约 40°C 储存至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、
至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至
少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗
体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月,
至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月,
至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 至少约 12 个月与代表储存之前的抗体的
参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,
本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1
年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少
约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 至少约 12
年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结
合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗
体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后与代表储存之前的抗体
的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式
中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1
个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之
前的抗体的参照抗体相比保持至少 70%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月或约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 70% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,至少约 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1

个月, 约2个月, 约3个月, 约4个月, 约5个月或约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约5°C储存约1个月, 约2个月, 约3个月, 约4个月, 约5个月, 约6个月, 约7个月, 约8个月, 约9个月, 约10个月, 约11个月或约12个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约5°C储存约1年, 约2年, 约3年, 约4年, 约5年, 约6年, 约7年, 约8年, 约9年, 约10年, 约11年或约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少80%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约40°C储存至少约1周, 至少约2周, 至少约3周, 或至少约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月或至少约6个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月, 至少约2个月, 至少约3个月, 至少约4个月, 至少约5个月, 至少约6个月, 至少约7个月, 至少约8个月, 至少约9个月, 至少约10个月, 至少约11个月, 至少约12个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约5°C储存至少约1年, 至少约2年, 至少约3年, 至少约4年, 至少约5年, 至少约6年, 至少约7年, 至少约8年, 至少约9年, 至少约10年, 至少约11年, 至少约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约40°C储存约1周, 约2周, 约3周, 或约4周后与代表储存之前的抗体

的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，至少约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月或约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月或约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年或约 12 年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月或至少约 6 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,至少约 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 99% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,至少约 12

年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1周,约2周,约3周,或约4周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月或约6个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约6个月,约7个月,约8个月,约9个月,约10个月,约11个月或约12个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1年,约2年,约3年,约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年或约12年后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少99%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1周,至少约2周,至少约3周,或至少约4周后经HPSEC测定少于1%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,或至少约6个月后经HPSEC测定少于1%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,至少约6个月,至少约7个月,至少约8个月,至少约9个月,至少约10个月,至少约11个月,或至少约12个月后经HPSEC测定少于1%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,至少约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10

年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 2%形

成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经

HPSEC 测定少于 4%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 4%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月,或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经

HPSEC 测定少于 5%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 7%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC

测定少于 10%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 10%形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 1%形成聚集体。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 HPSEC

测定少于 1%形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月,或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 1% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,

至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其

中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 3% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月,或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 4% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其

中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 5% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗

体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 7% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。在一个实施方式中, 本发明制剂包

含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 HPSEC 测定少于 10% 形成聚集体。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 2% 片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 2% 片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 2% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，

其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3% 片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 3% 片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 3% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4% 片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 4% 片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 4% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，

至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5%片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 5%片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 5%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少

约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10年,至少约11年,或至少约12年后经RP-HPLC测定少于7%片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1周,约2周,约3周,或约4周后经RP-HPLC测定少于7%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,或约6个月后经RP-HPLC测定少于7%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约6个月,约7个月,约8个月,约9个月,约10个月,约11个月或约12个月后经RP-HPLC测定少于7%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存约1年,约2年,约3年,约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年,或约12年后经RP-HPLC测定少于7%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1周,至少约2周,至少约3周,或至少约4周后经RP-HPLC测定少于10%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,或至少约6个月后经RP-HPLC测定少于10%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,至少约6个月,至少约7个月,至少约8个月,至少约9个月,至少约10个月,至少约11个月,或至少约12个月后经RP-HPLC测定少于10%片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5°C储存至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,至少约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10年,至少约11年,或至少约12年后经RP-HPLC测定少于10%片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在

约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 1% 片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 1% 片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 1% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5

个月，或约6个月后经RP-HPLC测定少于1%被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约5°C储存约1个月，约2个月，约3个月，约4个月，约5个月，约6个月，约7个月，约8个月，约9个月，约10个月，约11个月或约12个月后经RP-HPLC测定少于1%被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约5°C储存约1年，约2年，约3年，约4年，约5年，约6年，约7年，约8年，约9年，约10年，约11年，或约12年后经RP-HPLC测定少于1%被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约40°C储存至少约1周，至少约2周，至少约3周，或至少约4周后经RP-HPLC测定少于2%被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约40°C储存至少约1个月，至少约2个月，至少约3个月，至少约4个月，至少约5个月，或至少约6个月后经RP-HPLC测定少于2%被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约5°C储存至少约1个月，至少约2个月，至少约3个月，至少约4个月，至少约5个月，至少约6个月，至少约7个月，至少约8个月，至少约9个月，至少约10个月，至少约11个月，或至少约12个月后经RP-HPLC测定少于2%片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约5°C储存至少约1年，至少约2年，至少约3年，至少约4年，至少约5年，至少约6年，至少约7年，至少约8年，至少约9年，至少约10年，至少约11年，或至少约12年后经RP-HPLC测定少于2%片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约40°C储存约1周，约2周，约3周，或约4周后经RP-HPLC测定少于2%被片段化。在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约40°C储存约1个月，约2个月，约3个月，约4个月，约5个月，或约6个月后经RP-HPLC测定少于2%被片段化。

在一个实施方式中，本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约5°C储存约1个月，约2个月，约3个月，约4个月，约5个月，约6

个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 2%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 2%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 3%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3%片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 3%片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 3%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 3%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年,

约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年,或约12年后经 RP-HPLC 测定少于3%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4%片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 4%片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 4%被片段化。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗

体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 5% 片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 5% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 7% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月,

至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 7%片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 7%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 10%被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10%被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗

体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10% 片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 10% 片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月或约 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 RP-HPLC 测定少于 10% 被片段化。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在

约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在

约 40℃ 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 IEC 测定少于 10% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-

干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 40% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在

约 40℃ 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 IEC 测定少于 50% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，至少约 10 个月，至少约 11 个月，或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年，至少约 2 年，至少约 3 年，至少约 4 年，至少约 5 年，至少约 6 年，至少约 7 年，至少约 8 年，至少约 9 年，至少约 10 年，至少约 11 年，或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体；其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周，约 2 周，约 3 周，或约 4 周后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，或约 6 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月，约 2 个月，约 3 个月，约 4 个月，约 5 个月，约 6 个月，约 7 个月，约 8 个月，约 9 个月，约 10 个月，约 11 个月，或约 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年，约 2 年，约 3 年，约 4 年，约 5 年，约 6 年，约 7 年，约 8 年，约 9 年，约 10 年，约 11 年，或约 12 年后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周，至少约 2 周，至少约 3 周，或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 5% 脱酰胺。

在一个实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月，至少约 2 个月，至少约 3 个月，至少约 4 个月，至少约 5 个月，至少约 6 个月，至少约 7 个月，至少约 8 个月，至少约 9 个月，

至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 5%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少

约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 10%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 20%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 20%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 20%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 20%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗

体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 20% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5℃ 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40℃ 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月,

或约6个月后经IEC测定少于30%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5 $^{\circ}$ C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约5个月,约6个月,约7个月,约8个月,约9个月,约10个月,约11个月,或约12个月后经IEC测定少于30%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5 $^{\circ}$ C储存约1年,约2年,约3年,约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年,或约12年后经IEC测定少于30%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40 $^{\circ}$ C储存至少约1周,至少约2周,至少约3周,或至少约4周后经IEC测定少于40%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40 $^{\circ}$ C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,或至少约6个月后经IEC测定少于40%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5 $^{\circ}$ C储存至少约1个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约5个月,至少约6个月,至少约7个月,至少约8个月,至少约9个月,至少约10个月,至少约11个月,或至少约12个月后经IEC测定少于40%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5 $^{\circ}$ C储存至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,至少约5年,至少约6年,至少约7年,至少约8年,至少约9年,至少约10年,至少约11年,或至少约12年后经IEC测定少于40%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40 $^{\circ}$ C储存约1周,约2周,约3周,或约4周后经IEC测定少于40%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约40 $^{\circ}$ C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,或约6个月后经IEC测定少于40%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含13H5抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约5 $^{\circ}$ C储存约1个月,约2个月,约3个月,约4个月,约5个月,约5

个月, 约6个月, 约7个月, 约8个月, 约9个月, 约10个月, 约11个月, 或约12个月后经 IEC 测定少于 40%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后经 IEC 测定少于 40%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周, 至少约 2 周, 至少约 3 周, 或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周, 或约 4 周后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 或约 6 个月后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。

在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。在一个实施方式中, 本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体, 其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约

3年,约4年,约5年,约6年,约7年,约8年,约9年,约10年,约11年,或约12年后经 IEC 测定少于 50%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 3 周,或至少约 4 周后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,或至少约 6 个月后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 个月,至少约 2 个月,至少约 3 个月,至少约 4 个月,至少约 5 个月,至少约 6 个月,至少约 7 个月,至少约 8 个月,至少约 9 个月,至少约 10 个月,至少约 11 个月,或至少约 12 个月后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存至少约 1 年,至少约 2 年,至少约 3 年,至少约 4 年,至少约 5 年,至少约 6 年,至少约 7 年,至少约 8 年,至少约 9 年,至少约 10 年,至少约 11 年,或至少约 12 年后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 周,约 2 周,约 3 周,或约 4 周后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 40°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,或约 6 个月后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 个月,约 2 个月,约 3 个月,约 4 个月,约 5 个月,约 5 个月,约 6 个月,约 7 个月,约 8 个月,约 9 个月,约 10 个月,约 11 个月,或约 12 个月后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。在一个实施方式中,本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体,其中所述抗体在约 5°C 储存约 1 年,约 2 年,约 3 年,约 4 年,约 5 年,约 6 年,约 7 年,约 8 年,约 9 年,约 10 年,约 11 年,或约 12 年后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。

在一个实施方式中,本发明制剂在约 40°C 储存至少约 1 周,至少约 2 周,

至少约 3 周, 或至少约 4 周后视觉观察澄清无色。在一个实施方式中, 本发明制剂在约 40°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月或至少约 6 个月后视觉观察澄清无色。

在一个实施方式中, 本发明制剂在约 5°C 储存至少约 1 个月, 至少约 2 个月, 至少约 3 个月, 至少约 4 个月, 至少约 5 个月, 至少约 6 个月, 至少约 7 个月, 至少约 8 个月, 至少约 9 个月, 至少约 10 个月, 至少约 11 个月, 或者至少约 12 个月后视觉观察澄清无色。在一个实施方式中, 本发明制剂在约 5°C 储存至少约 1 年, 至少约 2 年, 至少约 3 年, 至少约 4 年, 至少约 5 年, 至少约 6 年, 至少约 7 年, 至少约 8 年, 至少约 9 年, 至少约 10 年, 至少约 11 年, 或至少约 12 年后视觉观察澄清无色。

在一个实施方式中, 本发明制剂在约 40°C 储存约 1 周, 约 2 周, 约 3 周或约 4 周后视觉观察澄清无色。在一个实施方式中, 本发明制剂在约 40°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月或约 6 个月 after 视觉观察澄清无色。

在一个实施方式中, 本发明制剂在约 5°C 储存约 1 个月, 约 2 个月, 约 3 个月, 约 4 个月, 约 5 个月, 约 6 个月, 约 7 个月, 约 8 个月, 约 9 个月, 约 10 个月, 约 11 个月, 或约 12 个月后视觉观察澄清无色。在一个实施方式中, 本发明制剂在约 5°C 储存约 1 年, 约 2 年, 约 3 年, 约 4 年, 约 5 年, 约 6 年, 约 7 年, 约 8 年, 约 9 年, 约 10 年, 约 11 年, 或约 12 年后视觉观察澄清无色。

在特定实施方式中, 本发明制剂在室温或 4°C 下储存较长时间(例如但不限于 1 周、1 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年或 5 年)或在升高温度如 38-42°C 储存一段时间(例如但不限于 1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、3 个月或 6 个月)后, 能保持改良的聚集特性。在特定实施方式中, 该制剂在不同湿度条件下见光或避光保存后能保持改良的聚集特性, 所述湿度条件包括但不限于: 相对湿度高达 10%、高达 20%、高达 30%、高达 40%、高达 50%、高达 60%、高达 70%、高达 80%、高达 90% 或高达 100%。本领域应当理解术语“环境”条件一般指温度约为 20°C, 相对湿度为 10%-60% 的光照环境。同样, 温度约 2°C-8°C、相对湿度小于约 10% 时统称为“4°C”或“5°C”, 温度约 23°C-27°C、相对湿度约

60%时统称为“25°C”，温度约 38°C-42°C、相对湿度小于约 75%时统称为“40°C”。

在某些实施方式中，4°C 储存至少一个月后，经多颗粒粒度分析仪检测，本发明制剂包含(或由聚集体组分组成)的颗粒概况为直径 2-4 μm 的颗粒少于约 3.4×10^5 个/毫升、直径 4-10 μm 的颗粒少于约 4.0×10^4 个/毫升、直径 10-20 μm 的颗粒少于约 4.2×10^3 个/毫升、直径 20-30 μm 的颗粒少于约 5.0×10^2 个/毫升、直径 30-40 μm 的颗粒少于约 7.5×10^1 个/毫升，直径 40-60 μm 的颗粒少于约 9.4 个/毫升。在某些实施方式中，本发明的制剂不包含可检测到的大于 40 μm ，或大于 30 μm 的颗粒。

用于测定蛋白质制剂(如本发明的抗体制剂)中存在的聚集程度，和/或聚集体类型和/或大小的许多方法是本领域已知的，包括但不限于：大小排阻色谱 (SEC)、高效大小排阻色谱(HPSEC)、固定光散射(SLS)、傅立叶变换红外线光谱 (FTIR)、圆二色谱(CD)、尿素诱导的蛋白质伸展技术、色氨酸固有荧光、差示扫描量热法和 1-苯胺基-8-萘磺酸(ANS)蛋白质结合技术。例如，可进行大小排阻色谱(SEC)，使分子通过装有合适树脂的柱子，以便根据分子大小分离分子，较大分子(如聚集体)在较小分子(如单体)之前洗脱出来。通常可通过 280 nm UV 吸光度测定该分子，可收集该分子进行进一步鉴定。高压液相色谱柱常常用于 SEC 分析(HP-SEC)。具体 SEC 方法详见下文中的“实施例”部分。或者，可采用分析超速离心(AUC)。AUC 是测定大分子在液体样品中沉降系数(见 Svedberg, S 的报道)的正规技术。正如 SEC 那样，AUC 能够从单体中分离和检测抗体片段/聚集体，还能够提供关于分子量的信息。也可采用库尔特计数器通过颗粒计数分析，或用浊度计通过浊度测定确定制剂中的蛋白质聚集。浊度是溶液中颗粒引起光散射的量的衡量，因此，可用作蛋白质聚集的通用指标。此外，非还原聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE)或毛细管凝胶电泳(CGE)可用于表征本发明制剂中抗体或其片段的聚集和/或片段化状态。

在一个实施方式中，本发明制剂用于胃肠道外给药。在一个实施方式中，本发明的液体制剂是注射用制剂。在一个实施方式中，本发明制剂用于静脉内、皮下或肌肉内给药。在一个具体实施方式中，本发明制剂包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体，其中所述制剂用于皮下注射。

在一个实施方式中，本发明制剂用于静脉内给药，其中所述制剂包含约

20 mg/ml-约 40 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体的实施方式中，本发明制剂用于静脉内给药，其中所述制剂包含约 20 mg/ml-约 40 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。

在一个实施方式中，本发明制剂用于皮下给药，其中所述制剂包含约 70 mg/ml-约 250 mg/ml 抗-干扰素 α 抗体或其片段。在一个具体的实施方式中，本发明制剂用于皮下给药，其中所述制剂包含约 70 mg/ml-约 250 mg/ml 13H5 抗-干扰素 α 抗体。

在一个实施方式中，本发明制剂用于气雾剂给药。

本发明也提供了适于对人进行胃肠道外给药的药学单位剂型，所述药学单位剂型在合适容器中包含抗-干扰素 α 抗体。在一个实施方式中，本发明药学单位剂型包含 13H5 抗-干扰素 α 抗体。在一个实施方式中，本发明药学单位剂量包含用于静脉内、皮下或肌肉内递送的抗-干扰素 α 抗体制剂。在另一实施方式中，本发明药学单位剂量包含气雾剂递送的抗-干扰素 α 抗体制剂。在一个具体的实施方式中，本发明药学单位剂量包含皮下递送的 13H5 抗-干扰素 α 抗体制剂。在另一实施方式中，本发明药学单位剂量包含气雾剂递送的抗-干扰素 α 抗体制剂。在另一实施方式中，本发明药学单位剂量包含鼻内给药的抗-干扰素 α 抗体制剂。在一个实施方式中，合适的容器是预填充注射器。

在一个实施方式中，在密封容器中提供本发明制剂。

本发明还提供包含本发明抗-干扰素 α 抗体制剂的药盒。

本发明还提供预防、控制、治疗或改善炎性疾病或失调、自身免疫性疾病或失调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、或其一种或多种症状的方法。

在一个实施方式中，本发明的方法包括给予需要个体预防或治疗有效量的抗-干扰素 α 抗体制剂。在一个具体的实施方式中，本发明的方法包括给予需要个体预防或治疗有效量的 13H5 抗-干扰素 α 抗体制剂。

在一个实施方式中，本发明用于预防、治疗、控制或改善的疾病或失调选自多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、特发性炎性肌病(IIM)、

皮炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌炎(IBM)。在一个具体实施方式中,本发明的方法用于预防、治疗、控制或减轻系统性红斑狼疮。在另一实施方式中,本发明的方法用于预防、治疗、控制或减轻移植物排斥或移植物抗宿主病。在另一实施方式中,本发明的方法用于预防、治疗、控制或减轻特发性炎性肌病(IIM)、皮炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌病(IBM)。

在一个实施方式中,本发明用于预防、治疗、控制或减轻的疾病或失调的方法还包括,除了特异性与干扰素 α 多肽结合的抗体或抗体片段外,给予所述个体预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂。

在一个实施方式中,本发明用于预防、治疗、控制或减轻的疾病或失调的方法还包含,除了特异性与干扰素 α 多肽结合的抗体或抗体片段外,给予所述个体预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂,其中所述预防剂或治疗剂是抗炎剂、免疫调节剂、抗血管新生剂或抗癌剂。

5.3. 用于本发明制剂的抗体

本发明提供含与 IFN α 结合并抑制多种 IFN α 亚型生物学活性的单克隆抗体的制剂。在某些实施方式中,本发明的抗体能够抑制 IFN α 诱导的细胞标记物的表面表达,抑制 IFN α 诱导的 IP-10 表达和/或抑制系统性红斑狼疮 (SLE) 病人血浆介导的树突细胞发育。这些抗体可用于治疗,包括预防目的,例如在干扰素 α 的产生或表达与病理症状有关的情况下。此类抗体也可用于多种疾病的诊断或研究此类疾病的进化。

本发明所用抗体包括但不限于:单克隆抗体、合成抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单链 Fv(scFv)(包括双特异性 scFv)、单链抗体、Fab 片段、F(ab')片段、二硫键连接的 Fv(sdFv)和它们的表位结合片段。具体说,本发明抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有能特异性结合抗原的抗原结合位点的分子。本发明免疫球蛋白分子可以是任何类型(如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、类(如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)或小类的免疫球蛋白分子。

本发明的有用抗体可来自任何动物,包括鸟类和哺乳动物(例如但不限于,人、鼠、驴、绵羊、兔,山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡)。在特定实施方式中,所述抗体是人或人源化单克隆抗体。

本发明所用抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更多特异性的抗

体。多特异性抗体可以特异性结合于多肽的不同表位，或者可以特异性结合于多肽和异源表位，如异源多肽或固体支持物材料。参见例如，国际公开号 WO 93/17715、WO 92/08802、WO 91/00360 和 WO 92/05793；Tutt, 等, 1991, J. Immunol. 147:60-69; 美国专利号 4,474,893、4,714,681、4,925,648、5,573,920 和 5,601,819; 和 Kostelny 等, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553。

本发明所用抗体可以是单链抗体。单链抗体的设计和构建方法参见 Marasco 等, 1993, Proc Natl Acad Sci 90:7889-7893, 通过引用将其全文纳入本文。

在特定实施方式中, 本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽(如人干扰素 α 多肽)的抗体的制剂。在特定实施方式中, 本发明提供了下列特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂: 13H5 或其抗原结合片段, 13H7 或其抗原结合片段, 7H9 或其抗原结合片段(参见美国专利公开号 2007/0014724A1)。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂, 所述抗体包含具有 13H5 (SEQ ID NO:2)、13H7 (SEQ ID NO:11)或 7H9 (SEQ ID NO:19)VH 结构域的氨基酸序列的 VH 结构域。在一个具体实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO:2 氨基酸序列的 VH 结构域。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂, 所述抗体含有选自 SEQ ID NO: 3-5、12-14 和 20-22 的 VH CDR。具体的, 本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体, 所述抗体含有选自 SEQ ID NO: 3-5, 12-14 和 20-22 的 1、2、3、4、5 或多个 VH CDR。在一个实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 3, 12 或 20 氨基酸序列的 VH CDR1。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 4, 13 或 21 氨基酸序列的 VH CDR2。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 5, 14 或 22 氨基酸序列的 VH CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体可包含具有 SEQ ID NO: 3, 12 或 20 氨基酸序列的 VH CDR1; 具有 SEQ ID NO: 4, 13 或 21 氨基酸序列的 VH CDR2; 还可包含具有 SEQ ID NO: 5, 14 或 22 氨基酸序列的 VH CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 3 氨基酸序列的 VH CDR1; 具有 SEQ ID NO: 4 氨基酸序列的 VH CDR2; 具有 SEQ

ID NO: 5 氨基酸序列的 VH CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 12 氨基酸序列的 VH CDR1; 具有 SEQ ID NO: 13 氨基酸序列的 VH CDR2; 具有 SEQ ID NO: 14 氨基酸序列的 VH CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 20 氨基酸序列的 VH CDR1; 具有氨基酸序列 SEQ ID NO: 21 氨基酸序列的 VH CDR2; 以及具有 SEQ ID NO: 22 氨基酸序列的 VH CDR3。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂, 所述抗体包含具有 13H5 (SEQ ID NO:7), 13H7 (SEQ ID NO:15), 或 7H9 (SEQ ID NO:23) VL 结构域氨基酸序列的 VL 结构域。在一个具体实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO:7 氨基酸序列的 VL 结构域。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂, 所述抗体含有选自 SEQ ID NO: 8-10、16-18 和 24-26 的 VL CDR。具体的, 本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体, 所述抗体含有选自 SEQ ID NO: 8-10, 16-18 和 24-26 的 1、2、3、4、5 或多个 VL CDR。在一个实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 8, 16 或 24 氨基酸序列的 VL CDR1。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 9, 17 或 25 氨基酸序列的 VL CDR2。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 10, 18 或 26 氨基酸序列的 VL CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体可包含具有 SEQ ID NO: 8, 16 或 24 氨基酸序列的 VL CDR1; 具有 SEQ ID NO: 9, 17 或 25 氨基酸序列的 VL CDR2; 还可包含具有 SEQ ID NO: 10, 18 或 26 氨基酸序列的 VL CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 8 氨基酸序列的 VL CDR1; 具有 SEQ ID NO: 9 氨基酸序列的 VL CDR2; 具有 SEQ ID NO: 10 氨基酸序列的 VL CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 16 氨基酸序列的 VL CDR1; 具有氨基酸序列 SEQ ID NO: 17 氨基酸序列的 VL CDR2; 以及具有 SEQ ID NO: 18 氨基酸序列的 VL CDR3。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO: 24 氨基酸序列的 VL CDR1; 具有氨基酸序列 SEQ ID NO: 25 氨基酸序列的 VL CDR2; 以及具有 SEQ ID NO: 26 氨基酸序列的 VL CDR3。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂,所述抗体含有选自 SEQ ID NO: 3-5、12-14 和 20-22 的 VH CDR;选自 SEQ ID NO: 8-10、16-18 和 24-26 的 VL CDR。在一个实施方式中,本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体,其中所述抗体可含有选自 SEQ ID NO: 3-5、12-14 和 20-22 的 1、2、3、4、5 或多个 VH CDR;还可含有选自 SEQ ID NO: 8-10、16-18 和 24-26 的 1、2、3、4、5 或多个 VL CDR。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂,所述抗体可包含具有 SEQ ID NO: 2、11 或 19 氨基酸序列的 VH 结构域;以及具有 SEQ ID NO: 7、15 或 23 氨基酸序列的 VL 结构域。在一个具体实施方式中,特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO:2 氨基酸序列的 VH 结构域以及具有 SEQ ID NO:7 氨基酸序列的 VH 结构域。在一个具体实施方式中,特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO:11 氨基酸序列的 VH 结构域以及具有 SEQ ID NO:15 氨基酸序列的 VH 结构域。在一个具体实施方式中,特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含具有 SEQ ID NO:19 氨基酸序列的 VH 结构域以及具有 SEQ ID NO:23 氨基酸序列的 VH 结构域。

本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂,所述抗体包含本文所述特异性结合干扰素 α 多肽的 VH 结构域、VH CDR、VL 结构域或 VL CDR 的衍生物。本领域技术人员知道可用于在编码本发明抗体的核苷酸序列中引入突变的标准技术(如缺失、加入和/或取代),包括例如,导致氨基酸取代的定位诱变和 PCR 介导的诱变。优选地,相对于原始分子,该衍生物包括少于 25 个氨基酸的取代、少于 20 个氨基酸的取代、少于 15 个氨基酸的取代、少于 10 个氨基酸的取代、少于 5 个氨基酸的取代、少于 4 个氨基酸的取代、少于 3 个氨基酸的取代或少于 2 个氨基酸的取代。在一个实施方式中,衍生物具有在一个或多个预测的非必需氨基酸残基(即,对抗体与干扰素 α 多肽免疫特异性结合不重要的氨基酸残基)产生的保守性氨基酸取代。“保守性氨基酸取代”是氨基酸残基被具有带相似电荷的侧链的氨基酸残基取代。本领域已明确具有带相似电荷的侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括带有碱性侧链(例如但不限于,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如但不限于,天冬氨酸、谷氨酸)、非极性侧链(例如但不限于,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、

酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如但不限于, 丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 β -位侧链(例如但不限于, 苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳族侧链(例如但不限于, 酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。或者, 也可沿所有或一部分编码序列随机引入突变(例如通过饱和诱变), 可筛选所得突变体的生物学活性, 以鉴定保持活性的突变体。诱变后, 可表达编码的抗体, 并可测定该抗体的活性。

在特定实施方式中, 本发明提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂, 所述抗体包含在轻链可变区(VL)和/或重链可变区(VH)中有一个或多个氨基酸残基取代的13H5、13H7或7H9的氨基酸序列。本发明也提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体, 所述抗体包含在一个或多个VL CDR和/或一个或多个VH CDR中有一个或多个氨基酸残基取代的13H5、13H7或7H9氨基酸序列。本发明也提供了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体, 所述抗体包含在一个或多个VH框架和/或一个或多个VL框架中有一个或多个氨基酸残基取代的13H5、13H7或7H9或者其VH和/或VL结构域的氨基酸序列。可在体外和/或体内测试在13H5、13H7或7H9的VH结构域、VH CDR、VL结构域VL CDR和/或框架中引入取代产生的抗体(例如)结合干扰素 α 多肽的能力, 或其抑制或减少干扰素 α 介导的细胞增殖的能力, 或其预防、治疗和/或控制自身免疫病、炎症性疾病或增殖疾病, 或其症状的能力。

在一个具体实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含与13H5、13H7或7H9或其抗原结合片段的氨基酸序列至少35%, 至少40%, 至少45%, 至少50%, 至少55%, 至少60%, 至少65%, 至少70%, 至少75%, 至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%, 或至少99%相同的氨基酸序列。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含与13H5、13H7或7H9的VH结构域氨基酸序列至少35%, 至少40%, 至少45%, 至少50%, 至少55%, 至少60%, 至少65%, 至少70%, 至少75%, 至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%, 或至少99%相同的VH结构域氨基酸序列。在另一实施方式中, 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含与13H5、13H7或7H9的VL结构域氨基酸序列至少35%, 至少40%, 至少45%, 至少50%, 至少55%, 至少60%, 至少65%, 至少70%, 至少75%, 至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%,

或至少 99%相同的 VL 结构域氨基酸序列。

在另一实施方式中,特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含与 13H5、13H7 或 7H9 的任何 VL CDR 氨基酸序列至少 35%,至少 40%,至少 45%,至少 50%,至少 55%,至少 60%,至少 65%,至少 70%,至少 75%,至少 80%,至少 85%,至少 90%,至少 95%,或至少 99%相同的一个或多个 VL CDR 的氨基酸序列。在另一实施方式中,特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包含与 13H5、13H7 或 7H9 的任何 VH CDR 氨基酸序列至少 35%,至少 40%,至少 45%,至少 50%,至少 55%,至少 60%,至少 65%,至少 70%,至少 75%,至少 80%,至少 85%,至少 90%,至少 95%,或至少 99%相同的一个或多个 VH CDR 的氨基酸序列。

本发明包括与本文所述抗体竞争结合干扰素 α 多肽的抗体的制剂。具体说,本发明包括与 13H5、13H7 或 7H9 或其抗原结合片段竞争结合干扰素 α 多肽的抗体。

本发明包括多肽或蛋白质的制剂,所述多肽或蛋白质含有与 13H5, 13H7 或 7H9 的 VH 结构域竞争结合干扰素 α 多肽的 VH 结构域(或者由其组成)。本发明也包含多肽或蛋白质的制剂,所述多肽或蛋白质含有与 13H5, 13H7 或 7H9 的 VL 结构域竞争结合干扰素 α 多肽的 VL 结构域(或者由其组成)。

特异性结合干扰素 α 多肽的抗体包括修饰的衍生物,即通过将任何类型的分子与抗体共价连接使共价连接物不消除与干扰素 α 多肽的结合。例如但不限于,抗体衍生物包括修饰的抗体,例如但不限于,通过已知保护/封端基团、蛋白酶切割、与细胞配体或其它蛋白质连接等进行糖基化、乙酰化、peg 化、磷酸化、酰胺化、衍生化。通过已知技术进行多种化学修饰中的任何修饰,这些技术包括但不限于:特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素代谢合成等。此外,所述衍生物可含有一种或多种非经典氨基酸。

本发明包括环境中发现的特异性结合干扰素 α 多肽,即不与干扰素 α 受体或其亚基结合的抗体的制剂。本发明包括与可溶性干扰素 α 受体亚基结合的干扰素 α 多肽特异性结合的抗体。本发明还包括与结合于细胞膜结合性干扰素 α 受体或其亚基的干扰素 α 多肽特异性结合的抗体。

特异性结合干扰素 α 多肽的本发明抗体的制剂可以是单特异性、双特异性、三特异性或更多特异性的制剂。多特异性抗体可以是对干扰素 α 多肽的不

同表位有特异性,或是对干扰素 α 异源表位,如异源多肽或固体支持材料有特异性。参见,如国际公开号 WO 93/17715, WO 92/08802, WO 91/00360 和 WO 92/05793; Tutt, 等, 1991, J. Immunol. 147:60-69; 美国专利号 4,474,893, 4,714,681, 4,925,648, 5,573,920 和 5,601,819; 以及 Kostelny 等, J. Immunol. 148: 1547-1553 (1992)。

53.1. 半衰期延长的抗体

本发明提供体内半衰期延长的特异性结合感兴趣抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体和抗体片段的制剂。具体说,本发明提供了特异性结合感兴趣抗原(如,干扰素 α 多肽)的抗体和抗体片段制剂,所述制剂在哺乳动物(例如但不限于人)体内的半衰期,长于3天、长于7天、长于10天、长于15天、长于25天、长于30天、长于35天、长于40天、长于45天、长于2个月、长于3个月、长于4个月或长于5个月。

为了延长抗体(例如但不限于,单克隆抗体和单链抗体)或抗体片段(例如但不限于 Fab 片段)的体内血清循环时间,例如,可利用或不利用多功能接头通过抗体的 N 或 C 末端位点特异性与 PEG 结合或通过赖氨酸残基上的 ϵ -氨基将惰性多聚物分子如高分子量聚乙二醇(PEG)与抗体(包括其抗体片段)连接。可利用导致生物活性损失最小的线型或分支聚合物衍生化。通过 SDS-PAGE 和质谱密切监测偶联程度,以确保 PEG 分子适当地偶联于所述抗体。可通过大小排阻或离子交换层析将未反应的 PEG 与抗体-PEG 偶联物分离开。可利用本领域技术人员已知的方法,例如本文所述的免疫实验检测 PEG-衍生抗体(包括其抗体片段)的结合活性及体内功效。

也可通过在 IgG 恒定区或其 FcRn 结合片段(例如 Fc 或铰链-Fc 区片段)中引入一个或多个氨基酸修饰(即取代、插入或缺失),产生体内半衰期延长的抗体。参见例如,国际公开号 WO 98/23289; 国际公开号 WO 97/34631; 和美国专利号 6,277,375, 通过引用将其全文纳入本文。

另外,可将抗体(包括其抗体片段)偶联于清蛋白,以制备体内更稳定或体内半衰期更长的抗体(包括其抗体片段)。本领域熟知这些技术,参见例如国际公开号 WO 93/15199、WO 93/15200 和 WO 01/77137; 和欧洲专利号 EP 413,622, 通过引用将所有这些文献纳入本文。

5.3.2. 抗体偶联物

本发明提供重组融合或化学偶联(包括共价和非共价偶联)于异源蛋白或多肽(或至少 10 个、至少 20 个、至少 30 个、至少 40 个、至少 50 个、至少 60 个、至少 70 个、至少 80 个、至少 90 个或至少 100 个氨基酸的多肽片段)以产生融合蛋白的特异性结合感兴趣抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体(包括其抗体片段)的制剂。具体说, 本发明提供含有本文所述抗体的抗原结合片段(例如但不限于 Fab 片段、Fd 片段、Fv 片段、F(ab)₂ 片段、VH 区、VH CDR、VL 区或 VL CDR)和异源蛋白质、多肽或肽的融合蛋白的制剂。本领域已知将蛋白质、多肽、肽与抗体(包括其抗体片段)融合或偶联的方法。参见例如, 美国专利号 5,336,603、5,622,929、5,359,046、5,349,053、5,447,851 和 5,112,946; 欧洲专利号 EP 307,434 和 EP 367,166; 国际公开号 WO 96/04388 和 WO 91/06570; Ashkenazi 等, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 10535-10539; Zheng 等, 1995, *J. Immunol.* 154:5590-5600; 和 Vil 等, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:11337-11341(所述参考文献通过引用全文纳入本文)。

可通过基因改组、基序改组、外显子改组和/或密码子改组(总称为“DNA 改组”)的技术产生其它融合蛋白。可使用 DNA 改组改变本发明抗体或其片段(例如但不限于, 更高亲合力、更低解离率的抗体或其片段)。通常参见美国专利 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; 和 5,837,458; Patten 等, 1997, *Curr. Opinion Biotechnol.*, 8:724-33 ; Harayama, 1998, *Trends Biotechnol.* 16(2):76-82; Hansson 等, 1999, *J. Mol. Biol.*, 287:265-76; 和 Lorenzo 和 Blasco, 1998, *Biotechniques* 24(2):308-313(这些专利和发表物各自通过引用纳入本文)。可通过易错 PCR、随机核苷酸插入或其它方法随机诱变, 然后进行重组, 从而改变抗体(包括其抗体片段)或编码抗体或其片段。编码抗体(包括其抗体片段)的多核苷酸可与一种或多种异源分子的一个或多个组件、基序、区段、部分、结构域、片段等重组。

而且, 可将抗体(包括其抗体片段)与标记序列, 如肽融合, 以促进纯化。标记氨基酸序列可以是六组氨酸肽, 例如 pQE 载体(凯杰公司(QIAGEN, Inc.), 伊顿大街(Eton Avenue)9259 号, 查茨沃斯(Chatsworth), CA, 91311)提供的标签等, 其中许多标记可购得。如 Gentz 等, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

86:821-824 所述，六组氨酸提供了方便的融合蛋白纯化方法。用于纯化的其它肽标签包括但不限于：血凝素(“HA”)标签，它对应于衍生自流感血凝素蛋白的表位(Wilson 等，1984，Cell 37:767)以及“flag”标签。

在其它实施方式中，本发明抗体或其片段偶联于诊断或检测试剂。此类抗体可作为如测定特定疗法的效果的临床测试步骤的一部分，用于监视或预测疾病或失调(例如但不限于，自身免疫病)的发作、发展、进展和/或严重性。可通过将该抗体偶联于可检测物质进行这类诊断和检测：所述可检测物质包括但不限于：各种酶，例如但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 α 半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；修复基团，例如但不限于链霉亲和素/生物素和亲和素/生物素；荧光物质，例如但不限于伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹酰氯或藻红蛋白；发光物质，例如但不限于，鲁米诺；生物发光物质，例如但不限于荧光素酶、萤光素和发光蛋白；放射性物质，例如但不限于碘(^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^3H)、铟(^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 和 ^{111}In)和铊(^{99}Tc)、铊(^{201}Tl)、镓(^{68}Ga 、 ^{67}Ga)、钯(^{103}Pd)、钼(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{159}Gd 、 ^{149}Pm 、 ^{140}La 、 ^{175}Yb 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{142}Pr 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{68}Ge 、 ^{57}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{85}Sr 、 ^{32}P 、 ^{153}Gd 、 ^{169}Yb 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{75}Se 、 ^{113}Sn 和 ^{117}Sn ；采用各种正电子发射层析成像的正电子发射金属以及无放射性(noradioactive)顺磁金属离子。

或者，抗体可偶联于第二抗体，形成异源抗体偶联物，如 Segal 在美国专利号 4,676,980 中所述，通过引用将其全文纳入本文。

选择与感兴趣的抗原(如干扰素 α 多肽)或其片段偶联的治疗部分或药物以达到对特定疾病或失调所需的预防或治疗效果，所述特定疾病或失调是(例如)对象中与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。当临床医生或其它医学专业人员决定将何种物质偶联于感兴趣抗体，如特异性结合干扰素 α 多肽或其片段的抗体时，应考虑如下因素。疾病的特性、疾病的严重程度和对象的总体状况。

也可将抗体连接于固体支持物，这在靶抗原的免疫实验或纯化中特别有

用。这类固体支持物包括但不限于：玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

5.4. 制备抗体制剂的方法

本发明提供制备特异性结合感兴趣抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体或其衍生物、类似物或片段的液体制剂的方法。制备本发明液体制剂的方法可包括：由条件培养基(单一批次或混合批次的培养基)纯化抗体(包括其抗体片段)和将纯化抗体(包括其抗体片段)组分浓缩至终浓度为约 15 mg/ml、约 20 mg/ml、约 30 mg/ml、约 40 mg/ml、约 50 mg/ml、约 60 mg/ml、约 70 mg/ml、约 80 mg/ml、约 90 mg/ml、约 100 mg/ml、约 150 mg/ml、约 175 mg/ml、约 200 mg/ml、约 250 mg/ml 或约 300 mg/ml。可对含有抗体(包括其抗体片段)，例如特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的条件培养基进行 CUNO 过滤，对经过滤的抗体进行 HS50 阳离子交换色谱。将来自 HS50 阳离子交换色谱的组分进行低 pH 处理后进行 MEP Hypercel 色谱。将来自 MEP Hypercel 色谱的组分进行纳米过滤。然后将纳米过滤获取的纯化抗体或其片段进行渗滤和超滤以交换缓冲液，并用相同的膜浓缩为制剂缓冲液。参见实施例对于抗体制剂制备的详述。

可通过制备含有一次使用的液态制剂等份的药瓶，将本发明液态制剂制备成单位剂型。例如，每药瓶的单位剂量可含有 1 ml、2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、15 ml 或 20 ml 不同浓度的特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)，其浓度范围是约 10 mg/ml 至 300 mg/ml。如果需要，可通过向各药瓶添加无菌稀释剂将这些制剂调整之所需浓度。在一个具体实施方式中，将本发明液体制剂以含有 25 mM 组氨酸缓冲剂 pH 6.0，8% 海藻糖和 0.02% 聚山梨酯 80 的无菌液体的形式配制到单剂量小瓶中。每 1.0 mL 溶液含有 100 mg 抗体(包括其抗体片段)。在一个实施方式中，用 3 cc USP I 型硼硅酸盐琥珀瓶(西部制药服务公司(West Pharmaceutical Services)-部件编号 6800-0675)提供 100 mg/ml 的本发明抗体(包括其抗体片段)。目标罐装体积是 1.2 mL。

可通过制备含有一次使用的液态制剂等份的预填充注射器，将本发明液态制剂制备成单位剂型。例如，每一预填充注射器的单位剂量可含有 0.1ml、0.2 ml、0.3 ml、0.4 ml、0.5 ml、0.6 ml、0.7 ml、0.8 ml、0.9 ml、1 ml、2 ml、3 ml、

4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、15 ml 或 20 ml 不同浓度的特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段), 其浓度范围是约 10 mg/ml 至 300 mg/ml。在一个具体实施方式中, 将本发明液体制剂以含有 25 mM 组氨酸缓冲剂 pH 6.0, 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 的无菌液体的形式配制到单剂量预填充注射器中。每 1.0 mL 溶液含有 100 mg 抗体(包括其抗体片段)。

本发明液体制剂可通过多种灭菌方法灭菌, 包括过滤除菌、放射等。在一个具体实施方式中, 用预灭菌的 0.2 微米滤器对渗滤的抗体制剂进行过滤除菌。将本发明无菌液体制剂给予对象以预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。

虽然本发明涉及非冻干制剂, 但应注意, 如果需要也可冻干本发明制剂。因此, 本发明包括本发明制剂的冻干形式。

5.5. 制备抗体的方法

可通过本领域已知任何合成抗体的方法, 具体是化学合成或重组表达技术产生特异性结合抗原的抗体(包括其抗体片段)(参见美国专利公开号 2007/0014724A1)。

可通过本领域熟知的各种方法产生某抗原的特异性多克隆抗体。例如, 可将人抗原给予各种宿主动物, 包括但不限于兔、小鼠、大鼠等, 以诱导产生含有该人抗原特异性多克隆抗体的血清。可根据宿主的种类采用各种佐剂提高免疫应答, 这些佐剂包括但不限于: 弗氏佐剂(完全或不完整)、矿物质凝胶, 如氢氧化铝, 表面活性剂, 如溶血卵磷脂、普流罗尼多元醇、聚阴离子、肽、油乳剂、匙孔蛾血蓝蛋白、二硝基酚和可能有用的人佐剂, 如 BCG(卡介苗)和短小棒状杆菌(*corynebacterium parvum*)。这些佐剂也是本领域熟知的。

可采用本领域已知的各种技术制备单克隆抗体, 这些技术包括使用杂交瘤、重组技术和噬菌体展示技术, 或它们的组合。例如, 可采用杂交瘤技术产生单克隆抗体, 该技术是本领域已知的, 参见例如 Harlow 等, 《抗体: 实验室手册》(*Antibodies: A Laboratory Manual*), (冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 第 2 版, 1988); Hammerling 等, 刊于: 《单克隆抗

体和 T 细胞杂交瘤》(*Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas*) 563-681 (艾思威尔出版社(Elsevier), 纽约, 1981 以及 Harlow 等, 《使用抗体: 实验室手册》(*Using Antibodies: A laboratory Manual*), 冷泉港实验室出版社(1999), 其全文通过引用纳入本文。本文所用术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。术语“单克隆抗体”指衍生自单个克隆, 包括真核、原核或噬菌体克隆的抗体, 并不限定其产生方法。

用杂交瘤技术产生和筛选特定抗体的方法是常规方法, 并且为本领域所熟知。简要说, 可用非鼠抗原免疫小鼠, 一旦检测到免疫应答后, 例如在小鼠血清中检测到该抗原的特异性抗体后, 就收获小鼠脾脏, 分离脾细胞。然后, 通过熟知技术将脾细胞融合于任何合适的杂交瘤细胞, 例如购自 ATCC 的细胞系 SP20 的细胞。选择杂交瘤, 通过有限稀释克隆。此外, 可利用 RIMMS(多位点重复免疫)技术免疫动物(Kilpatrick 等, 1997, *Hybridoma* 16:381—9, 通过引用全文纳入本文)。然后, 用本领域已知方法测定杂交瘤克隆中分泌能够结合本发明多肽的抗体的细胞。可通过用阳性杂交瘤克隆免疫小鼠产生通常含有大量抗体的腹水。

本发明提供产生单克隆抗体的方法以及该方法产生的抗体, 所述方法包括培养分泌本发明抗体的杂交瘤细胞, 其中通过将非鼠抗原免疫小鼠中分离的脾细胞与骨髓瘤细胞融合产生杂交瘤, 然后筛选融合得到的杂交瘤选择分泌能够结合该抗原的抗体的杂交瘤克隆。

可通过本领域技术人员已知的任何技术产生特异性识别特定表位的抗体片段。例如, 可利用诸如木瓜蛋白酶(产生 Fab 片段)或胃蛋白酶(产生 F(ab')₂ 片段)等酶对免疫球蛋白分子进行蛋白酶水解切割, 产生本发明 Fab 和 F(ab')₂ 片段。F(ab')₂ 片段含有可变区、轻链恒定区和重链的 CH1 结构域。另外, 也可通过本领域已知的各种噬菌体展示法产生本发明抗体。

在噬菌体展示法中, 功能性抗体结构域展示在携带编码它们的多核苷酸序列的噬菌体颗粒表面上。具体说, 由动物 cDNA 文库(如人或鼠患病组织的 cDNA 文库)扩增编码 V_H 和 V_L 区的 DNA 序列。通过 PCR 将编码 V_H 和 V_L 区的 DNA 与 scFv 接头重组在一起, 克隆到噬菌粒载体中。将该载体电穿孔到大肠杆菌中, 用辅助噬菌体感染该大肠杆菌。用于这些方法的噬菌体一半是丝状

噬菌体, 包括 fd 和 M13, 通常将 VH 和 VL 区重组融合于噬菌体基因 III 或基因 VIII。可以利用抗原, 如标记抗原或者结合或捕获在固体表面或珠上的抗原来选择或鉴定表达能够结合特定抗原的抗原结合域的噬菌体。可用于制备本发明抗体的噬菌体展示法的例子包括 Brinkman 等, 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50; Ames 等, 1995, *J. Immunol. Methods* 184:177-186; Kettleborough 等, 1994, *Eur. J. Immunol.* 24:952-958; Persic 等, 1997, *Gene* 187:9-18; Burton 等, 1994, *Advances in Immunology* 57:191-280; 国际申请号 PCT/GB91/01134; 国际公开号 WO90/02809、WO91/10737、WO92/01047、WO92/18619、WO93/11236、WO95/15982、WO95/20401 和 WO97/13844; 以及美国专利号 5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743、5,969,108、6,33,187、5,824,520 和 5,702,892 所述的方法, 上述文献全文通过引用纳入本文。

如上述参考文献所述, 噬菌体选择后, 可分离噬菌体的抗体编码区, 并用于产生完整抗体, 包括人抗体或任何其它所需的抗原结合片段, 并在任何所需宿主, 包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌中表达, 如下所述。也可采用通过本领域已知方法, 例如 PCT 公开号 WO 92/22324; Mullinax 等, 1992, *BioTechniques* 12(6): 864-869; Sawai 等, 1995, *AJRI* 34:26-34; 和 Better 等, 1988, *Science* 240:1041-1043 所公开的方法, 采用重组产生 Fab、Fab' 和 F(ab')₂ 片段的技术(所述文献通过引用以全文纳入本文)。

为了产生完整抗体, 可采用 PCR 引物, 包括 VH 或 VL 核苷酸序列、限制性位点和用来保护限制性位点的侧接序列, 来扩增 scFv 克隆中的 VH 或 VL 序列。可利用本领域技术人员已知的克隆技术将 PCR 扩增的 VH 区克隆到表达 VH 恒定区, 如人 $\gamma 4$ 恒定区的载体中, 可将 PCR 扩增的 VL 区克隆到表达 VL 恒定区, 如人 κ 或 λ 恒定区的载体中。用于表达 VH 或 VL 结构域的载体可包含 EF-1 α 启动子、分泌信号、可变区、恒定区的克隆位点和选择性标记如新霉素。也可将 VH 和 VL 区克隆到一个表达所需恒定区的载体中。然后, 用本领域技术人员已知的技术将重链转化载体和轻链转化载体共转染到细胞系中, 产生表达全长抗体, 例如但不限于 IgG 的稳定或瞬时细胞系。

在一些应用, 包括抗体在人体的体内应用和体外检测实验中, 可能适合使

用人源化抗体或嵌合抗体。人体治疗应用中特别优选完全人抗体和人源化抗体。可通过本领域已知的各种方法制备人抗体，这些方法包括利用人免疫球蛋白序列产生的抗体文库的上述噬菌体展示法。也参见美国专利 4,444,887 和 4,716,111；和国际公开号 WO98/46645、WO98/50433、WO98/24893、WO98/16654、WO96/34096、WO96/33735 和 WO91/10741；各自通过引用全文纳入本文。

也可用不能表达功能性内源免疫球蛋白、但可表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠产生人抗体。例如，可通过随机法或同源重组将人重链和轻链免疫球蛋白基因复合物引入小鼠胚胎干细胞中。或者，除人重链和轻链基因外，可将人可变区、恒定区和多变区引入小鼠胚胎干细胞中。可以通过同源重组引入人免疫球蛋白基因座，分别或同时使小鼠重链和轻链免疫球蛋白基因无功能。具体说，JH 区的纯合缺失防止了内源性抗体产生。扩增修饰的胚胎干细胞，并显微注射到胚泡中产生嵌合小鼠。然后，使嵌合小鼠交配产生表达人抗体的纯合子后代。以正常方式用所选抗原，例如本发明多肽的全部或部分免疫转基因小鼠。可以通过常规杂交瘤技术由免疫的转基因小鼠获得该抗原的单克隆抗体。转基因小鼠携带的人免疫球蛋白转基因在 B 细胞分化期间重排，随后发生类型转换和体细胞突变。因此，可能利用这种技术产生治疗上有用的 IgG、IgA、IgM 和 IgE 抗体。这种产生人抗体的技术的概述参见 Lonberg 和 Huszar (1995, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93)。这种产生人抗体和人单克隆抗体的技术的详细讨论和产生这类抗体的实验方案参见例如国际公开号 WO 98/24893、WO 96/34096 和 WO 96/33735；以及美国专利号 5,413,923、5,625,126、5,633,425、5,569,825、5,661,016、5,545,806、5,814,318 和 5,939,598，通过引用全文纳入本文。此外，诸如阿布吉尼公司(加州福利孟德(Fremont, CA))、基法公司(Genpharm)(加州圣何塞(San Jose, CA))等公司能够利用类似于上述技术的技术提供所选抗原的人抗体。

嵌合抗体是抗体的不同部分来源于不同免疫球蛋白分子的分子。制备嵌合抗体的方法是本领域已知的。参见例如，Morrison, 1985, *Science* 229:1202；Oi 等, 1986, *BioTechniques* 4:214；Gillies 等, 1989, *J. Immunol. Methods* 125:191-202；和美国专利号 5,807,715、4,816,567、4,816,397 和 6,311,415，通

过引用全文纳入本文。

人源化抗体是能够结合预定抗原并包含基本具有人免疫球蛋白氨基酸序列的构架区和基本具有非人免疫球蛋白氨基酸序列的 CDR 的抗体或其变体或片段。人源化抗体基本包含至少一个、一般是两个可变区(Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv)的全部序列，其中全部或基本上全部 CDR 区对应于非人免疫球蛋白(即供体抗体)，全部或基本上全部构架区是人免疫球蛋白共有序列的构架区。在一个实施方式中，人源化抗体也包含至少一部分免疫球蛋白恒定区(Fc)，一般是人免疫球蛋白的恒定区。通常，抗体含有轻链并至少含有重链的可变区。抗体还可包含重链的 CH1、铰链、CH2、CH3 和 CH4 区。人源化抗体可选自包括 IgM、IgG、IgD、IgA 和 IgE 在内的任何免疫球蛋白类型和包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 在内的任何同种型。通常，需要人源化抗体具有细胞毒活性时，恒定区是补体固定恒定区，类型一般是 IgG₁。不需要这种细胞毒活性时，恒定区可以是 IgG₂ 类型。人源化抗体可包含一种以上类型或同种型的序列，选择特定恒定区以优化所需效应功能是在本领域普通技术人员能力范围内。人源化抗体的构架区和 CDR 区不需要精确对应于母体序列，例如，可通过取代、插入或缺失至少一个残基来诱变供体 CDR 或共有构架区，以使该位点上的 CDR 或构架区残基不对应于共有或输入抗体。然而，不应广泛发生这类变异。通常，至少 75% 的人源化抗体残基将对应于母体构架区和 CDR 序列，更经常是 90% 和 95% 以上。可利用本领域已知的各种技术产生人源化抗体，这些技术包括但不限于：CDR 移植(参见例如，欧洲专利 EP 239,400；国际公开 WO 91/09967；和美国专利 5,225,539、5,530,101 和 5,585,089)，镶面(veneering)或表面再造(resurfacing)(欧洲专利 EP 592,106 和 EP 519,596；Padlan, 1991, *Molecular Immunology* 28(4/5):489-498；Studnicka 等，1994, *Protein Engineering*, 7(6):805-814；和 Roguska 等，1994, *PNAS*, 91:969-973)，链改组(美国专利 5,565,332)以及以下文献所述的技术：美国专利 6,407,213，美国专利 5,766,886，国际公开 WO 9317105，Tan 等，*J. Immunol.*, 169:1119--25 (2002)，Caldas 等，*Protein Eng.*, 13(5):353--60 (2000)，Morea 等，*Methods*, 20(3):267--79 (2000)，Baca 等，*J. Biol. Chem.*, 272(16):10678--84 (1997)，Roguska 等，*Protein Eng.*, 9(10):895--904 (1996)，Couto 等，*Cancer Res.*, 55 (23 增刊):5973s-5977s (1995)，

Couto 等, *Cancer Res.*, 55(8):1717--22 (1995), Sandhu JS, *Gene*, 150(2):409--10 (1994)和 Pedersen 等, *J. Mol. Biol.*, 235(3):959--73 (1994)。 . 构架区中的构架残基常常被 CDR 供体抗体的相应残基取代, 以改变、优选改进抗原结合。通过本领域熟知的方法鉴定这些构架区取代, 例如但不限于, 通过建立 CDR 和构架区残基相互作用的模型鉴定对抗原结合非常重要的构架区残基, 通过序列比较鉴定特定位置上的不寻常构架残基(参见例如, Queen 等, 美国专利号 5,585,089; 和 Riechmann 等, 1988, *Nature* 332:323, 通过引用全文纳入本文)。

可通过本领域熟知方法产生单结构域抗体, 例如, 缺少轻链的抗体。参见 Riechmann 等, 1999, *J. Immuno.* 231:25-38; Nuttall 等, 2000, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 1(3):253-263; Muyllderma, 2001, *J. Biotechnol.* 74(4):277302; 美国专利号 6,005,079; 和国际公开号 WO 94/04678、WO 94/25591 和 WO 01/44301, 通过引用将其全文纳入本文。

另外, 进而可通过本领域技术人员熟知的技术, 利用特异性结合抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体产生“模拟”抗原的抗独特型抗体(参见例如, Greenspan 和 Bona, 1989, *FASEB J.* 7(5): 437-444; 和 Nissinoff, 1991, *J. Immunol.* 147(8): 2429-2438)。

5.5.1. 抗体的重组表达

本发明制剂中所含抗体(如, 本发明抗体的重链或轻链或其片段, 或者本发明单链抗体)的重组表达可能需要构建含有编码该抗体的多核苷酸的表达载体。一旦获得了编码抗体分子、抗体的重链或轻链或其片段的多核苷酸, 就可利用本领域熟知的技术, 通过重组 DNA 技术产生用于生产该抗体分子的载体。因此, 本文描述了通过表达含有编码抗体的核苷酸序列的多核苷酸制备蛋白质的方法。可利用本领域技术人员熟知的方法构建含有抗体编码序列和合适的转录和翻译控制信号的表达载体。这些方法包括例如, 体外重组 DNA 技术、合成技术和体内遗传重组。因此, 本发明提供包含操作性连接于启动子的编码本发明抗体分子、抗体的重链或轻链、抗体(包括其抗体片段)的重链或轻链可变区、或重链或轻链 CDR 的核苷酸序列的可复制载体。这种载体可包含编码抗体分子恒定区的核苷酸序列(参见例如, 国际公开号 WO 86/05807 和国际公开号 WO 89/01036; 和美国专利号 5,122,464), 可将抗体可变区克隆到这种载体

中，以表达整个重链、整个轻链或整个重链和轻链。

通过常规技术将该表达载体转移到宿主细胞中，然后通过常规技术培养该转染细胞，产生本发明抗体。因此，本发明包括含有编码本发明抗体或其片段、或其重链或轻链、或某片段、或本发明单链抗体的多核苷酸的宿主细胞，所述多核苷酸操作性连接于异源启动子。在具体实施方式中，为了表达双链抗体，可以在宿主细胞中共同表达编码重链和轻链的载体，以表达整个免疫球蛋白分子，如下所详述。

可利用各种宿主表达载体系统表达本发明抗体分子(参见例如，美国专利号 5,807,715)。这类宿主表达系统代表可产生并随后纯化感兴趣编码序列的载体，但也代表用合适的核苷酸编码序列转化或转染时，可原位表达本发明抗体分子的细胞。它们包括但不限于微生物，例如用含有抗体编码序列的重组噬菌体 DNA、质粒 DNA 或粘粒 DNA 表达载体转化的细菌(例如但不限于大肠杆菌 (*E. coli*)和枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*));用含有抗体编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如但不限于毕赤酵母(*Saccharomyces Pichia*));用含有抗体编码序列的重组病毒表达载体(例如但不限于杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用重组病毒表达载体(例如但不限于花椰菜花叶病毒, CaMV; 烟草花叶病毒, TMV)感染的或用含有抗体编码序列的重组质粒表达载体(例如但不限于 Ti 质粒)转化的植物细胞系统;或者哺乳动物细胞系统(例如但不限于 COS、CHO、BHK、293、NS0 和 3T3 细胞),其携带含有衍生自哺乳动物细胞基因组(例如但不限于金属硫蛋白启动子)或哺乳动物病毒(例如但不限于腺病毒晚期启动子;牛痘病毒 7.5K 启动子)的启动子的重组表达构建物。利用细菌细胞如大肠杆菌 (*Escherichia coli*)和真核细胞(特别是表达完整重组抗体分子时)表达重组抗体分子。例如,哺乳动物细胞如中华仓鼠卵巢细胞(CHO)与某载体如来自人巨细胞病毒的主要中间体早期基因启动子元件联用,是抗体的有效表达系统(Foecking 等, 1986, 基因 45:101; 和 Cockett 等, 1990, Bio/Technology 8:2)。在一个具体实施方式中,通过组成型启动子、诱导型启动子或组织特异性启动子调节编码本发明抗体,其衍生物、类似物或片段的核苷酸序列的表达。

在细菌系统中,可根据所表达抗体分子的指定应用对许多表达载体进行有利地选择。例如,准备产生大量这类抗体时,为了产生抗体分子的药物组合物,

可能需要能够介导易于纯化的融合蛋白产物高水平表达的载体。这类载体包括但不限于：大肠杆菌表达载体 pUR278 (Ruther 等, 1983, EMBO, 12:1791)), 其中抗体编码序列可单独连接到载体内, 与 lacZ 编码区位于同一读框内, 以产生融合蛋白; pIN 载体(Inouye 和 Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke 和 Schuster, 1989, J. Biol. Chem., 24:5503-5509); 等等。也可采用 pGEX 载体表达外来多肽与谷胱甘肽 5-转移酶(GST)的融合蛋白。通常, 这类融合蛋白可溶, 并可通过以下方法容易地由裂解细胞纯化: 吸附和结合于基质谷胱甘肽琼脂糖珠, 然后在游离谷胱甘肽的存在下洗脱。设计 pGEX 载体, 使其包含凝血酶或因子 Xa 蛋白酶切割位点, 以便由 GST 部分释放克隆的靶基因产物。

在昆虫系统中, 苜蓿银纹夜蛾(*Autographa californica*)核多面体病病毒(AcNPV)用作表达外来基因的载体。该病毒在草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞中生长。可将抗体编码序列单独克隆到病毒的非必需区(如多角体蛋白基因)中, 并置于 AcNPV 启动子(如多角体蛋白启动子)的控制下。

在哺乳动物宿主细胞中, 可利用许多基于病毒的表达系统。在腺病毒用作表达载体的情况下, 可将感兴趣的抗体编码序列连接于腺病毒转录/翻译控制复合物, 例如晚期启动子和三联前导序列。然后, 可通过体外或体内重组将该嵌合基因插入腺病毒基因组中。插入病毒基因组的非必需区(如 E1 或 E3 区)会产生生活的且能够在感染宿主中表达抗体分子的重组病毒(参见例如 Logan 和 Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359)。为使插入的抗体编码序列能够有效翻译, 可能还需要特定的起始信号。这些信号包括 ATG 启动密码子和相邻序列。另外, 该启动密码子必须与所需编码序列的阅读框同相, 以保证完整插入物的翻译。这些外源性翻译控制信号和启动密码子可以是各种天然和合成来源。可通过包含合适的转录增强子元件、转录终止子等提高表达效率(参见例如 Bittner 等, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544)。

此外, 可选择调节插入序列表达、或以所需的特定方式修饰和加工该基因产物的宿主细胞系。此类蛋白质产物的修饰(例如但不限于, 糖基化)和加工(例如但不限于, 切割)可能对蛋白质功能具有重要作用。不同宿主细胞具有对蛋白质和基因产物进行翻译后加工和修饰的特征性和特定机制。可选择合适的细

胞系或宿主系统，以保证对所表达的外来蛋白进行正确的修饰和加工。至此，可采用包含能适当地加工初始转录物、对基因产物进行糖基化和磷酸化的细胞机器的真核宿主细胞。这类哺乳动物宿主细胞包括但不限于：CHO、VERY、BHK、Hela、COS、MDCK、293、3T3、WI38、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O和 T47D、NS0(不会内源性产生任何免疫球蛋白链的鼠骨髓瘤细胞系)、CRL7030 和 HsS78Bst 细胞。

为了长期高产量生产重组蛋白，可使用稳定表达。例如，可工程改造稳定表达抗体分子的细胞系。与其使用含有病毒复制起点的表达载体，不如用合适表达控制元件(如启动子、增强子、序列、转录终止子、聚腺苷酸化位点等)控制的 DNA 和选择性标记来转化宿主细胞。引入外来 DNA 后，使工程改造细胞在富营养培养基中生长 1-2 天，然后换到选择性培养基中。重组质粒中的选择性标记对选择压产生抗性，使得细胞能够将该质粒稳定整合到其染色体中，生长形成细胞灶，进而可克隆并扩增成细胞系。可有益地利用这种方法工程改造表达该抗体分子的细胞系。这种工程改造细胞系在筛选和评价与抗体分子直接或间接相互作用的组合物时特别有用。

可采用许多选择系统，包括但不限于单纯疱疹病毒胸苷激酶(Wigler 等, 1977, *Cell* 11:223)、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(Szybalska 和 Szybalski, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:202)和腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(Lowy 等, 1980, *Cell* 22:8-17)基因，它们分别可用于 tk-、hgp^rt-或 ap^rt-细胞。另外，抗代谢剂抗性可用作选择以下基因的基础：*dhfr*，产生甲氨蝶呤抗性(Wigler 等, 1980, *Natl. Acad. Sci. USA*, 77:357; O'Hare 等, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:1527); *gpt*，产生霉酚酸抗性(Mulligan 和 Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:2072); *neo*，产生氨基糖苷 G-418 抗性(Wu 和 Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95; Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596; Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932; 和 Morgan 和 Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217; May, 1993, *TIB TECH* 11(5):155-215); 和 *hygro*，产生潮霉素抗性(Santerre 等, 1984, *Gene*, 30:147)。通常应用重组 DNA 技术领域公知的方法以选择所需的重组克隆，这些方法参见例如：Ausubel 等(编)，《新编分子生物学实验指南》(*Current Protocols in Molecular Biology*)，约翰韦利森公司(John

Wiley & Sons), NY(1993); Kriegler, 《基因转移和表达, 实验室手册》(Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual), 斯托克顿出版社(Stockton Press), NY(1990); 和 Dracopoli 等(编), 《新编人类基因组实验指南》(Current Protocols in Human Genetics)的第 12 和 13 章, 约翰韦利森公司, NY(1994); Colberre-Garapin 等, 1981, J. Mol. Biol., 150:1, 通过引用将其全文纳入本文。

可通过载体扩增提高抗体分子的表达水平(综述参见 Bebbington 和 Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning(在 DNA 克隆中基于基因扩增使用载体表达哺乳动物细胞中克隆的基因), 第 3 卷(学术出版社(Academic Press), 纽约, 1987))。当表达抗体的载体系统中的标记可扩增时, 宿主细胞培养物中存在的抑制剂水平提高会增加标记基因的拷贝数。由于扩增区域与抗体基因相连, 所以也会提高抗体的产量(Crouse 等, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257)。

可利用本发明的两个表达载体共同转染宿主细胞, 第一个载体编码重链衍生的多肽, 第二个载体编码轻链衍生的多肽。这两种载体可含有相同的选择性标记, 使得能够等同地表达重链和轻链多肽。或者, 可使用编码且能够同时表达重链和轻链多肽的单一载体。在这种情况下, 轻链应位于重链之前, 以避免产生过多有毒的游离重链(Proudfoot, 1986, Nature 322:52; 和 Kohler, 1980, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:2 197)。重链与轻链的编码序列可包括 cDNA 或基因组 DNA。

一旦通过重组表达产生本发明抗体分子后, 可通过本领域已知的任何免疫球蛋白分子纯化方法进行纯化, 这些方法包括例如层析(如离子交换层析, 亲和力层析, 特别是在蛋白 A 之后对特定抗原的亲和力层析, 以及大小柱层析)、离心、差异溶解度或任何其它蛋白质纯化标准技术。另外, 本发明抗体或其片段可与本文所述或本领域已知的异源多肽序列融合, 以利于纯化。

5.6. 抗体制剂的稳定性和聚集的监测方法

可利用各种方法, 根据蛋白质的物理和化学结构以及其生物学活性, 评估蛋白质制剂, 包括抗体制剂的稳定性。例如, 为了研究蛋白质的变性, 可采用某些方法, 如电荷转移吸收、热分析、荧光光谱、圆二色性(CD)、NMR、还原型毛细管凝胶电泳(rCGE)和高效大小排阻色谱(HPSEC), 切向流过滤(TFF)

技术、静态光散射(SLS)技术、傅里叶变换红外光谱(FTIR)技术、尿素-诱导的蛋白质去折叠技术、色氨酸固有荧光技术、差示扫描量热法和/或 1-苯胺基-8-萘磺酸(ANS)蛋白质结合技术。参见例如, Wang 等, 1988, *J. of Parenteral Science & Technology* 42(增刊): S4-S26。

rCGE 和 HPSEC 是最常见和最简单的评价蛋白质聚集体形成、蛋白质降解和蛋白质片段化的方法。因此, 可通过这些方法评估本发明液体制剂的稳定性。

例如, 可通过 HPSEC 评估本发明液体制剂的稳定性, 其中峰面积百分数代表未降解的抗体或未降解的抗体片段。具体说, 将约 250 μg 抗体(包括其抗体片段)(约 25 μl 含有 10 mg/ml 所述抗体或抗体片段的液体制剂)注入装有 TSK SW x1 保护柱(6.0 mm CX 4.0 cm)的 TosoH Biosep TSK G3000SW_{XL} 柱(7.8 mm x 30 cm)中。抗体(包括其抗体片段)用含有 0.1 M 硫酸钠和 0.05%叠氮化钠的 0.1 M 磷酸二钠等度洗脱, 流速为 0.8 至 1.0 毫升/分钟。用 280 nm 的 UV 吸光度检测洗脱的蛋白质。参比标准品在该实验中用作对照, 结果报道为产物单体峰与除了在约 12 至 14 分钟时观察到的内含体积峰之外所有其它峰的面积百分比。将早于单体峰洗脱的峰记载为聚集体百分数。

经上述任何方法测定, 本发明液体制剂具有较低至无法监测到的聚集水平, 即蛋白质中聚集体重量不超过 5%、不超过 4%、不超过 3%、不超过 2%、不超过 1%和不超过 0.5%, 并具有较低至无法检测到的片段化水平, 即代表完整抗体(包括其抗体片段)的峰面积占总峰面积的比例为 80%或更高、85%或更高、90%或更高、95%或更高、98%或更高或 99%或更高或 99.5%或更高。使用 SDS-PAGE 测定抗体片段化时, 可测定用放射性同位素染色或标记的各条带的密度或放射性, 可获得代表未降解抗体(包括其抗体片段)的条带的%密度或%放射性。

也可通过衡量制剂中抗体的生物学活性的任何实验来评估本发明液体制剂的稳定性。抗体的生物学活性包括但不限于: 抗原结合活性、封闭配体-受体相互作用等(见下文)。可通过本领域技术人员已知的任何方法, 包括但不限于 ELISA、放射性免疫实验、Western 印迹等测定抗体(包括其抗体片段)的抗原结合活性。也参见 Harlow 等, 《抗体:实验室手册》(Antibodies: A Laboratory

Manual), (冷泉港实验室出版社, 第2版, 1988) (通过引用全文纳入本文)。例如, 可使用基于 ELISA 的实验比较抗体(包括其抗体片段)和参考标准抗体特异性结合干扰素 α 多肽的能力。

可通过本领域技术人员熟知的方法, 例如但不限于 HPSEC 测定本发明液体抗体制剂的纯度。可通过本领域熟练技术人员熟知任何方法测量本发明液体抗体制剂的洁净度, 如: 通过标称孔隙度为 $0.45 \mu\text{m}$ 的无菌过滤器过滤液体抗体制剂, 用测试液体抗体制剂接种无菌大豆-酪蛋白消化物培养基和液体巯基醋酸盐培养基。使用 Sterisure™ 或 Steritest™ 方法时, 在无菌条件下向各过滤装置中填充约 100 ml 无菌大豆-酪蛋白消化物培养基或液体巯基醋酸盐培养基。使用常规方法时, 在无菌条件下将经刺激的过滤物(filter)转移到 100 ml 无菌大豆-酪蛋白消化物培养基或液体巯基醋酸盐培养基中。在合适温度下接种培养基, 在 14 天中观察三次, 以确认细菌或真菌生长。

5.7. 抗体制剂的预防和治疗应用

本发明也涉及基于抗体的疗法, 所述疗法包括给予人对象本发明液体抗体制剂(或“抗体制剂”或“液体制剂”), 用以预防、治疗和/或控制疾病或失调, 例如, 与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。

本发明抗体组合物可用于治疗自身免疫病, 如系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化(MS)、炎性肠病(IBM; 包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和乳糜泻)、胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎(RA)和肾小球肾炎。而且, 本发明的抗体组合物可用于抑制或预防移植物排斥, 或治疗移植物抗宿主病(GVHD)。

本发明液体制剂作为治疗剂, 可局部或全身应用于机体。具体说, 可使用本发明液体制剂以预防、治疗和/或控制疾病或失调, 例如与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。可使用

本发明制剂调节表达干扰素 α 受体的细胞的活性。在一个具体实施方式中,本发明制剂可用于调节机体的各种活性,包括但不限于:免疫功能。也可将本发明制剂与一种或多种其它疗法(如一种或多种其它预防剂或治疗剂)联合使用,这些疗法是,例如用于预防、治疗和/或控制疾病或失调,例如与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。使用一种或多种其它疗法(如预防剂或治疗剂)时,它们可单独、以任何合适形式和通过任何合适途径给予。治疗剂或预防剂包括但不限于:小分子、合成药物、肽、多肽、蛋白质、核酸(例如但不限于DNA和RNA核苷酸,包括但不限于:反义核苷酸序列、三重螺旋、RNAi,以及编码生物活性蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列)、抗体、合成或天然无机分子、模拟剂和合成或天然的有机分子。

已知可用于、已用于或正用于预防、治疗和/或控制与疾病或失调相关的一种或多种症状的任何疗法(如预防剂或治疗剂)可与本文所述的本发明液体制剂联用,所述疾病或失调是与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病。参见例如, Gilman等, 《Goodman and Gilman's: 治疗的药理学基础》(Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, 迈克高-黑尔公司, 纽约, 2001 (McGraw-Hill, New York, 2001); 默克诊疗手册(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy), Berkow, M.D.等(编), 第17版, 默克夏普&汤米研究实验室(Merck Sharp & Dohme Research Laboratories), 新泽西州罗韦市(Rahway, NJ), 1999; 以及塞西尔医学教科书(Cecil Textbook of Medicine), 第20版, Bennett和Plum编, W.B.桑德斯公司(W.B. Saunders), 费城, 1996中关于疗法的信息; 尤其是预防剂或治疗剂, 已知可用于、已用于或正用于预防、治疗和/或控制疾病或失调相关的一种或多种症状的疗法(如预防剂或治疗剂)可与本文所述的本发明液体制剂联用, 所述疾病或失调是与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的

疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、炎性疾病或其一种或多种症状。预防剂和治疗剂的例子包括但不限于：免疫调节剂、消炎剂(例如但不限于肾上腺类皮质激素、皮质类固醇(例如但不限于倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟替卡松、曲安西龙、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、氢化可的松)、糖皮质激素类、类固醇、非类固醇消炎药(例如但不限于阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸和COX-2抑制剂)和白三烯拮抗剂(例如但不限于孟鲁司特、甲基黄嘌呤、扎鲁司特和齐留通)、 β_2 -激动剂(例如但不限于沙丁胺醇、比特罗(biterol)、非诺特罗、乙基异丙肾上腺素(isoetharie)、奥西那林、吡布特罗、沙丁胺醇、特布他林福莫特罗、沙美特罗和沙丁胺醇特布他林)、抗胆碱能药(例如但不限于异丙托溴铵和氧托溴铵)、柳氮磺吡啶、青霉胺、氨苯砜、抗组胺剂、抗疟药(例如但不限于羟氯喹)、抗病毒剂和抗生素(例如但不限于放线菌素D(以前称为放线菌素)、博来霉素、红霉素、青霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC))。

可将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或多种预防剂或治疗剂)同时给予人，所述疗法用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。术语“同时”不限于精确地同时给予预防剂或治疗剂/治疗，它指本发明液体制剂和其它药剂/治疗以一定时间间隔依次给予哺乳动物，以使液体制剂中所含的特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)可与其它药剂/治疗一起起作用，以提供优于其单独给药的疗效。

在各种实施方式中，本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或多种其它预防剂或治疗剂)的给药间隔时间小于1小时、约1小时、约1小时至2小时、约2小时至3小时、约3小时至4小时、约4小时至5小时、约5小时至6小时、约6小时至7小时、约7小时至8小时、约8小时至9小时、约9小时至10小时、约10小时至11小时、约11小时至12小时、不超过24小时或不超过48小时，所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个

或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。在特定实施方式中，将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(例如一种或多种其它预防剂或治疗剂)在同一次病人访问中给予，所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。在其它实施方式中，本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或其它预防剂或治疗剂)以2-4天、约4-6天、约1周、约1-2周或多于2周的间隔给药，所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。在特定实施方式中，将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或其它预防剂或治疗剂)在其均具有活性的同一时间框中进行给药，所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。本领域技术人员能够通过测定所给药物的半衰期确定该时间框。

在某些实施方式中，将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或其它预防剂或治疗剂)周期性给予对象，所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。周期性治疗包括给予第一种药剂一段时间，然后给予第二种药剂和/或第三种药剂一段时间，并重复这种给药次序。周期性治疗可减少发生一种或多种治疗的耐药性，避免或降低治疗之一的副作用，和/或提高疗效。

在特定实施方式中，将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或

其它预防剂或治疗剂)以小于3周的周期给予对象,约每2周一次、约每10天一次或约每周一次,所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。一个周期可包括通过输注给予治疗剂或预防剂,每个周期约90分钟、约1小时或约45分钟。每个周期可包括至少1周的停药期、至少2周的停药期、至少3周的停药期。所给周期数约为1-12个周期,更通常为2-10个周期,更通常为2-8个周期。

在其它实施方式中,将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或其它预防剂或治疗剂)以有节律的给药方案,通过连续输注或不具有长时间间歇期的频率给药法给予对象,所述疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。这种节律给药方案可包括以恒定间隔给药,没有停药期。一般使用较低剂量的预防剂或治疗剂,具体是细胞毒剂。这类给药方案包括在延长时间内长期每天给予相对较低的剂量。在具体实施方式中,使用较低剂量可最大程度降低毒副作用并消除停药期。在某些实施方式中,预防剂和治疗剂通过长期低剂量输注或连续输注递送,输注时间为约24小时至约2天、至约1周、至约2周、至约3周、至约1个月、至约2个月、至约3个月、至约4个月、至约5个月、至约6个月。

在一个实施方式中,本发明液体制剂以将干扰素 α 多肽的免疫特异性抗体(包括其抗体片段)的血浆浓度维持在所需水平(如约0.1至100 $\mu\text{g/ml}$)的给药方案给药,以连续阻断干扰素 α 受体的活性。在一个具体实施方式中,该抗体(包括其抗体片段)的血浆浓度维持在0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 $\mu\text{g/ml}$ 、2 $\mu\text{g/ml}$ 、3 $\mu\text{g/ml}$ 、4 $\mu\text{g/ml}$ 、5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 $\mu\text{g/ml}$ 、7 $\mu\text{g/ml}$ 、8 $\mu\text{g/ml}$ 、9 $\mu\text{g/ml}$ 、10 $\mu\text{g/ml}$ 、15 $\mu\text{g/ml}$ 、20 $\mu\text{g/ml}$ 、25 $\mu\text{g/ml}$ 、30 $\mu\text{g/ml}$ 、35 $\mu\text{g/ml}$ 、40 $\mu\text{g/ml}$ 、45 $\mu\text{g/ml}$ 或50 $\mu\text{g/ml}$ 。对象体内的所需血浆浓度取决于几种因素,包括但不限于:疾病或失调的特性、

疾病或失调的严重程度以及对象的总体状况。这种给药方案特别适合预防、治疗和/或控制慢性疾病或失调。

在一个实施方式中，将本发明液体制剂和一种或多种其它疗法(如一种或其它预防剂或治疗剂)给予患有与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的对象，该给药方案使特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的血浆浓度维持在足以阻断至少40%，至少50%，至少55%，至少60%，至少65%，至少70%，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%或至少95%干扰素 α 受体与干扰素 α 多肽的结合的水平。在一个具体实施方式中，特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)在患有与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的对象体内的血浆浓度维持在约0.1 $\mu\text{g/ml}$ -100 $\mu\text{g/ml}$ 。

在一些实施方式中，将本发明液体制剂间歇性给予对象，其中所述液体制剂包含与某部分偶联的抗体(包括其抗体片段)。

与用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的其它疗法(如预防剂和/或治疗剂)联用时，本发明液体制剂和其它疗法可产生相加作用或协同作用。本发明考虑通过相同或不同给药途径，例如但不限于口服和胃肠道外途径将本发明液体制剂与其它疗法(如预防剂或治疗剂)联合给药，其它疗法优选用于预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的疗法。在某些实施方式中，本发明液体制剂与可能产生毒副作用(包括但不限于：毒性)的一种或多种治疗(如预防剂或治疗剂)同时给药时，

宜以低于引发毒副作用阈值的剂量给予该治疗(如预防剂或治疗剂)。

5.7.1. 炎性疾病治疗

可将本发明液体制剂给予需要的对象,以预防、治疗和/或控制炎性疾病(如炎性肠病)或者其一种或多种症状。也可将本发明液体制剂与一种或多种其它疗法联合给药,所述疗法用于在需要预防、治疗和/或控制炎性疾病或其一种或多种症状的对象中预防、治疗和/或控制炎性疾病。在一个具体实施方式中,本发明提供一种预防、治疗和/或控制炎性疾病或其一种或多种症状的方法,所述方法包括给予需要的对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂。在另一实施方式中,本发明提供一种预防、治疗和/或控制炎性疾病或其一种或多种症状的方法,所述方法包括给予需要的对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂和一剂预防或治疗有效量的一种或多种疗法(例如,除免疫特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的预防剂或治疗剂)。

本发明提供在用常规治疗(例如但不限于甲氨蝶呤和 TNF- α 拮抗剂(如 REMICADE™或 ENBREL™))难以治疗的对象中预防、治疗和/或控制炎性疾病的一种或多种症状的方法,所述方法包括给予所述对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂。本发明也提供在用炎性疾病的现有单一药物治疗难以治疗的对象中预防、治疗和/或控制该炎性疾病的一种或多种症状的方法,所述方法包括给予所述对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂和一剂预防或治疗有效量的疗法(如预防剂或治疗剂),所述一种或多种疗法是除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的疗法。本发明也提供控制或治疗炎性疾病的方法,即将本发明液体制剂与任何其它治疗联合给予已证明用其它治疗难治且不再进行这些治疗的患者。本发明也提供在其它治疗对所治疗对象毒性太大或可能毒性太大,即导致无法接受或无法承担的副作用时治疗炎性疾病的替代方法。例如,可将本发明液体制剂给予对象,其中所述对象用 TNF 拮抗剂或氨甲喋呤难治。本发明还提供在已经得到治疗且没有活动疾病的患者中通过给予本发明液体制剂防止炎性疾病复发的方法。

可通过本发明包括的方法治疗的炎性疾病包括但不限于炎性肠病和银屑病关节炎。如本文所述,一些自身免疫病与炎性病相关。

本领域了解抗炎治疗和其剂量、给药途径和推荐用法,这类文献包括例如

《医师案头参考》(*Physician's Desk Reference*) (第 60 版, 2006)。

5.7.1.1. 抗炎治疗

本发明提供预防、治疗和/或控制炎性疾病或其一种或多种症状的方法, 所述方法包括给予需要的对象本发明液体制剂和一种或多种除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的治疗(如预防剂或治疗剂)。已知可用于、已用于或正用于预防、治疗和/或控制炎性疾病或其一种或多种症状的任何药剂或治疗可与本文所述的本发明液体制剂联用。

任何消炎剂均可用于本发明组合物和方法中。消炎剂的非限制性例子包括非类固醇消炎药(NSAID), 类固醇消炎药, 抗胆碱能药(例如但不限于, 硫酸阿托品、甲基硝酸阿托品和异丙托溴铵(ATROVENT™)、 β 2-激动剂(如, 阿布特罗(abuterol)(VENTOLIN™和 PROVENTIL™)、比托特罗(TORNALATE™)、左沙丁胺醇(XOPONEX™)、奥西那林(ALUPENT™)、吡布特罗(MAXAIR™)、特布他林(BRETHAIRE™和 BRETHINE™)、沙丁胺醇(PROVENTIL™、REPETABS™和 VOLMAX™)、福莫特罗(FORADILAEROLIZER™)和沙美特罗(SEREVENT™和 SEREVENTDISKUS™)和甲基黄嘌呤(例如但不限于茶碱(UNIPHYL™、THEO-DUR™、SLO-BID™和 TEHO-42™))。NSAID 的例子包括但不限于: 阿司匹林、布洛芬、塞来考昔(CELEBREX™)、双氯芬酸(VOLTAREN™)、依托度酸(LODINE™)、非诺洛芬(NALFON™)、吲哚美辛(INDOCIN™)、酮咯酸(ketoralac)(TORADOL™)、奥沙普秦(DAYPRO™)、萘丁美酮(RELAFEN™)、舒林酸(CLINORIL™)、托马酸(tolmentin)(TOLECTIN™)、罗非考昔(VIOXX™)、萘普生(ALEVE™、NAPROSYN™)、酮洛芬(ACTRON™)和萘丁美酮(RELAFEN™)。这类 NSAID 通过抑制环加氧酶(例如但不限于 COX-1 和/或 COX-2)起作用。类固醇消炎药的例子包括但不限于: 糖皮质激素类、地塞米松(DECADRON™)、皮质类固醇(例如但不限于、甲泼尼龙(MEDROL™)、可的松、氢化可的松、泼尼松(PREDNISON™和 DELTASON™)、泼尼松龙(PRELONE™和 PEDIAPRED™)、曲安西龙、柳氮磺吡啶和类花生酸的抑制剂(例如但不限于、前列腺素、血栓烷和白三烯)。

在一个实施方式中, 将有效量的一种或多种本发明抗体制剂与肥大细胞蛋

白酶抑制剂联合给予处于炎性疾病风险中的或患有炎性疾病的对象。在另一实施方式中，所述肥大细胞蛋白酶抑制剂是类胰蛋白酶激酶抑制剂，例如但不限于：GW-45、GW-58 和染料木素。在一个具体实施方式中，所述肥大细胞蛋白酶抑制剂是磷脂酰肌醇-3'(PI3)-激酶抑制剂，例如但不限于：卡弗他丁 C。在另一实施方式中，所述肥大细胞蛋白酶抑制剂是蛋白激酶抑制剂，例如但不限于星孢素。按照本实施方式，所述肥大细胞蛋白酶抑制剂优选局部给予病患区域。

可与本发明液体制剂联合给予炎性疾病患者的免疫调节剂的具体例子包括但不限于：甲氨蝶呤、来氟米特、环磷酰胺、依木兰、环孢霉素 A、二甲胺四环素、硫唑嘌呤、抗生素(例如但不限于 FK506(他克莫司))、甲泼尼龙(MP)、皮质类固醇、类固醇、麦考酚酸吗乙酯、雷帕霉素(西罗莫司)、咪唑立宾、脱氧精胍菌素、布喹那、丙二腈酰胺(例如但不限于，来氟米特(leflunamide))、抗-T 细胞受体抗体(例如但不限于，抗-CD4 抗体(例如但不限于，cM-T412(波林格公司)、IDEC-CE9.1®(IDEC 和 SKB)、mAB4162W94、奥索克隆和 OKTcdr4a(JC 公司))、抗-CD3 抗体(例如但不限于，努为昂(产品设计实验室)、OKT3(强生公司)或利妥昔(IDEC))、抗-CD5 抗体(例如但不限于，抗-CD5 蓖麻毒蛋白-连接的免疫偶联物)、抗-CD7 抗体(例如但不限于，CHH-380(诺华公司))、抗-CD8 抗体、抗 CD40 配体单克隆抗体(例如但不限于，IDEC-131(IDEC))、抗-CD52 抗体(例如但不限于，坎帕斯 1H(Ilex))、抗-CD2 抗体(例如但不限于，MEDI-507(米迪缪尼公司，国际公开号 WO 02/098370 和 WO 02/069904)、抗-CD11a 抗体(例如但不限于，仙耐林(基因泰克公司))和抗-B7 抗体(例如但不限于，IDEC-114)(IDEC))；抗-细胞因子受体抗体(例如但不限于，抗-IFN 受体抗体、抗-IL-2 受体抗体(例如但不限于，Zenapax(蛋白质设计实验室))、抗-IL-4 受体抗体、抗-IL-6 受体抗体、抗-IL-10 受体抗体和抗-IL-12 受体抗体)、抗-细胞因子抗体(例如但不限于，抗-IFN 抗体、抗-TNF- α 抗体、抗-IL-1 β 抗体、抗-IL-6 抗体、抗-IL-8 抗体(例如但不限于，ABX-IL-8(阿布基尼克斯公司))和抗-IL-12 抗体))；CTLA4-免疫球蛋白；LFA-3TIP(百集公司，国际公开号 WO93/08656 和美国专利号 6,162,432)；可溶性细胞因子受体(例如但不限于，TNF- α 受体的胞外结构域或其片段、IL-1 β 受体的胞外结构域或其片段和 IL-6

受体的胞外结构域或其片段); 细胞因子或其片段(例如但不限于, 白介素(IL)-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-15、TNF- α 、TNF- β 、干扰素(IFN)- α 、IFN- β 、IFN- γ 和 GM-CSF); 和抗-细胞因子抗体(例如但不限于, 抗-IL-2 抗体、抗-IL-4 抗体、抗-IL-6 抗体、抗-IL-10 抗体、抗-IL-12 抗体、抗-IL-15 抗体、抗-TNF- α 抗体和抗-IFN- γ 抗体)。

本领域技术人员熟知的任何 TNF- α 拮抗剂均可用于本发明组合物和方法。可与本发明液体制剂联合给予炎症疾病患者的 TNF- α 拮抗剂的非限制性例子包括阻断、降低、抑制或中和 TNF- α 的功能、活性和/或表达的蛋白质、多肽、肽、融合蛋白、抗体(例如但不限于, 人、人源化、嵌合、单克隆、多克隆抗体, 其 Fv、ScFv、Fab 片段、F(ab)₂ 片段和抗原结合片段)如特异性结合 TNF- α 的抗体、核酸分子(例如但不限于, 反义分子或三股螺旋)、有机分子、无机分子和小分子。在各种实施方式中, 与对照如磷酸缓冲盐水(PBS)相比, TNF- α 拮抗剂将 TNF- α 的功能、活性和/或表达降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%。特异性结合 TNF- α 的抗体的例子包括但不限于: 英利昔单抗(REMICADE™; 森托克公司(Centacor))、D2E7 (新泽西州奥利夫山的艾伯特实验室/诺尔制药(Abbott Laboratories/Knoll Pharmaceuticals Co., Mt.Olive, N.J.))、CDP571(也称为 HUMICADE™)和 CDP-870 (均来自英国斯劳的塞尔泰克/法玛西亚(Celltech/Pharmacia, Slough, U.K.))和 TN3-19.12 (Williams 等, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2762-2766; Thorbecke 等, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7375-7379)。本发明也包括特异性结合 TNF- α 的抗体在本发明组合物和方法中的应用, 所述抗体参见下列美国专利: 5,136,021; 5,147,638; 5,223,395; 5,231,024; 5,334,380; 5,360,716; 5,426,181; 5,436,154; 5,610,279; 5,644,034; 5,656,272; 5,658,746; 5,698,195; 5,736,138; 5,741,488; 5,808,029; 5,919,452; 5,958,412; 5,959,087; 5,968,741; 5,994,510; 6,036,978; 6,114,517; 和 6,171,787, 通过引用将每一参考文献全文纳入本文。可溶性 TNF- α 受体的例子包括但不限于: sTNF-R1 (安进公司(Amgen)), 依那西普(ENBREL™; 因缪尼克斯公司(Immunex))和其大鼠同系物 RENBREL™, 衍生自 TNFrI、TNFrII

的 TNF- α 的可溶性抑制剂(Kohno 等, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8331-8335)和 TNF- α Inh (Seckinger 等, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:5188-5192)。

本发明包括的其它 TNF- α 拮抗剂包括但不限于: 已知能通过干扰素 γ -活化的巨噬细胞阻断 TNF- α 生产的 IL-10(Oswald 等, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:8676-8680), TNFR-IgG (Ashkenazi 等, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539)、鼠产物 TBP-1(SY 公司(Serono/Yeda))、疫苗 CytoTAb (普罗塞里公司(Protherics))、反义分子 104838 (ISIS)、肽 RDP-58(SS 公司(SangStat))、沙利度胺(塞尔基公司(Celgene))、CDC-801 (塞尔基公司)、DPC-333 (杜邦公司(Dupont))、VX-745 (富泰克斯公司(Vertex))、AGIX-4207 (AG 公司(AtheroGenics))、ITF-2357 (伊塔法马克公司(Italfarmaco))、NPI-13021-31 (海神公司(Nereus))、SCIO-469 (斯奥斯公司(Scios))、TACE 靶点(targeter)(因缪尼克斯(Immunix)/AHP)、CLX-120500 (开里克斯(Calyx))、噻唑比林(Thiazolopyrim)(代纳法克斯公司(Dynavax))、金诺芬(Ridaura)(史可必成制药公司(SmithKline Beecham Pharmaceuticals))、喹纳克林(二氯水合米帕林(mepacrine dichlorohydrate))、替尼达普(因纳莱克斯公司(Enablex))、黑素(大规模生物制品公司(Large Scale Biological))和尤里亚齐公司的抗-p38 MAPK 药剂。

可与本发明液体制剂联合给予炎症疾病患者的消炎剂的非限制性例子包括非类固醇消炎药(NSAID)、类固醇消炎药、 β -激动剂、抗胆碱能药和甲基黄嘌呤。NSAID 的例子包括但不限于: 阿司匹林、布洛芬、塞来考昔(CELEBREX™)、双氯芬酸(VOLTAREN™)、依托度酸(LODINE™)、非诺洛芬(NALFON™)、吲哚美辛(INDOCIN™)、酮咯酸(ketoralac)(TORADOL™)、奥沙普秦(DAYPRO™)、萘丁美酮(RELAFEN™)、舒林酸(CLINORIL™)、托马酸(tolmentin)(TOLECTIN™)、罗非考昔(VIOXX™)、萘普生(ALEVE™、NAPROSYN™)、酮洛芬(ACTRON™)和萘丁美酮(RELAFEN™)。这类 NSAID 通过抑制环加氧酶(例如但不限于 COX-1 和/或 COX-2)起作用。类固醇抗炎药的例子包括但不限于: 糖皮质激素类、地塞米松(DECADRON™)、可的松、氢化可的松、氯泼尼松(DELTAONE™)、泼尼松龙、曲安西龙、柳氮磺吡啶和类花生酸, 如前列腺素、血栓烷和白三烯。

5.7.2. 自身免疫性疾病的治疗

可将本发明液体制剂给予需要的对象，以预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或者其一种或多种症状。本发明液体制剂也可与一种或多种其它治疗联合给予需要的对象，以预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或者其一种或多种症状，所述治疗优选用于预防、控制或治疗自身免疫性疾病的治疗。在一个具体实施方式中，本发明提供一种预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予需要的对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂。在另一实施方式中，本发明提供一种预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予需要的对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂和一剂预防或治疗有效量的一种或多种治疗(例如，除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的预防剂或治疗剂)。

本发明提供在用常规治疗难以治疗的对象中预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予所述对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂。本发明也提供在用自身免疫性疾病的现有单一药物治疗难以治疗的对象中预防、治疗和/或控制该自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予所述对象一剂预防或治疗有效量的本发明液体制剂和一剂预防或治疗有效量的治疗(如预防剂或治疗剂)，所述一种或多种治疗是除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的治疗。本发明也提供预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法，即将本发明液体制剂与任何其它治疗联合给予已证明用其它治疗难治且不再进行这些治疗的患者。本发明也提供在其它治疗对所治疗对象毒性太大或可能毒性太大，即导致无法接受或无法承担的副作用时控制或治疗自身免疫性疾病的替代方法。具体说，本发明提供在其它治疗难治的患者中控制或治疗自身免疫性疾病的替代方法。本发明还提供在已经得到治疗且没有活动疾病的患者中通过给予本发明液体制剂防止自身免疫性疾病复发的方法。

在自身免疫性疾病中，免疫系统在没有需要抵抗的外来物质时引发免疫应答，机体正常的保护性免疫系统因为错误地攻击自身而对自身组织产生损伤。有许多种不同的自身免疫性疾病，它们以不同方式影响机体。例如，多发性硬

化个体中脑受影响, 克罗恩氏病个体中消化道受影响, 类风湿性关节炎个体中各个关节的滑膜、骨和软骨受影响。随着自身免疫性疾病进展, 可能导致一种或多种机体组织类型被破坏、器官异常生长或器官功能改变。自身免疫性疾病可能只影响一个器官或组织类型, 或是影响多个器官或组织。自身免疫性疾病通常所影响的器官和组织包括红细胞、血管、结缔组织、内分泌腺(例如但不限于甲状腺或胰腺)、肌肉、关节和皮肤。可利用本发明方法治疗的自身免疫性疾病的例子包括但不限于: 斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、自身免疫性艾迪森病、肾上腺的自身免疫性疾病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎和睾丸炎、自身免疫性血小板减少、贝切特综合征、大疱型类天疱疮、心肌病、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫功能障碍综合征(CFIDS)、慢性炎性脱髓鞘多神经病、丘-施二氏综合征、疤痕性类天疱疮、CREST 综合征、冷凝集素病、克罗恩病、盘状狼疮、特发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、肾小球肾炎、格拉夫斯病、格-巴二氏综合征、桥本甲状腺炎、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA 神经病、青少年关节炎、扁平苔藓、红斑狼疮、美尼尔综合征、混合型结缔组织病、多发性硬化、1型或免疫介导的糖尿病、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎(polychondritis)、多腺体综合征、风湿性多肌痛、多肌炎和皮肌炎、原发性无丙球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、雷诺现象(Raynaud's phenomenon)、莱特尔综合征、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、斯耶格伦综合征、全身肌强直综合征、系统性红斑狼疮、红斑狼疮、高安动脉炎、暂时性动脉炎/巨细胞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎如疱疹样皮炎血管炎、白癜风和韦格纳肉芽肿病、特发性炎性肌病(IIM)、皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)和包涵体肌炎(IBM)。

本领域了解自身免疫治疗和其剂量、给药途径和推荐用法, 这类文献包括例如《医师案头参考》(*Physician's Desk Reference*) (第 60 版, 2006)。

5.7.2.1. 自身免疫性疾病疗法

本发明提供预防、治疗和/或控制自身免疫病或其一种或多种症状的方法, 所述方法包括给予需要的对象本发明液体制剂和一种或多种除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)以外的治疗(如预防剂或治疗剂)。已知可

用于、已用于或正用于预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的任何药剂或治疗可与本文所述的本发明液体制剂联用。这类药剂的例子包括但不限于：免疫调节剂、消炎剂和 TNF- α 拮抗剂。

在具体实施方式中，将预防或治疗有效量的本发明液体制剂与用于预防、治疗和/或控制多发性硬化(MS)的其它药剂或治疗联合给予 MS 患者，所述其它药剂或治疗包括但不限于：IFN- β 1b(Betaseron) (如，每隔一天皮下注射给予八百万国际单位(8.0 MIU))；IFN- β 1a (Avonex) (如，每周肌肉内注射一次 6.0 MIU)；乙酸格拉默(克帕松(Copaxone)) (如，每天皮下注射给予 20 mg)；米托蒽醌(如，每三个月静脉内输注给予 12 mg/m²)；硫唑嘌呤 (如，每天口服给予 2-3 mg/kg 体重)；氨甲喋呤(如，每周口服给予一次 7.5 mg)；环磷酰胺；静脉内免疫球蛋白(如，每月给予 0.15 - 0.2 g/kg 体重，至多 2 年)；糖皮质激素类；甲泼尼龙 (如，以两个月一次为周期高剂量给药)；2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨)；巴氯芬(如，分次给予 15-80 mg/d，或口服给予最高 240 mg/d 的较高剂量，或通过留置导管鞘内注射)；盐酸环苯扎林(如，5-10 mg 每日两次或每日三次)；氯硝西泮(如，0.5-1.0 mg 每日三次，包括临睡前剂量)；盐酸可乐定(如，0.1-0.2 mg tid，包括临睡前剂量)；卡马西平 (如，分次给予 100-1200 mg/d，剂量递增)；加巴喷丁(如，300-3600 mg/d)；苯妥英(如，300-400 mg/d)；阿米替林(如，25-150 mg/d)；巴氯芬(如 10-80 mg/d)；扑米酮(如，125-250 mg 每日两次或每日三次)；昂丹司琼(如 4-8 mg 每日两次或每日三次)；异烟肼(如，最高 1200 mg，分次给予)；奥昔布宁(如，5 mg 每日两次或每日三次)；托特罗定(如，1-2 mg 每日两次)；丙胺太林(如，7.5-15 mg 每日四次)；氯贝胆碱(bethanecol)(如，10-50 mg 每日三次或每日四次)；盐酸特拉唑嗪(如，临睡前给予 1-5 mg)；柠檬酸昔多芬(如，50-100 mg po prn)；金刚烷胺(如，100 mg 每日两次)；匹莫林(如，37.5 mg 每日两次)；高剂量维生素；乳清酸钙；更昔洛韦；抗生素；和血浆交换。

在具体实施方式中，将预防或治疗有效量的本发明液体制剂与用于预防、治疗和/或控制牛皮癣的其它药剂或治疗联合给予牛皮癣患者，所述其它药剂或治疗包括但不限于：外用类固醇乳膏或油膏剂；焦油(例子包括但不限于：Estar、Psorigel、Fototar 乳膏，以及 Nutraderm 洗剂中的 10%LCD 或与曲安西龙 0.1% 乳膏直接混合)；阻塞(occlusion)；外用维生素 D 类似物(非限制性例子是卡泊

三烯油膏剂); 紫外线; PUVA (补骨脂素和紫外线 A 照射); 氨甲喋呤(如, 最高 25 mg 每周一次, 或者每周以 12 小时为间隔给予三次以便分开给药); 合成类视黄醇(非限制性例子是阿维 A 酯, 如剂量 0.5-1 mg/kg/d); 免疫调节治疗(非限制性例子是环孢霉素); 柳氮磺吡啶(如, 剂量为 1 g, 每天三次)。

在具体实施方式中, 将预防或治疗有效量的本发明液体制剂与用于预防、治疗和/或控制克罗恩病的其它药剂或治疗联合给予克罗恩病患者, 所述其它药剂或治疗包括但不限于: 止泻药(例如, 洛哌丁胺 2-4 mg, 至多每天 4 次; 地芬诺酯和阿托品 1 片, 至多每天 4 次; 阿片酞剂 8-15 滴, 至多每天 4 次; 考来烯胺 2-4 g 或考来替泊 5 g, 每天一次或两次)、镇痉剂(例如, 丙胺太林 15 mg、双环维林 10-20 mg 或莨菪碱 0.125 mg, 餐前服用)、5-氨基水杨酸药剂(如, 柳氮磺吡啶 1.5-2 g, 每天两次; 美沙拉嗪 (ASACOL®) 和其缓释形式 (PENTASA®), 特别是高剂量给药, 如 PENTASA® 1g 每天四次和 ASACOL® 0.8-1.2 g 每天四次)、皮质类固醇、免疫调节药(如硫唑嘌呤(1 -2 mg/kg)、巯嘌呤(50- 00 mg)、环孢霉素和氨甲喋呤)、抗生素、TNF 抑制剂(如英利昔单抗 (REMICADE®))、免疫抑制剂(如他克莫司、麦考酚酸吗乙酯和沙利度胺)、抗炎细胞因子(例如但不限于, IL-10 和 IL-11)、营养治疗、以要素饮食进行肠道治疗(如维沃, 服用 4 周)和胃肠道外全面营养。

在具体实施方式中, 将预防或治疗有效量的本发明液体制剂与用于预防、治疗和/或控制红斑狼疮的其它药剂或治疗联合给予红斑狼疮患者, 所述其它药剂或治疗包括但不限于: 抗疟药(包括但不限于羟氯喹); 糖皮质激素类(例如但不限于, 可采用低剂量、高剂量或高剂量静脉内脉冲疗法); 免疫抑制剂(包括但不限于: 环磷酰胺、苯丁酸氮芥和硫唑嘌呤); 细胞毒剂(包括但不限于氨甲喋呤和麦考酚酸吗乙酯); 雄激素性类固醇(包括但不限于达那唑); 和抗凝血药(包括但不限于华法林)。

本发明抗体制剂或本发明联合治疗可用作当第一次、第二次、第三次、第四次或第五次治疗来预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状。本发明也包括在正在治疗其它疾病或失调的患者中预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法。本发明包括在对本发明抗体以外的治疗产生任何不良反应或不耐受之前, 在患者中预防、治疗和/或控制自身免疫

性疾病或其一种或多种症状的方法。本发明还包括在难治患者中预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其症状的方法。本发明包括在已证明用本发明抗体、组合物或联合治疗以外的治疗难治的患者中预防、治疗和/或控制增殖性疾病或其症状的方法。可以利用本领域接受的“难治”的涵义，通过本领域已知的测定治疗对自身免疫性疾病有效性的任何方法，在体内或体外确定某患者是否“难治”。在某些实施方式中，不能预防、控制和/或缓解自身免疫性疾病的一种或多种症状时，称该自身免疫性疾病患者难以治疗。本发明也包括在易于对常规治疗产生不良反应的患者中预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其症状的方法。

本发明包括作为其它常规治疗的替代方案的预防、治疗和/或控制自身免疫性疾病或其一种或多种症状的方法。在具体实施方式中，按照本发明方法控制或治疗的患者是用其它治疗难治的或用其它治疗易于产生不良反应的患者。患者可以是免疫系统被抑制的人(例如但不限于，术后患者、化疗患者和免疫缺陷病患者、支气管-肺发育异常的患者、先天性心脏病患者、囊性纤维变性患者、获得性或先天性心脏病患者，以及患有感染的患者)、肾功能或肝功能受损的人、老年人、儿童、婴儿、早产婴儿、神经精神病患者或服用精神药物的人、有癫痫病史的人或正在接受与预防、治疗和/或控制病毒性呼吸道感染或其一种或多种症状的常规药物有冲突的药物治疗的人。

本领域了解自身免疫治疗和其剂量、给药途径和推荐用法，这类文献包括例如《医师案头参考》(*Physician's Desk Reference*) (第 60 版，2006)。

5.8. 给予抗体制剂的方法

本发明提供了通过给予对象有效量的本发明液体制剂以预防、治疗和/或控制疾病，例如，与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病、自身免疫病、炎性疾病、增殖疾病、感染或其一种或多种症状的方法。已知各种递送系统，并可用于给予本发明液体制剂或预防剂或治疗剂。给予本发明抗体液体制剂或治疗(如预防剂或治疗剂)的方法包括但不限于：胃肠道外给药(例如，皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内和皮下)、硬膜外给药、外用给药和粘膜给药(例如但不限于，鼻内和口服途径)。在一个具体实施方式中，

肌肉内、静脉内或皮下给予本发明液体制剂。在一个实施方式中，皮下给予本发明液体制剂。可通过任何常规途径，例如输注或推注，通过上皮或粘膜皮肤衬里(如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收给予该制剂，并可与其它生物活性剂一起给药。给药可以是全身给药或局部给药。

本发明也提供，将本发明液体制剂包装在密封容器，如安瓿或小药囊中，上面标明抗体(包括其抗体片段)含量。在一个实施方式中，本发明液体制剂装在标明抗体(包括其抗体片段)的含量和浓度的密封容器中。在一个实施方式中，在密封容器中提供本发明液体制剂，其中含有约 10 mg/ml、约 15 mg/ml、约 20 mg/ml、约 30 mg/ml、约 40 mg/ml、约 50 mg/ml、约 60 mg/ml、约 70 mg/ml、约 80 mg/ml、约 90 mg/ml、约 100 mg/ml、约 150 mg/ml、约 175 mg/ml、约 200 mg/ml、约 250 mg/ml、或约 300 mg/ml 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)，量为约 1 ml、约 2 ml、约 3 ml、约 4 ml、约 5 ml、约 6 ml、约 7 ml、约 8 ml、约 9 ml、约 10 ml、约 15 ml、或约 20 ml。在本发明的特定实施方式中，在密闭容器中提供本发明的液体制剂，其含有至少约 15 mg/ml、至少约 20 mg/ml、至少约 25 mg/ml、至少约 50 mg/ml、至少约 100 mg/ml、至少约 150 mg/ml、至少约 175 mg/ml、至少约 200 mg/ml、至少约 250 mg/ml 或至少约 300 mg/ml 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于，13H5 或其抗原结合片段)用于静脉内注射，和至少约 15 mg/ml、至少约 20 mg/ml、至少约 50 mg/ml、至少约 80 mg/ml、至少约 100 mg/ml、至少约 150 mg/ml、至少约 175 mg/ml、至少约 200 mg/ml、至少约 250 mg/ml 或至少约 300 mg/ml 特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于，13H5 或其片段)用于重复皮下给药。

可通过本领域熟知或本文所述的标准临床技术测定有效预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状的本发明液体制剂的用量。制剂所用的准确剂量也取决于给药途径和炎性疾病或自身免疫病的严重程度，应该按照实施人员的判断和每个患者的情况决定。可由体外或动物模型实验系统获得的剂量反应曲线外推获得有

效剂量。

就本发明包括的抗体、蛋白质、多肽、肽和融合蛋白制剂而言，可通过以 mg/kg 表示的给药剂量乘以患者体重的千克数(kg)计算给予患者的剂量。然后，通过所需剂量的毫克数除以抗体制剂的浓度确定给药所需的体积(mL)。通过将所需数量药瓶的内容物收集到注射器中获得最终计算的所需体积，以给予本发明抗体制剂。通过将所需数量药瓶的内容物集合到注射器中获得最终计算的所需体积，以给予药物。每个部位可以注射抗体制剂的最大体积为 2.0 mL。可用下式计算剂量(mL)： $\text{剂量(mL)} = [\text{志愿者体重}] (\text{kg}) \times [\text{剂量}] \text{ mg/kg} \div 100 \text{ mg/mL}$ 抗体制剂。通常，因为对外来多肽的免疫应答，人抗体在人体内的半衰期比其它来源的抗体长。因此，人抗体的给药剂量和给药频率可能较低。另外，可通过提高制剂中的抗体(包括其抗体片段)浓度、提高抗体(包括其抗体片段)的亲合力和/或亲合力和/或延长抗体(包括其抗体片段)的半衰期降低本发明液体制剂的给药剂量、体积和频率。

在一个具体实施方式中，用患者的体重千克数(kg)乘以 mg/kg 表示的给药剂量，以计算给予患者的剂量。然后，通过所需剂量的毫克数除以制剂中的抗体(包括其抗体片段)浓度(100 mg/mL)确定给药所需的体积(mL)。通过将所需数量药瓶的内容物集合到注射器中获得最终计算的所需体积，以给予药物。每个部位可以注射抗体(包括其抗体片段)制剂的最大体积为 2.0 mL。

在一个具体实施方式中，以 0.1-20 毫克/千克/周、1-15 毫克/千克/周、2-8 毫克/千克/周、3-7 毫克/千克/周或 4-6 毫克/千克/周的剂量对患有炎性疾病或自身免疫病的对象给予本发明液体制剂中的特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于 13H5 或其片段)。在另一实施方式中，给予对象一个或多个剂量的预防或治疗有效量的本发明液体制剂，其中每个剂量中的预防或治疗有效量不相同。

在一个实施方式中，本发明液体制剂以将干扰素 α 的特异性抗体的血浆浓度维持在所需水平(如约 0.1 至 100 $\mu\text{g/ml}$)的给药方案给药，以连续阻断干扰素 α 多肽活性。在一个具体实施方式中，该抗体的血浆浓度维持在约 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、约 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、约 1 $\mu\text{g/ml}$ 、约 2 $\mu\text{g/ml}$ 、约 3 $\mu\text{g/ml}$ 、约 4 $\mu\text{g/ml}$ 、约 5 $\mu\text{g/ml}$ 、约 6 $\mu\text{g/ml}$ 、约 7 $\mu\text{g/ml}$ 、约 8 $\mu\text{g/ml}$ 、约 9 $\mu\text{g/ml}$ 、约 10 $\mu\text{g/ml}$ 、约 15 $\mu\text{g/ml}$ 、约 20

μg/ml、约 25 μg/ml、约 30 μg/ml、约 35 μg/ml、约 40 μg/ml、约 45 μg/ml 或约 50 μg/ml。对象体内的所需血浆浓度取决于几种因素，包括但不限于：疾病的特性、疾病或失调的严重程度以及对象的总体状况。这种给药方案特别适合预防、治疗和/或控制慢性疾病或失调。

在具体实施方式中，间歇性给予包含干扰素 α 多肽的特异性偶联抗体(包括其抗体片段)的本发明制剂。本文所用术语“偶联的抗体或抗体片段”指偶联或融合于另一部分的抗体(包括其抗体片段)，所述部分包括但不限于：异源肽或多肽，另一抗体(包括其抗体片段)、标记序列、诊断剂、聚合物、清蛋白和固体支持物。

在另一实施方式中，给予对象一个或多个剂量的预防或治疗有效量的本发明液体制剂中的特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于 13H5 或其片段)，其中给予所述对象本发明液体制剂中的抗体(包括其抗体片段)的预防或治疗有效量的剂量随着治疗过程的进行而递增，例如，约 0.01 μg/kg、约 0.02 μg/kg、约 0.04 μg/kg、约 0.05 μg/kg、约 0.06 μg/kg、约 0.08 μg/kg、约 0.1 μg/kg、约 0.2 μg/kg、约 0.25 μg/kg、约 0.5 μg/kg、约 0.75 μg/kg、约 1 μg/kg、约 1.5 μg/kg、约 2 μg/kg、约 4 μg/kg、约 5 μg/kg、约 10 μg/kg、约 15 μg/kg、约 20 μg/kg、约 25 μg/kg、约 30 μg/kg、约 35 μg/kg、约 40 μg/kg、约 45 μg/kg、约 50 μg/kg、约 55 μg/kg、约 60 μg/kg、约 65 μg/kg、约 70 μg/kg、约 75 μg/kg、约 80 μg/kg、约 85 μg/kg、约 90 μg/kg、约 95 μg/kg、约 100 μg/kg 或约 125 μg/kg。

在另一实施方式中，给予对象(如人)一个或多个剂量的预防或治疗有效量的本发明液体制剂中特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)(例如但不限于 13H5 或其片段)，其中给予所述对象本发明液体制剂中的抗体(包括其抗体片段)的预防或治疗有效量的剂量随着治疗过程的进行而递减，例如，约 0.01 μg/kg，约 0.02 μg/kg，约 0.04 μg/kg，约 0.05 μg/kg，约 0.06 μg/kg，约 0.08 μg/kg，约 0.1 μg/kg，约 0.2 μg/kg，约 0.25 μg/kg，约 0.5 μg/kg，约 0.75 μg/kg，约 1 μg/kg，约 1.5 μg/kg，约 2 μg/kg，约 4 μg/kg，约 5 μg/kg，约 10 μg/kg，约 15 μg/kg，约 20 μg/kg，约 25 μg/kg，约 30 μg/kg，约 35 μg/kg，约 40 μg/kg，约 45 μg/kg，约 50 μg/kg，约 55 μg/kg，约 60 μg/kg，约 65 μg/kg，约 70 μg/kg，约 75 μg/kg，约 80 μg/kg，约 85 μg/kg，约 90 μg/kg，约 95 μg/kg，约 100 μg/kg，

或约 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

《医师案头参考》(*Physicians' Desk Reference*)(第 60 版, 2006)中描述了预防剂或治疗剂的剂量。

5.9 抗体表征

可用本领域技术人员熟知的各种方式鉴定本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)。例如, 可测定本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)特异性结合抗原的能力。这种测定可以在溶液中(如, Houghten, 1992, *Bio/Techniques* 13:412-421)、珠上(Lam, 1991, *Nature* 354:82-84)、芯片上(Fodor, 1993, *Nature* 364:555-556)、细菌上(美国专利号 5,223,409)、孢子上(美国专利 5,571,698; 5,403,484; 和 5,223,409)、质粒上(Cull 等, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1865-1869)或噬菌体上(Scott 和 Smith, 1990, *Science* 249:386-390; Cwirla 等, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6378-6382; 和 Felici, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:301-310)进行(这些参考文献各自通过引用全文纳入本文)。例如, 然后可测定已鉴定为特异性结合干扰素 α 多肽的抗体(包括其抗体片段)对干扰素 α 多肽的特异性和亲合力。

可通过本领域已知的任何方法测定本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)与抗原的特异性结合和与其它抗原的交叉反应性。可用于分析特异性结合和交叉反应性的免疫学测定包括但不限于: 使用诸如 Western 印迹、放射性免疫实验、ELISA (酶联免疫吸附实验)、“夹心”免疫实验、免疫沉淀实验、沉淀素反应、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散实验、凝集实验、补体结合实验、免疫放射分析、荧光免疫分析、蛋白 A 免疫实验等技术的竞争性和非竞争性测定系统。这类实验是本领域公知的常规实验(参见例如, Ausubel 等编, 1994, 《新编分子生物学实验指南》(*Current Protocols in Molecular Biology*), 第 1 卷, 纽约约翰韦利森公司(John Wiley & Sons, Inc., New York), 通过引用全文纳入本文)。

可通过竞争性结合实验测定抗体与抗原的结合亲和力和抗体-抗原相互作用的解离速率。竞争性结合实验的一个例子是放射性免疫实验, 包括在含量递增的未标记抗原存在下用感兴趣抗体培育标记抗原(例如但不限于, ^3H 或 ^{125}I)和检测结合于标记抗原的抗体。可利用斯卡恰特作图分析, 由数据确定本发明

抗体制剂中所含抗体或其片段与特异性抗原的亲合力和结合解离速率。也可利用放射性免疫实验确定与第二抗体的竞争。在一个例子中,在含量递增的未标记第二抗体存在下用偶联于标记化合物(例如但不限于, ^3H 或 ^{125}I)的抗体培育干扰素 α 多肽。

如果本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)对配体有特异性,那么也可利用本领域技术人员已知技术检测该抗体抑制配体与其受体结合的能力。在一个具体实施方式中,可通过细胞增殖实验测定本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)抑制配体与其受体结合的能力。

利用如标准 ELISA 或 Biacore 分析测试本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)与 IFN α 的结合。简要的,对于 ELISA,用 PBS 配制的 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ IFN α (如,不同 IFN α 亚型的重组形式,或白细胞或类淋巴母细胞 IFN)包被微孔板,然后用 PBS 配制的 5%牛血清白蛋白封闭。

在每孔中加入抗体稀释物(如,IFN α 免疫小鼠血浆的稀释物)并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1-2 小时。

用 PBS/吐温洗板,然后在 37 $^{\circ}\text{C}$ 与碱性磷酸酶偶联的第二试剂(如,对于人抗体,是山羊抗人 IgG Fc 特异性多克隆试剂)孵育 1 小时。洗涤后,用 pNPP 底物(1 mg/ml)发色,并在 OD405-650 进行分析。用得到最高滴度的小鼠进行融合。

为了确定所选抗-IFN α 单克隆抗体是否与独特表位结合,可用市售试剂(皮尔斯公司,伊利诺伊州罗克福德)(Pierce, Rockford, IL))对每一抗体进行生物素化。如上所述使用 IFN α 包被的 ELISA 板进行使用未标记单克隆抗体和生物素化单克隆抗体的竞争研究。可用链霉-亲和素-碱性磷酸酶探针检测生物素化 mAb 的结合。

为了测定纯化抗体的同种型,使用特定同种型抗体的特异性试剂进行同种型 ELISA。例如,为检测人单克隆抗体的同种型,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 用 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 抗人免疫球蛋白包被微孔板孔过夜。在用 1%BSA 封闭后,在室温下用 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更少的受试单克隆抗体或纯化同种型对照与板反应 1-2 小时。然后用 IgG1 或人 IgM-特异性碱性磷酸酶偶联探针与孔反应。如上所述对板进行发色和分析。

可用 Western 印迹对抗-IFN α 人 IgG 与 IFN α 抗原的反应进行进一步检测。简要的,制备 IFN α 表达细胞的细胞提取物,并进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,将分离的抗原转移到硝基纤维素膜,用 10%胎牛血清进行封闭,并用受试单克隆抗体进行探测。用抗人 IgG 碱性磷酸酶检测人 IgG

结合并用 BCIP/NBT 底物片(西格玛化学公司, 美国密苏里州圣路易斯市)(Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.)发色。

13H5 抗体重链 CDR2 区的 ASn-55 位包含潜在的脱酰胺位点。天冬酰胺残基脱酰胺是重组 DNA 技术所获多肽和蛋白的常见修饰, 并且可导致生物学活性和/或稳定性降低, 虽然脱酰胺并不总是与生物学活性损失相关。天冬酰胺脱酰胺形成天冬氨酸(和异-Asp)导致净电荷的变化, 可用基于电荷的分析方法进行检测。为了在加速条件(碱性 pH)下检测 13H5 的脱酰胺, 可使用 IEX-HPLC 和毛细管等电聚焦(cEIF)检测 Fab 片段的脱酰胺变体的方法(参见, 美国专利公开号 2007/0014724A1)。

5.9.1. 体内实验

可用本领域技术人员已知的各种体内实验鉴定本发明液体制剂的抗体(包括其抗体片段)。例如, 干扰素 α 以剂量依赖方式抑制道迪细胞(伯基特淋巴瘤, ATCC # CCL-213)增殖。阻断干扰素与其受体结合的中和抗体则可使增殖恢复。使用该细胞增殖实验, 可检测人抗-IFN α 抗体的活性(参见美国专利公开号 2007/0014724A1)。

此外, 已知在正常外周血单核细胞(PBMNC)的细胞培养基中加入 IFN α 2b 能诱导其表达细胞表面标记物 CD38 和 I 类 MHC。可检测人抗-IFN α 抗体对于干扰素诱导原代人细胞培养物的细胞表面标记物表达的抑制活性。也已知在正常外周血单核细胞(PBMNC)的细胞培养基中加入 IFN α 2b 能诱导 IP-10 的表达。通过 ELISA 结合实验测试人抗-IFN α 抗体对于正常 PBMNC 培养物中干扰素诱导的 IP-10 表达的抑制活性。这些实验的详细描述参见美国专利公开号 2007/0014724A1。

SLE 血浆诱导正常人单核细胞发育为树突细胞。通过评价抗-IFN α 抗体对于 SLE 血浆诱导细胞表面标记物 CD38、I 类 MHC 和 CD123 的抑制能力, 可测试该抗体对于树突细胞发育的抑制(参见美国专利公开号 2007/0014724A1)。

在用于人之前, 可以在合适的动物模型中检测本发明抗体、组合物或联合治疗。这类动物模型包括但不限于: 大鼠, 小鼠, 鸡、牛、猴、猪、犬、兔等。可采用本领域熟知的任何动物系统。程序步骤的几个方面可以改变; 所述方面包括但不限于: 给予治疗(如预防剂和/或治疗剂)的时间方案, 所述治疗是分开

给予还是作为混合物给予，以及给予治疗的频率。

也可采用自身免疫性疾病的动物模型评估本发明抗体、组合物或联合治疗的功效。已经开发了自身免疫性疾病如 1 型糖尿病、甲状腺自身免疫性疾病、系统性红斑狼疮和肾小球肾炎的动物模型(Flanders 等, 1999, *Autoimmunity* 29:235-246; Krogh 等, 1999, *Biochimie* 81:511-515; Foster, 1999, *Semin. Nephrol.* 19:12-24)。

另外，本领域技术人员已知的任何试验均可用于评估本文所述抗体、组合物或联合治疗在预防、治疗、控制和/或缓解与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状中的预防和/或治疗用途。

5.9.2. 毒性试验

可通过标准药学方法，在细胞培养物或实验动物中测定 LD50 (使 50% 群体死亡的剂量)和 ED50 (在 50% 群体中有效治疗的剂量)，以确定本发明预防和/或治疗方案的毒性和/或功效。毒性和疗效的剂量比是治疗指数，可表示为 LD50/ED50。优选治疗指数大的疗法。虽然可采用存在毒副作用的治疗，但应仔细设计使这类药物靶向患病组织位点的递送系统，以最大程度降低对未感染细胞的潜在损伤，从而降低副作用。

可利用获自细胞培养实验和动物研究的数据制定人用预防剂和/或治疗剂的剂量范围。在一个实施方式中，这类药物的剂量属于毒性很小或无毒性的包含 ED50 在内的循环浓度范围。该剂量可根据所用剂型和所用给药途径在此范围内变化。就本发明方法所用的任何治疗而言，最初可由细胞培养实验估计治疗有效剂量。可以调整动物模型中的剂量，以实现包括 IC50(即，受试化合物实现半数最大症状抑制的浓度)的循环血浆浓度范围(经细胞培养测定)。可利用这些信息更精确地确定人用剂量。使用如 ELISA 测量血浆中的水平。

另外，本领域技术人员已知的任何试验均可用于评估本文所述抗体、组合物或联合治疗在与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物

抗宿主病或其一种或多种症状中的预防和/或治疗用途。

5.10. 抗体制剂的诊断应用

本发明液体制剂中特异性结合感兴趣抗原(如干扰素 α 多肽)的抗体(包括含有抗体片段或其变体的分子, 或由抗体片段或其变体组成的分子)可用于诊断目的以检测、诊断、预测或监测疾病或失调, 例如与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基的异常表达和/或活性相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。本发明提供检测干扰素 α 异常表达的方法, 所述方法包括: (a)使用本发明液体制剂中特异性结合干扰素 α 多肽的一种或多种抗体检测来源于个体的生物样品中干扰素 α 的表达; 以及(b)将该干扰素 α 水平与标准干扰素 α 水平, 如, 在正常生物样品中的干扰素 α 水平进行比较, 其中与标准干扰素 α 水平相比, 测定的干扰素水平增加或降低提示存在与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。在具体实施方式中, 干扰素 α 的表达水平异常表明患有自身免疫病, 或者与其相关的疾病或病症。在另一特定实施方式中, 干扰素 α 的表达水平异常提示存在炎性疾病, 或与之相关的疾病或病症, 如炎性肠病。

通过本领域熟练技术人员所知经典免疫组织学方法, 可使用本发明液体制剂中的抗体检测生物样品中的干扰素 α 水平。用于检测蛋白质基因表达的其它基于抗体的方法包括免疫实验, 如酶联免疫吸附实验(ELISA)和放射性免疫实验(RIA)。本领域了解合适的抗体测定标记, 包括酶标记, 如葡萄糖氧化酶; 放射性同位素, 如碘(^{125}I 、 ^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^3H)、铟(^{121}In)和锝(^{99}Tc); 发光标记, 如鲁米诺; 和荧光标记, 如荧光素和罗丹明, 以及生物素。

5.11. 药盒

本发明提供包括一个或多个装有本发明液体制剂的容器的药物包装或药盒。在一个实施方式中, 装有本发明液体制剂的容器是预填充注射器。在一个具体实施方式中, 本发明液体制剂包含与另一部分重组融合或化学偶联的抗体(包括其抗体片段), 所述另一部分包括但不限于: 异源蛋白、异源多肽、异源

肽、大分子、小分子、标记序列、诊断或检测试剂、治疗部分、药物部分、放射性金属离子、第二抗体和固体支持物。本发明也提供包括一个或多个第一容器和一个或多个第二容器的药学包或药盒，所述第一容器中装有本发明液体制剂，所述第二容器中装有一种或多种其它预防剂或治疗剂，用于预防、控制或治疗疾病或失调，例如，与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚单位的异常表达和/或活性有关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。在一个具体实施方式中，将本发明液体制剂以含有 25 mM 组氨酸缓冲剂 pH 6.0、8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 的无菌液体的形式配制到单剂量小瓶中。本发明制剂可以装在 3 cc USP I 型硼硅玻璃琥珀色药瓶(西部制药公司(West Pharmaceutical Serices)-编号 6800-0675)中，目标体积 1.2 mL。所述容器任选粘附有关于药品或生物制品的生产、使用或销售的政府机构颁发的告知书，该告知书反映出生产、使用或销售管理机构批准其用于人体。在另一实施方式中，本发明制剂可提供于预填充注射器中。

本发明提供了可用于上述方法的药盒。在一个实施方式中，药盒中所装的一个或多个容器中包含本发明液体制剂。在另一实施方式中，药盒中一个或多个容器中装有本发明液体制剂，还装有用于预防、控制或治疗疾病或失调的一种或多种其它预防剂或治疗剂。在一个或多个其它容器中，所述疾病或失调是与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、自身免疫病、自身免疫病、移植物排斥、移植物抗宿主病或其一种或多种症状。在一个具体实施方式中，所述液体制剂包含的抗体(包括其抗体片段)是 13H5 或其抗原结合片段。在一个可选实施方式中，所述液体制剂包含的抗体(包括其抗体片段)不是 13H5 或其抗原结合片段。该药盒还可包括预防、治疗和/或控制疾病(例如，单独或与另一预防剂或治疗剂联合使用本发明液体制剂或)，以及副作用和给药方法的剂量信息的说明书。

5.12. 制品

本发明也包括包装和标记好的最终药品。制备包括在合适器皿或容器，如密封的玻璃药瓶、预填充注射器或其它容器中的单位剂型。以适合胃肠道外给

药的含抗-干扰素 α 抗体的无菌无颗粒溶液的形式提供单位剂型。

在一个实施方式中，单位剂型适合静脉内、肌肉内、鼻内、口服、局部或皮下递送。因此，本发明包括适于各递送途径的无菌溶液。

如同任何药品那样，设计包装材料和容器，以保护该产品在储存和运输过程中的稳定性。另外，本发明产品包括指导医生、技术人员或患者如何适当地预防或治疗所研究的疾病或失调的使用说明书或其它说明材料。换言之，该制品包括表明或提示给药方案的说明材料，包括但不限于：实际剂量、监测步骤和其它监测信息。

具体说，本发明提供包括包装材料的制品，所述包装材料包括例如：盒、罐、管、小瓶、容器、预填充注射器喷雾器、吹药器、静脉内(i.v.)给药包、封袋等；所述包装材料中含有至少一个单位剂型的药剂，其中所述药剂包括含有抗体的液体制剂。包装材料包括表明可通过给予特定剂量和使用本文所述的特定给药方案，用所述抗体预防、治疗和/或控制与诸如干扰素 α 多肽等的异常表达和/或活性有关的疾病、与干扰素 α 受体或其一种或多种亚单位的异常表达和/或活性有关的疾病、自身免疫病、炎性疾病、增殖性疾病、感染的一种或多种症状，或者它们的一种或多种症状的说明材料。

本发明还提供包括包装材料，如盒、罐、管、小瓶、容器、预填充注射器、喷雾器、吹药器、静脉内(i.v.)给药包、封袋等的制品；所述包装材料中含有至少一个单位剂型的各药剂，其中一种药剂包括含有感兴趣抗体，如特异性结合干扰素 α 多肽的抗体的液体制剂，另一种药剂包括除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体以外的预防剂或治疗剂，其中所述包装材料包括表明可通过给予特定剂量和使用本文所述的特定给药方案，使用所述药剂预防、治疗和/或控制与干扰素 α 多肽的异常表达和/或活性有关的疾病、与干扰素 α 受体或其一种或多种亚单位的异常表达和/或活性有关的疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、增殖性疾病、感染的一种或多种症状或者它们的一种或多种症状的说明材料。

本发明提供，用于预防、治疗和/或控制与自身免疫性疾病、炎性疾病或感染有关的一种或多种症状的制品中包括的指导材料表明可通过本发明方法减轻或避免不良作用。可通过本发明方法减轻或避免的不良作用包括但不限于：生命征象异常(发热、心动过速、心动过缓、高血压、低血压)、血液问题(贫

血、淋巴细胞减少、白细胞减少、血小板减少)、头痛、畏寒、头晕、恶心、虚弱、背痛、胸痛(胸压痛)、腹泻、肌痛、疼痛、瘙痒、牛皮癣、鼻炎、发汗、注射部位反应和血管舒张。

此外,在本文所述制品中的信息材料可标明外源蛋白质可引起变态反应,包括过敏反应或胞嘧啶释放综合征。该指导材料应说明,变态反应可能只表现为轻微的瘙痒性皮炎,或者可能是严重的反应,例如红皮病、斯蒂文斯-约翰逊综合症、血管炎或过敏反应。该指导材料也应说明,过敏反应(过敏)是严重的,有时是致命的超敏反应。任何外来蛋白质注射到人体内时,可能引起变态反应,包括过敏反应。它们可包括温和的表现,例如荨麻疹或皮疹,直至致命的全身反应。过敏反应在接触后迅速(通常在10分钟内)发生。患者可能产生感觉异常、低血压、喉水肿、精神状态改变、面部或咽部血管性水肿、气道阻塞、支气管痉挛、荨麻疹和搔痒、血清病、关节炎、变应性肾炎、肾小球肾炎、暂时性关节炎或嗜酸性粒细胞增多。

5.13. 具体实施方式

实施方式为:

1. 一种无菌、稳定的水性制剂,所述制剂包含特异性结合于人干扰素 α 的抗体或其片段。
2. 如实施方式1所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片段不进行冻干。
3. 如实施方式1所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片段是选自IgA、IgE、IgM、IgD、IgY和IgG的免疫球蛋白类型。
4. 如实施方式1所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片段是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的人同种型。
5. 如实施方式1所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片段是鼠抗体或其片段、嵌合抗体或其片段、人源化抗体或其片段、或者人抗体或其片段。
6. 如实施方式1-5中任一项所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片段包含SEQ ID NO:1的重链可变区序列。
7. 如实施方式1-5中任一项所述的制剂,其特征在于,所述抗体或其片

段包含 SEQ ID NO:2 轻链可变区序列。

8. 如实施方式 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段包含 SEQ ID NO:1 的重链可变区序列以及 SEQ ID NO:2 的轻链可变区序列。

9. 如实施方式 1-5 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体是 13H5 抗人干扰素 α 抗体。

10. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 50 mg/ml、至少 60 mg/ml、至少 70 mg/ml、至少 80 mg/ml、至少 90 mg/ml、至少 100 mg/ml、至少 120 mg/ml、至少 150 mg/ml、至少 160 mg/ml、至少 180 mg/ml、至少 200 mg/ml、至少 250 mg/ml 或至少 300 mg/ml。

11. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 100 mg/ml。

12. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 125 mg/ml。

13. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 150 mg/ml。

14. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 175 mg/ml。

15. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为至少 200 mg/ml。

16. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为约 90 mg/ml-约 250 mg/ml。

17. 如实施方式 1-9 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述抗体或其片段的浓度为约 110 mg/ml-约 250 mg/ml。

18. 如实施方式 1-17 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂还包含缓冲组分。

19. 如实施方式 1-18 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂还包含至少一种赋形剂。

20. 如实施方式 18 或 19 所述的制剂，其特征在于，所述缓冲组分选自组氨酸、柠檬酸盐、磷酸盐、甘氨酸和乙酸盐。

21. 如实施方式 18 或 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述缓冲组分是组氨酸。
22. 如实施方式 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 1 nM-约 200 nM。
23. 如实施方式 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 10 nM-约 50 nM。
24. 如实施方式 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度从约 20 nM-约 30 nM。
25. 如实施方式 21 所述的制剂, 其特征在于, 所述组氨酸浓度是约 25 nM。
26. 如实施方式 18 或 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述缓冲组分是柠檬酸盐。
27. 如实施方式 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约 1 nM-约 200 nM。
28. 如实施方式 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约 10 nM-约 50 nM。
29. 如实施方式 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度从约 20 nM-约 30 nM。
30. 如实施方式 26 所述的制剂, 其特征在于, 所述柠檬酸盐浓度是约 25 nM。
31. 如实施方式 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是糖。
32. 如实施方式 31 所述的制剂, 其特征在于, 所述糖是二糖。
33. 如实施方式 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是海藻糖或蔗糖。
34. 如实施方式 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是海藻糖。
35. 如实施方式 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 1%-约 40%。
36. 如实施方式 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 2%-约 20%。
37. 如实施方式 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度从约 4%-约 15%。

38. 如实施方式 34 所述的制剂, 其特征在于, 所述海藻糖浓度约 8%。
39. 如实施方式 32 所述的制剂, 其特征在于, 所述二糖是蔗糖。
40. 如实施方式 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 1%-约 40%。
41. 如实施方式 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 2%-约 20%。
42. 如实施方式 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度从约 2%-约 15%。
43. 如实施方式 39 所述的制剂, 其特征在于, 所述蔗糖浓度约 5%。
44. 如实施方式 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是多元醇。
45. 如实施方式 44 所述的制剂, 其特征在于, 所述多元醇是甘露醇。
46. 如实施方式 45 所述的制剂, 其特征在于, 所述甘露醇浓度从约 0.1%-约 10%。
47. 如实施方式 45 所述的制剂, 其特征在于, 所述甘露醇浓度从约 0.5%-约 5%。
48. 如实施方式 45 所述的制剂, 其特征在于, 所述甘露醇浓度约 1.5%。
49. 如实施方式 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是盐。
50. 如实施方式 49 所述的制剂, 其特征在于, 所述盐是氯化钠。
51. 如实施方式 50 所述的制剂, 其特征在于, 所述氯化钠浓度从约 50 mM-约 200 mM。
52. 如实施方式 50 所述的制剂, 其特征在于, 所述氯化钠浓度约 125 mM。
53. 如实施方式 19 所述的制剂, 其特征在于, 所述赋形剂是表面活性剂。
54. 如实施方式 53 所述的制剂, 其特征在于, 所述表面活性剂是聚山梨酯。
55. 如实施方式 54 所述的制剂, 其特征在于, 所述聚山梨酯是聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80。
56. 如实施方式 54 所述的制剂, 其特征在于, 所述聚山梨酯是聚山梨酯 80。
57. 如实施方式 56 所述的制剂, 其特征在于, 所述聚山梨酯浓度从约

0.001%-约 2%。

58. 如实施方式 56 所述的制剂, 其特征在于, 所述聚山梨酯 80 浓度为约 0.02%。

59. 如实施方式 1-58 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂 pH 约 5.5-6.5。

60. 如实施方式 1-58 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂 pH 约 6.0。

61. 如实施方式 1-60 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂是等渗的。

62. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 40°C 稳定储存至少 4 周。

63. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 3 个月。

64. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 12 个月。

65. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

66. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

67. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

68. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

69. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至

少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

70. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

71. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

72. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

73. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95%与人干扰素 α 多肽结合的能力。

74. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段易于聚集、片段化或脱酰胺。

75. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。

76. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。

77. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2%形成聚集体。

78. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5%发生片段化。

79. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5%发生片段化。

80. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5%发生片段化。

81. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后经 IEC 测定少于 60%脱酰胺。

82. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

83. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

84. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 3 个月后经视觉观察澄清无色。

85. 如实施方式 1-61 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 储存至少 12 个月后经视觉观察澄清无色。

86. 如实施方式 1-85 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂是可注射制剂。

87. 如实施方式 86 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内、皮下或肌肉内给药。

88. 如实施方式 87 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内给药, 并且抗体或抗体片段浓度从约 20 mg/ml-约 40 mg/ml。

89. 如实施方式 87 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合皮下给药, 并且抗体或抗体片段浓度从约 70 mg/ml-约 250 mg/ml。

90. 如实施方式 1-85 中任一项所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂适合气雾剂给药。

91. 一种适于人胃肠道外给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含实施方式 1-85 中任一项所述的抗体制剂。

92. 如实施方式 91 所述的药学单位剂型, 其特征在于, 静脉内、皮下或肌肉内给予所述抗体制剂。

93. 一种适于人气雾剂给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含实施方式 1-85 中任一项所述的抗体制剂。

94. 如实施方式 93 所述的药物单位剂型, 其特征在于, 所述抗体制剂是经鼻内给药的。

95. 一种含有实施方式 1-90 中任一项所述制剂的密封容器。

96. 一种含有实施方式 1-90 中任一项所述制剂的药盒。

97. 一种预防、控制、治疗或改善炎症疾病或失调、自身免疫性疾病或失

调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予需要的对象预防或治疗有效量的实施方式 1-90 中任一项所述的抗体制剂。

98. 如实施方式 97 所述的方法，其特征为，所述疾病或失调为系统性红斑狼疮。

99. 如实施方式 97 所述的方法，其特征为，所述疾病或失调选自多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、特发性炎性肌病(IIM)、皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌炎(IBM)。

100. 如实施方式 97 所述的方法，其特征在于，所述疾病或失调是移植物排斥或移植物抗宿主病。

101. 如实施方式 97 所述的方法，其特征在于，除了特异性结合干扰素 α 多肽的抗体或抗体片段外，还给予所述对象预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂。

102. 如实施方式 101 所述的方法，其特征在于，所述预防剂或治疗剂是消炎剂、免疫调节剂、抗血管新生剂或抗癌剂。

103. 一种含有 13H5 抗人干扰素 α 抗体以及组氨酸、氯化钠、蔗糖、海藻糖或聚山梨酯 80 的无菌稳定的水性制剂。

104. 如实施方式 103 所述的组合物，其特征在于所述组合物包含 13H5 抗-人干扰素 α 抗体、组氨酸、海藻糖和聚山梨酯 80。

105. 如实施方式 104 所述的组合物，其特征在于，所述组合物包含约 50 mg/ml-约 150 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体，约 1 mM-约 100 mM 组氨酸，约 1%-约 40%海藻糖以及约 0.001%-约 5%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 5-约 7。

106. 如实施方式 104 所述的组合物，其特征在于，所述组合物包含约 80 mg/ml-约 120 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体，约 10 mM-约 50 mM 组氨酸，约 4%-约 20%海藻糖以及约 0.005%-约 1%聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 5.5-约 6.5。

107. 如实施方式 104 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 100 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 8% 海藻糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

108. 如实施方式 103 所述的组合物, 其特征在于所述组合物包含 13H5 抗-人干扰素 α 抗体、组氨酸、蔗糖和聚山梨酯 80。

109. 如实施方式 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 100 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5% 蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

110. 如实施方式 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 125 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5% 蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

111. 如实施方式 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 150 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5% 蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

112. 如实施方式 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 175 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5% 蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

113. 如实施方式 108 所述的组合物, 其特征在于, 所述组合物包含约 200 mg/ml 的 13H5 抗-人干扰素 α 抗体, 约 25 mM 组氨酸, 约 5% 蔗糖以及约 0.02% 聚山梨酯 80 并且所述组合物的 pH 为约 6。

114. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述组合物是等渗的。

115. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 40°C 稳定储存至少 4 周。

116. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 3 个月。

117. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5°C 稳定储存至少 12 个月。

118. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体

或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

119. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

120. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 80% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

121. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

122. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

123. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 90% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

124. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40°C 储存至少 4 周后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

125. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 3 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

126. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5°C 储存至少 12 个月后与代表储存之前的抗体的参照抗体相比保持至少 95% 与人干扰素 α 多肽结合的能力。

127. 如实施方式 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段易于聚集、片段化或脱酰胺。

128. 如实施方式 104-113 任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体

或其片段在约 40℃ 储存至少 4 周后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

129. 如实施方式 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 3 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

130. 如实施方式 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 12 个月后经 HPSEC 测定少于 2% 形成聚集体。

131. 如实施方式 104-113 任一所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40℃ 储存至少 4 周后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

132. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 3 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

133. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 12 个月后经 RP-HPLC 测定少于 5% 发生片段化。

134. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 40℃ 储存至少 4 周后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

135. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 3 个月后经 IEC 测定少于 30% 脱酰胺。

136. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述抗体或其片段在约 5℃ 储存至少 12 个月后经 IEC 测定少于 60% 脱酰胺。

137. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5℃ 储存至少 3 个月后经视觉观察澄清无色。

138. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂在约 5℃ 储存至少 12 个月后经视觉观察澄清无色。

139. 如实施方式 104-113 中任一项所述组合物, 其特征在于, 所述制剂是可注射制剂。

140. 如实施方式 139 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内、皮下或肌肉内给药。

141. 如实施方式 140 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合静脉内给药。

142. 如实施方式 140 所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合皮下给药。

143. 如实施方式 104-113 中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述制剂适合气雾剂给药。

144. 一种制备实施方式 104-113 中任一项所述组合物的方法, 所述方法包括:

a) 将 13H5 抗体溶液浓缩至约 10 mg/ml-50 mg/ml;

b) 用含组氨酸的溶液渗滤所述浓缩的 13H5 抗体。

145. 如实施方式 144 所述的方法, 还包括:

(c) 将用含组氨酸的溶液渗滤的所述 13H5 抗体浓缩至 50 mg/ml-250 mg/ml;

(d) 将所述浓缩的 13H5 溶液与至少一种含有至少一种赋形剂的溶液混合。

146. 一种稳定 13H5 抗体的方法, 所述方法包括将所述抗体与组氨酸-HCl、海藻糖和聚山梨酯 80 在 pH 约 6 时混合。

147. 如实施方式 146 所述的方法, 其特征在于, 所述 13H5 抗体浓度约为 80 mg/ml-120 mg/ml。

148. 一种稳定 13H5 抗体的方法, 所述方法包括将所述抗体与组氨酸-HCl、蔗糖和聚山梨酯 80 在 pH 约 6 时混合。

149. 如实施方式 148 所述的方法, 其特征在于, 所述 13H5 抗体浓度约为 90 mg/ml-210 mg/ml。

150. 一种适于人胃肠道外给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含实施方式 104-143 中任一项所述的抗体制剂。

151. 如实施方式 150 所述的药学单位剂型, 其特征在于, 静脉内、皮下或肌肉内给予所述抗体制剂。

152. 一种适于人气雾剂给药的药学单位剂型, 其中所述剂型在合适容器中包含实施方式 104-143 中任一项所述的抗体制剂。

153. 如实施方式 152 所述的药物单位剂型, 其特征在于, 所述抗体制剂是经鼻内给药的。

154. 一种含有实施方式 104-143 中任一项所述制剂的密封容器。

155. 一种含有实施方式 104-143 中任一项所述制剂的药盒。

156. 一种预防、控制、治疗或改善炎症疾病或失调、自身免疫性疾病或

失调、增殖疾病、感染、与干扰素 α 多肽表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、与干扰素 α 受体或其一个或多个亚基表达和/或活性异常相关或以其为特征的疾病或失调、或其一种或多种症状的方法，所述方法包括给予需要的对象预防或治疗有效量的实施方式 104-143 任一项所述的抗体制剂。

157. 如实施方式 156 所述的方法，其特征为，所述疾病或失调为系统性红斑狼疮。

158. 如实施方式 156 所述的方法，其特征为，所述疾病或失调选自多发性硬化、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、牛皮癣、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、肾小球肾炎、特发性炎性肌病(IIM)、皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)和包含体肌炎(IBM)。

159. 如实施方式 156 所述的方法，其特征在于，所述疾病或失调是移植物排斥或移植物抗宿主病。

160. 如实施方式 156 所述的方法，其特征在于，除特异性结合干扰素 α 多肽的抗体或抗体片段外，还给予所述对象预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂。

161. 如实施方式 160 所述的方法，其特征在于，所述预防剂或治疗剂是消炎剂、免疫调节剂、抗血管新生剂或抗癌剂。

140. 如实施方式 1-90 或 103-143 中任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂是药学上可接受的制剂。

本领域技术人员应了解或能够确定，只使用常规实验即可获得本文所述的本发明具体实施方式的许多等同形式。这类等同形式应包含在所附权利要求书的范围内。

将本说明书中提及的所有发表物、专利和专利申请纳入本说明书作参考，就好像特别和单独将各篇发表物、专利或专利申请纳入本文作参考的那样。

不应认为对本文所述参考文献的引用或讨论意味着承认这些参考文献是本发明的现有技术。

实施例

下面开始参照以下实施例描述本发明。提供这些实施例的目的只是说明，不应认为本发明仅限于这些实施例，而应认为本发明包括通过本文所述内容可

明显看出的任何和所有变化形式。

6.1. 实施例 1. 13H5 制剂的开发

接下来的部分描述了对含有抗-人干扰素 α 抗体的不同制剂的表征。除非另有说明，所呈现的实验结果均使用 13H5 抗体产生。13H5 是一种通过重组 DNA 技术产生的人 IgG1 单克隆抗体，该抗体结合于 IFN α 并抑制多种 IFN α 亚型的生物学活性，但并不显著抑制 IFN α 亚型 21、IFN β 或 IFN ω 的生物学活性。用于本文所述实施例的 13H5 抗体包含具有 SEQ ID NO:1 氨基酸序列的重链和具有 SEQ ID NO:6 氨基酸序列的轻链。

6.1.1. 实验方法

根据标准工业级实验方案产生纯化的 13H5 抗体。2007 年 3 月 30 日提交的共同待批美国临时申请 60/909,232 描述了细胞培养条件和抗体纯化的细节。用 10 mM 乙酸钠(pH 5.2)从最后的柱子中洗脱纯化抗体，浓度大约 2.5 mg/ml。通过测量 280 nm 的光密度估算蛋白质浓度。

用 Planova 20N 滤器对纯化的 13H5 抗体进行纳米过滤以去除颗粒物。使用切向流过滤(TFF)制备 13H5 制剂。在密理博(Millipore)实验室级 TFF 设备上将纳米过滤的 13H5 抗体浓缩至约 25 mg/ml。然后用合适的缓冲液(如 25 mM 组氨酸-HCL (pH 6.0))5x 渗滤抗体。一旦缓冲液交换结束，抗体浓缩至约 150 mg/ml。通过在浓缩抗体制备物中掺入合适浓度的母液引入赋形剂。例如，在每 100 ml 浓缩抗体制备物中加入 25 ml 25 mM 的组氨酸-HCl，40%海藻糖 (pH 6.0)得到终浓度为 8%的海藻糖。通过连续步骤引入多种赋形剂。例如，加入海藻糖后，通过用含海藻糖的抗体制备物将 25 mM 组氨酸-HCl、8%海藻糖、2%聚山梨酯 80 (pH 6.0)稀释 100 倍的方式，引入终浓度 0.02%的聚山梨酯 80。用最终制剂缓冲液(如, 25 mM 组氨酸-HCl, 8%海藻糖, 0.01%聚山梨酯 80 (pH 6.0))将 13H5 的终浓度调至 100 ± 5 mg/ml。图 1 展示了制备 13H5 制剂的流程图。

表 1 描述了 13H5 不同受试制剂的细节。在进行分析前，每一制剂的单剂量试样经长时间储存(如 1 个月、2 个月、3 个月等)。

表 1. 受试 13H5 制剂。

制剂		pH	浓度(mg/ml)
A	25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	5.5	100
B	25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6	50, 100
C	25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6.5	100
D	25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5%海藻糖, 0.02%聚山梨酯 80	6	50, 100
E	25 mM 组氨酸, 8%海藻糖, 0.02%聚山梨酯 80	6	50, 100
F	20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇, 100 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6	100

通过分析长时间储存的单剂量试样的物理特性测试每一制剂的稳定性。在临床储存的推荐温度(5°C)下储存一些试样。在升高温度(40°C)下储存其它试样模拟非常长期储存的效应。

其它可能影响稳定性的贮存条件包括但不限于：光强度、光波长、湿度、小瓶的组成以及塞子的组成。同样可用本文所述方法测定这些参数对于制剂稳定的影响。

使用大小排阻色谱测定制剂中抗体聚集体的量。使用安捷伦(Agilent)1100系列高效液相色谱(HPLC)系统进行 SEC。将样品稀释至 10 mg/ml。将 25 μ l 含 250 μ g 蛋白质的稀释样品注射入 TSK-Gel 3000 柱(尺寸 7.8 mm x 30.0 cm.; 托索生物科学集团(Tosoh Biosciences Corporation))。通过跟踪洗脱物 280 nm 光密度测定蛋白质洗脱特征。用 ChemStation(安捷伦)自动整合参数分析数据。图 1-9 中对不同制剂中聚集体形式的蛋白质百分数进行作图。

使用反相高效色谱(RP-HPLC)确定制剂中抗体片段的量。使用安捷伦(Agilent)1100 系列高效液相色谱(HPLC)系统进行 RP-HPLC。在迈克如沐生物资源公司(Michrom Bioresources)的 PLRP-S (8 μ m, 4000 A, 2.0 x 150 mm)柱上进行样品分析。通过跟踪洗脱物 280 nm 光密度测定蛋白质洗脱物的特征。用 ChemStation(安捷伦)自动整合参数分析数据。图 10 和 11 中对不同制剂中片段化抗体的百分数进行作图。

使用离子交换色谱(IEC)测量不同制剂中 13H5 的 C 末端赖氨酸和带电同

种型异质性。用安捷伦 1100 系列高效液相色谱(HPLC)系统进行分析。在 Propac WCX-10G (4 x 250mm)分析柱(迪奥耐斯公司)(Dionex)上分析样品。用 ChemStation(安捷伦)自动整合参数分析数据。图 12 和 13 中对主抗体峰前洗脱的峰前带电变异蛋白质的百分比进行作图。

视觉检查：用肉眼检查确定给定制剂中的颜色、澄清度和颗粒数量。

6.1.2. 结果

使用大小排阻色谱监视不同 13H5 制剂中抗体聚集体的形成。样品存储于 5°C 或 40°C。用 40°C 存储模拟长时间储存的效应。实验结果见图 2-14。图 2 和 3 显示了改变的制造工艺改变了 13H5 的聚集情况。图 4 显示了不同赋形剂对存储于 40°C 的 13H5 抗体制剂稳定性的影响；使用 8%海藻糖和 0.02%聚山梨酯 80 的制剂 E 显示最低聚集速率。图 5 解释了蛋白质浓度对制剂稳定性的影响。对所有受试制剂，100 mg/ml 抗体浓度的稳定性低于 50 mg/ml 时的稳定性。制剂 E 中 100 mg/ml 13H5 的稳定性高于制剂 B 或 D 中 50 mg/ml 13H5 的稳定性。图 6 显示了制剂的 pH (在受试 pH 5-7 的范围内)对稳定性无影响。图 7 和 9 显示了制剂 E 中 13H5 的稳定性与两个非相关临床候选高浓度液体抗体制剂非常相似。图 8 显示了存储于 5°C 的不同高浓度 13H5 制剂稳定性的比较；制剂 B、E 和 D 显示了优于制剂 F 的相同的稳定性特性。

用 RP-HPLC 确认不同 13H5 制剂中的抗体片段化。图 10 和 11 分别显示了存储于 40°C 和 5°C 的制剂 B 和 E 中 13H5 的片段化速率。两种制剂中观察到的片段化速率相同，并且与一种高浓度液体制剂中的非相关抗体的片段化速率非常相似。

表 2 综述了 13H5 制剂在 5°C 储存 2 个月后的视觉外观。

表 2.13H5 制剂在 5°C 储存 2 个月后的视觉外观。

制剂	pH	第 0 天	第 60 天
A 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	5.5	无色, 澄清	无色, 轻微浑浊
B 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6	无色, 轻微浑浊	无色, 轻微浑浊
C 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6.5	无色, 澄清	无色, 轻微浑浊
D 25 mM 组氨酸, 125 mM 氯化钠, 1.5%海藻糖, 0.02%聚山梨酯 80	6	无色, 轻微浑浊	无色, 轻微浑浊
E 25 mM 组氨酸, 8%海藻糖, 0.02%聚山梨酯 80	6	无色, 澄清	无色, 澄清
F 20 mM 柠檬酸钠, 1.5%甘露醇, 100 mM 氯化钠, 0.02%聚山梨酯 80	6	无色, 澄清	无色, 澄清 ⁱ

制剂 E 在所有测试条件下显示了最高的稳定性。在 5℃ 存储 2 个月后制剂 E 是无色澄清的。基于其较好的稳定性，选择制剂 E 作为临床候选高浓度 13H5 制剂。制剂 E 中 13H5 浓度为 100 ± 5 mg/ml，在下文中称为“13H5 fE”制剂。

6.2. 实施例 2.13H5 fE 制剂的物理特征

下文描述了用于进一步表征 13H5 fE 制剂的方法，所述制剂在无菌水性溶液中包含 25 mM 组氨酸 (pH 6.0)，8% 海藻糖，0.02% 聚山梨酯 80 以及 100 mg/ml 13H5 抗人干扰素 α 抗体。

6.2.1. 大小排阻色谱 (SEC)

进行大小排阻色谱，以分析抗体制剂中是否存在抗体聚集体和片段。将受试样品注入到高分辨大小排阻柱上(如，G3000 SW_{XL} 5 μ m，300 Å，7.8 x 300 mm，托索哈斯公司(TosoHaas))。流动相是 0.1 M 磷酸二钠，0.1 M 硫酸钠和 0.05 % 叠氮化钠(pH 6.7)，以 0.25 - 1.0 mL/min 流速等度运行。可检测 280 nm UV 吸光度以检测洗脱的蛋白质，并将其收集作进一步表征。所检测任何蛋白质种类的相对量表示为产物峰占除去最初排除的体积峰(volume peak)的所有其它检测峰总面积的面积百分数。将抗体单体峰之前洗脱的峰记录在聚集体百分数中，而将抗体单体峰之后、缓冲剂峰洗脱之前的峰记录在片段百分数中。从偶联的多角度光散射探测器获取独立峰的流体力学半径和分子量。

可使用 SEC 监测延时间存储的制剂中抗体聚集体的形成和抗体片段化(如，在 9 个月中进行多次测量)。可将制剂存储于不同温度范围下(如，2-8 °C，20-24 °C 和 38-42 °C)。将高于计划临床存储温度(2-8 °C)的温度施加于制剂，目的是模拟存储超过 9 个月的影响。希望片段和聚集体的比例随时间升高；这种升高随温度升高而加速。发现在每一温度范围内片段化和聚集速率恒定，表明更高温度准确模拟加速的时间尺度。

也可确定片段化/聚集估测速率的对数值(log(速率))。发现 log(速率)与存储温度倒数 ($1/T$ (K⁻¹))成线性相关，使研究者能预测任何温度下制剂的聚集/片段化速率，或者更重要地，在给定温度下储存任何时间的制剂特性。

当聚集体和片段对应的色谱峰彼此无法充分分开，或无法与单体峰分开(如，聚集体/片段相对水平低)时，SEC 不可作为片段化/聚集体的准确测量方

法。

6.2.2. 分析超速离心

可使用分析超速离心(AUC)表征抗体中抗体聚集体和片段的出现。AUC是测定大分子在液体样品中沉降系数(见 Svedberg, S 的报道)的正规技术。与 SEC 类似, AUC 可从单体中分离并探测抗体片段/聚集体, 还可提供分子量信息。与 SEC 相比, AUC 消除了固相相互作用引起聚集体丢失的可能性, 并能更好的分辨给定大分子的不同种类。

可使用分析超速离心机, 例如, 贝克曼(Beckman) Optima XL-A 进行沉淀速率实验。用参考缓冲液(如, 20 mM 柠檬酸, 100 mM NaCl, 1.5%甘露醇, 50 μ M 二亚乙基三胺五乙酸, 0.02%聚山梨酯 80, pH 6.0)稀释样品至抗体浓度为 0.5 mg/ml。分别将 415 μ l 稀释的抗体样品和 412 μ l 或参考缓冲液上样于 12 mm 样品离心室和参考通道中。将负载的离心室置于 AN-50Ti 分析转头上, 并平衡至 25 $^{\circ}$ C。在全真空、转头速度 42000 rpm 的条件下于 280 nm 扫描样品。收集对每一室进行的总共 80 次扫描用于分析。排除每一样品的首次扫描不进行下游数据处理以避免液面弯曲导致的假象。

使用 N.I.H Peter Shuck 开发的 $c(s)$ 方法和执行 $c(s)$ 的 SEDFIT (8.8 版)程序进行数据分析。使用 $c(s)$ 方法, 将原始数据扫描直接拟合至 S 的 Lamm 方程以推出沉淀系数的分布。用于拟合步骤的参数为, 分辨率, 400; 置信区间, 0.75; 网格大小, 1000; 微分比容, 0.7245; 缓冲液密度, 1.000; 缓冲液粘度, 0.1002。设定摩擦比、弯液面和底部位置为拟合参数。还拟合时间非依赖性噪音。对探测到的峰积分并归纳如下: 0-6 S, 片段; 6-9 S, 单体; 9-20 S, 聚集体。

可使用 AUC 表征聚集和片段化相对水平低的抗体制剂。当超出 SEC 峰的分辨能力时, AUC 可更好地分辨单体物质与抗体片段和聚集体。聚集体峰分子量的 AUC 估计值也可用作其组成的指标(如, 二聚体对更高聚体)。

相对于 SEC, AUC 也能够更好的分辨给定大分子的不同种类。然而, 首先必须确定正确的样品稀释率, 因为 AUC 的信噪比取决于样品中的抗体浓度。

6.2.3. 浊度测定:

也可用浊度测定表征抗体制剂中的蛋白质聚集。浊度是溶液中颗粒引起光散射的量的衡量, 因此, 可用作蛋白质聚集或变性的通用指标。浊度升高可表

明聚集水平升高或颗粒的数目/大小增加。

根据厂家指导，使用浊度计(如，2100AN 或 2100N，哈趣公司(Hatch))测量浊度。将约 3-4 ml 制剂样品转移至玻璃试管中，并用内嵌真空系统脱气 2 分钟。将脱气样品置于浊度计(如，2100AN 或 2100N，哈趣公司(Hatch))的样品仓中在室温下进行分析。用 STABLCAL®稳定 Formazin 浊度标准品(哈趣公司(Hatch))在 40、200、1000 和 4000 NTU (浊度分析单位(nephelometric turbidity unit))校准浊度计，并通过分析 3、6、18、30 和 60 NTU 的对照 formazin 悬液进行验证。

6.2.4. 颗粒计数

根据厂商指导，使用颗粒计数器(如贝克曼库尔特 Multisizer 3)确定特定制剂中的颗粒数目和大小。

6.2.5. 粘度概况

用粘度计(如，配有 ViscoLab Piston (0.3055", 1-20 cP)的 ViscoLab 4000 粘度计系统，剑桥应用系统公司(Cambridge Applied Systems))测定抗体制剂的粘度。用合适标准品(如，S6S 参考标准品，克勒仪器公司(Koehler Instrument Company, Inc.))校准粘度计。将粘度计与水浴连接使系统平衡于 20°C，用 S6S 粘度对照标准品(8.530 cP @ 20.00°C)检测活塞。还用 RODI H₂O (1.00 cP @ 20.0°C)检测活塞。清洁活塞并在每一不同溶液类型的测量之间用肥皂和水充分冲洗。然后将系统冷却至≤ 2°C。一旦系统温度等于或低于 2°C，将样品装载于小室中，将活塞降至样品中。当样品平衡至小室温度时，开始测量。每 7-10 分钟温度升高 1°C 递增，至最终温度≥ 25°C。在升高温度前立即记录粘度结果。在测量中活塞保持运动以尽量减少重平衡的需要。

6.2.6. 差示扫描量热法

差异扫描量热法(DSC)用于确定特定制剂中抗体的热稳定性随时间的变化。根据厂商指导，用差示扫描量热计(如，VP-DSC，维卡公司(MicroCal, LLC))测定热解链温度(T_m)。在一个实施例中，在温度范围 25–120°C 下以 1.0°C/min 的扫描速率使用 VP-DSC。8 秒滤过期与 5 分钟预扫描热稳定一起使用。用皮尔斯(Pierce)透析杯(3.5 kD)透析入 10 mM 组氨酸-HCl, pH 6 中，以制备样品。经 A₂₈₀ 测定，mAb 的平均浓度为 50 ?g/mL。根据厂商指导用随系统提供的软

件确定解链温度。

6.3. 13H5 fE 制剂的生化表征

6.3.1. 液相色谱质谱(LC-MS)

可使用液相色谱质谱(LC-MS)表征 SEC 或 AUC 检测到的抗体制剂中的降解片段。

收集包含降解片段的峰值 SEC 柱组分并用 N-糖苷酶 F, 也称为 PNG 酶 F 在 37°C 消化过夜。PNG 酶 F 是一种用于使蛋白质样品去糖基化的酰胺酶。该酶在 N-连接糖蛋白的高甘露糖、杂合和复合寡糖部分最内侧的 GalNAc 和天冬酰氨残基之间进行切割。将去糖基化的样品与还原缓冲液(如, 2.5 mg/mL DTT, 6.0 M 鸟嘌呤 HCl, pH 8.2)混合, 并在 56 °C 水浴中孵育 60 分钟。在样品中加入纯 4-乙烯基吡啶(如威斯康辛州奥德里奇化学公司(Aldrich Chem. Co., WI)), 然后将反应混合物置于室温下 30 分钟。立即将去糖基化、还原并烷基化的样品上样于反相柱以便将反应物与修饰样品分离。

用二元梯度 HPLC 系统(安捷伦 1100)上的反相柱(如, Jupiter 5 μ m C4, 300 Å, 250 x 2.00 mm, 飞诺麦克斯(Phenomenex)公司)对去糖基化、还原和烷基化的样品进行分离。流动相 A 由含 0.1% 三氟乙酸的 30% 乙腈水溶液组成, 流动相 B 由含 0.1% 三氟乙酸的 50% 乙腈水溶液组成。用 30%-50% 线性梯度的乙腈水溶液分离样品 16 分钟, 流速约为 200 μ L/min。将柱流出物引至 UV 检测器并 1:1 分开, 一半通过离子阱质谱(如, LTQ, 加州圣何塞的热电公司(ThermoElectro, San Jose, CA))上的转换阀, 弃去另一半。

在实验前用含咖啡因、L-甲硫氨酰基-精氨酰-苯丙氨酰-丙氨酸醋酸 H₂O 和 Ultramark 162 的混合物对离子阱质谱仪进行校准。在正 ESI 全扫描模式下获取电喷雾电离质谱(ESI-MS)数据。可使用 BioWork 去卷积程序(色默费力根公司(ThermoFinnigan))重建质谱并从原始质谱中获取肽/蛋白质的分子量。最后使用质量数据确定降解片段的身份。

6.3.2. 差示扫描量热法

可使用差异扫描量热法(DSC)确认在特定制剂中抗体的热稳定性随时间的变化。根据厂商指导, 用差异扫描量热仪(如, VP-DSC, 维卡公司)确定热解链温度(T_m)。在一个实施例中, 在温度范围 25 -120°C 下以 1.0°C/min 的扫描速率

使用 VP-DSC。8 秒滤过期与 5 分钟预扫描热稳定一起使用。用皮尔斯(Pierce)透析杯(3.5 kD)透析入 10 mM 组氨酸-HCl, pH 6 中以制备样品。经 A₂₈₀ 测定, mAb 的平均浓度为 50 µg/mL。根据厂商指导用随系统提供的软件确定解链温度。

6.3.3. 等电聚焦凝胶电泳

可使用 13H5 的等电点测量值确认给定制剂中抗体的化学稳定性。用配备多温度 3 冷藏浴循环单元和 EPS 3501 XL 电源的法码西亚生物技术(Pharmacia Biotech) Multiphor 2 电泳系统测定等电点。将 5 µg 蛋白质上样于预制两性电解质凝胶(安玛西亚生物科学公司(Amersham Biosciences), pI 范围 2.5-10)上。用宽范围 pI 标记标准品(安玛西亚公司, pI 范围 3-10, 8 µL)确定 Mab 的相对 pI。在 1500 V, 50 mA 下电泳 105 分钟。用纯化水稀释至 1x 的西格玛固定溶液(5x)固定凝胶。用 SM(Simply Blue)染料(英杰公司)在室温下染色过夜。用 25%乙醇、8%乙酸和 67%纯化水的溶液进行脱色。用伯乐(Bio-Rad)光密度计相对于标准品校准曲线确定等电点。

6.3.4. 二硫键的测定

二硫键测定实验方案可用于监测特定抗体制剂中二硫桥交联的稳定性。将抗体样品变性, 如在 10 mM 磷酸盐缓冲液、250 mM NaCl、5 mM NEM、6 M 胍、pH 7.0 中 37°C 变性 1-3 小时。用 100 mM 磷酸盐缓冲液、0.1 mM EDTA, pH 7.0 将变性样品稀释 6 倍, 向其中加入蛋白内切酶 Lys-C (如罗氏公司(Roche)), 加入的酶与蛋白质的比例为 1:10。

在 37°C 培育该反应混合物 16-24 小时。加入 5-10 µL 100 mM DTT 后在 37°C 孵育 1 小时, 将一半反应混合物的二硫桥还原。用反相 HPLC(如, 飞诺麦克斯(Phenomenex) Jupiter 5m C18 柱; 250 x 2.1 mm)对 Lys-C 消化的样品进行分离。用 UV 检测器或内嵌的 LCQ 或 LTQ 离子阱质谱(如热电公司(ThermoElectron))对洗脱液进行分析。RP-HPLC 流动相 A 是 0.1%TFA 的水溶液, 流动相 B 是 0.1%TFA 的乙腈溶液。按照如下步骤梯度以 0.2 mL/min 的流速洗脱肽: 1) 0-2 分钟, 5%流动相 B; 2) 2-32 分钟, 5-20%流动相 B; 3) 32-132 min, 20-40%流动相 B; 4) 132-152 分钟, 40-60%流动相 B; 5) 152-155 min, 60-95%流动相 B。在实验前用含咖啡因、L-甲硫氨酰基-精氨酰-苯丙氨酰-丙氨

酸醋酸 H₂O 和 Ultramark 162 的混合物对离子阱质谱仪进行校准。在正 ESI 全扫描模式下获取电喷雾电离质谱(ESI-MS)数据。可使用 BioWork 去卷积程序(色默费力根公司(ThermoFinnigan))重建质谱并从原始质谱中获取肽的分子量。对获自 DTT 还原和非还原样品的质量数据进行比较,从而鉴别二硫交联肽。

6.3.5. 结合亲和力表征

使用 BIAcore 3000 仪器(必爱可公司(BIAcore, Inc.), 新泽西州皮斯卡塔韦), 利用表面等离子共振测定回收自 13H5 试剂的 13H5 单克隆抗体的结合亲和力(参见例如, Jonsson 等, *Biotechniques* 11(5):620-627 (1991); Johne, B., *Molecular Biotechnology* 9(1):65-71(1989))。用 Prot-G 包被的 CM5 芯片俘获 13H5 抗体。俘获同种型对照人 IgG(西格玛公司)抗体的 Prot-G 包被的 CM5 芯片用于参考目的。多种人干扰素 α 同种型可用作 13H5 的结合伙伴(参见, 美国专利申请号 2007/0014724A1)。溶于 HBS-EP 运行缓冲液的干扰素 α 以 25 μ l/min 的速率通过芯片。结合时间 5 分钟后, 解离期为 10 分钟。使芯片接触不同浓度的干扰素 α (如浓度 10 nM-80 nM)进行独立测量。用 20 mM NaOH + 400mM NaCl 以 100 μ l/min 的流速冲洗芯片 0.4 分钟使其再生。一旦收集了完整的数据集合, 使用 BIA 评估软件(必爱可公司, 新泽西州皮斯卡塔韦), 以 1:1 朗格缪尔(Langmuir)结合模型全局拟合所得结合曲线。该算法计算结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off}), 从而由两个速率常数之比 k_{off}/k_{on} 推导出表观平衡结合常数 K_D 。在 BIA 评估软件手册(必爱可公司, 新泽西州皮斯卡塔韦)中可找到关于各个速率常数如何得到的更详细的解释。

6.4. 13H5 抗体超高浓度液体制剂的表征

用上述实验方法确证含 125 mg/ml、150 mg/ml、175 mg/ml 和 200 mg/ml 13H5 抗体的液体制剂的稳定性。基础制剂含有 25 mM 组氨酸-HCl (pH 6.0)、5%蔗糖和 0.02%聚山梨酯 80。图 15-18 显示了超高浓度抗体制剂的稳定性测量结果。

超高浓度液体制剂的制备: 用 Planova 20N 滤器对纯化的 13H5 抗体进行纳米过滤以去除颗粒物质。使用切向流过滤(TFF)制备 13H5 制剂。在密理博(Millipore)实验室级 TFF 设备上将纳米过滤的 13H5 抗体浓缩至约 25 mg/ml。然后将抗体 5x 渗滤到 25 mM 组氨酸-HCl (pH 6.0), 5%蔗糖中。一旦缓冲液交

换结束，将抗体浓缩至稍高于最终目标浓度的浓度。通过将浓缩的抗体制备物掺入 25 mM 组氨酸-HCl (pH 6.0)、5%蔗糖、2%聚山梨酯 80 的浓缩母液中(1:100 稀释)引入聚山梨酯 80。用最终制剂缓冲液(如，25 mM 组氨酸-HCl，5%蔗糖，0.02%聚山梨酯 80 (pH 6.0))将 13H5 的终浓度调至目标浓度。

使用大小排阻色谱监视超浓缩液体 13H5 制剂中抗体聚集体的形成。样品存储于 5°C 或 40°C。用 40°C 存储模拟长时间储存的效应。图 15 和图 16 分别显示了获自 40°C 和 5°C 的实验结果。随着抗体浓度的升高，13H5 聚集体的形成速率略有升高。超浓缩 13H5 抗体制剂的聚集特性与含 100 mg/ml 抗体 Z 的参考抗体制剂的聚集特性相当。

用离子交换色谱监测超浓缩液体 13H5 制剂中抗体的降解。样品存储于 5°C 或 40°C。用 40°C 存储模拟长时间储存的效应。图 17 和图 18 分别显示了获自 40°C 和 5°C 的实验结果。抗体浓度的升高对于 13H5 降解速率无影响。

然而，出于描述目的，上文已经描述了本发明的具体实施方式，本领域技术人员应理解，可以在不背离所附权利要求书所述的本发明的情况下对细节作出许多改变。

将本说明书中提及的所有发表物、专利和专利申请纳入本说明书作参考，就好像特别和单独将各篇发表物、专利或专利申请纳入本文作参考的那样。此外，2007 年 3 月 30 日提交的美国临时申请号 60/909,117 和 60/909,232，均通过引用全文纳入本文用于所有目的。

<110> 米迪缪尼有限公司(MedImmune, Inc.)
 S. 毕晓普(Bishop, Steven)
 J.S. 沃尔福德(Wolford, Jenny)

<120> 抗体制剂

<130> IA152PCT

<150> US 60/909,117
 <151> 2007-03-30

<150> US 60/909,232
 <151> 2007-03-30

<160> 26

<170> PatentIn 3.3 版

<210> 1
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 2
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 2
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Ser Tyr Ser Ile Ser
 1 5

<210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr
 1 5

<210> 6
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 7
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Met Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ile Pro Met Val Arg Gly Ile Leu His Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 12
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 13
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 13

Tyr Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Gly Ile Pro Met Val Arg Gly Ile Leu His Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 15

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 16
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 17

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 18

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 19

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Leu Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 20

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Leu Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr
1 5

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 25

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 26

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

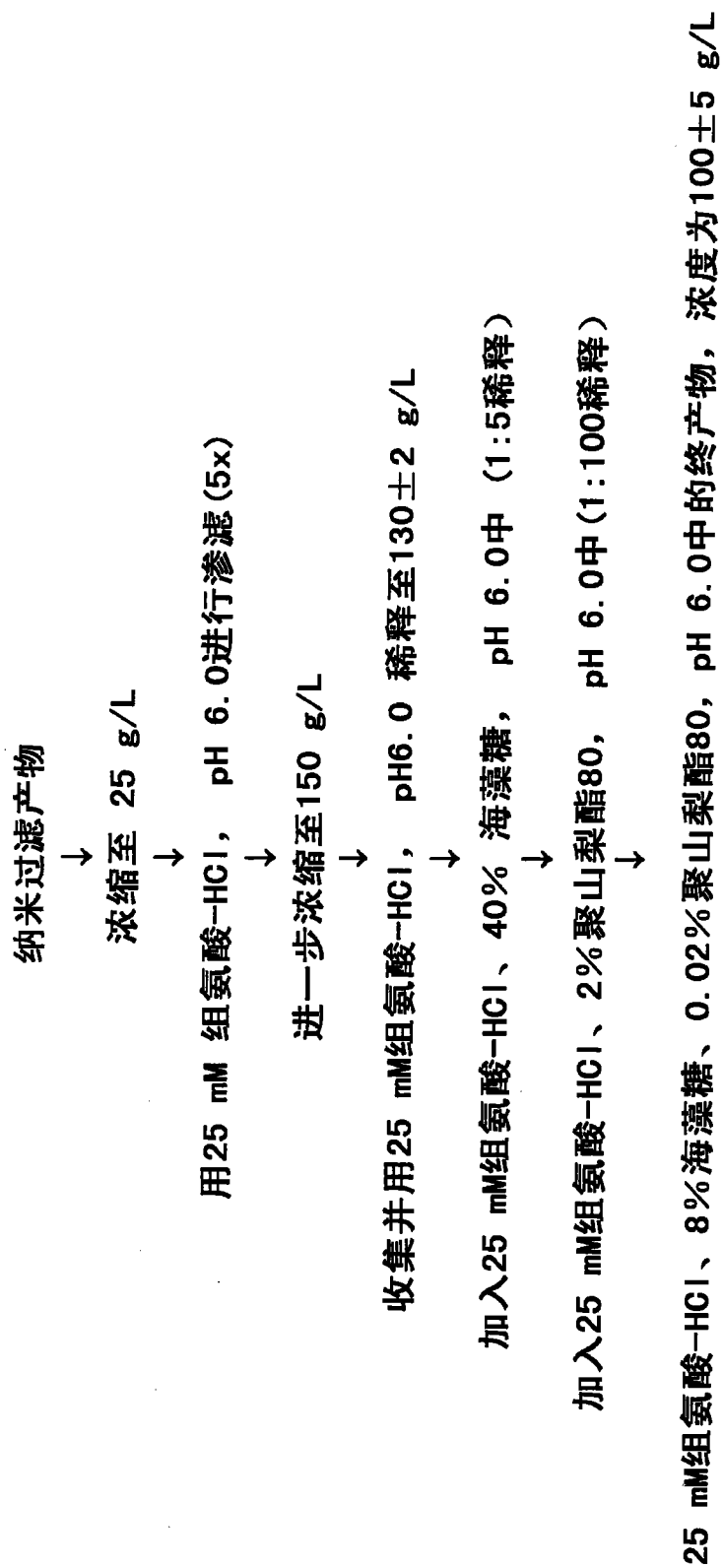


图 1

更改的制造方法改变了13H5抗体(100 mg/ml, 制剂F)的稳定性; 在40°C孵育制剂

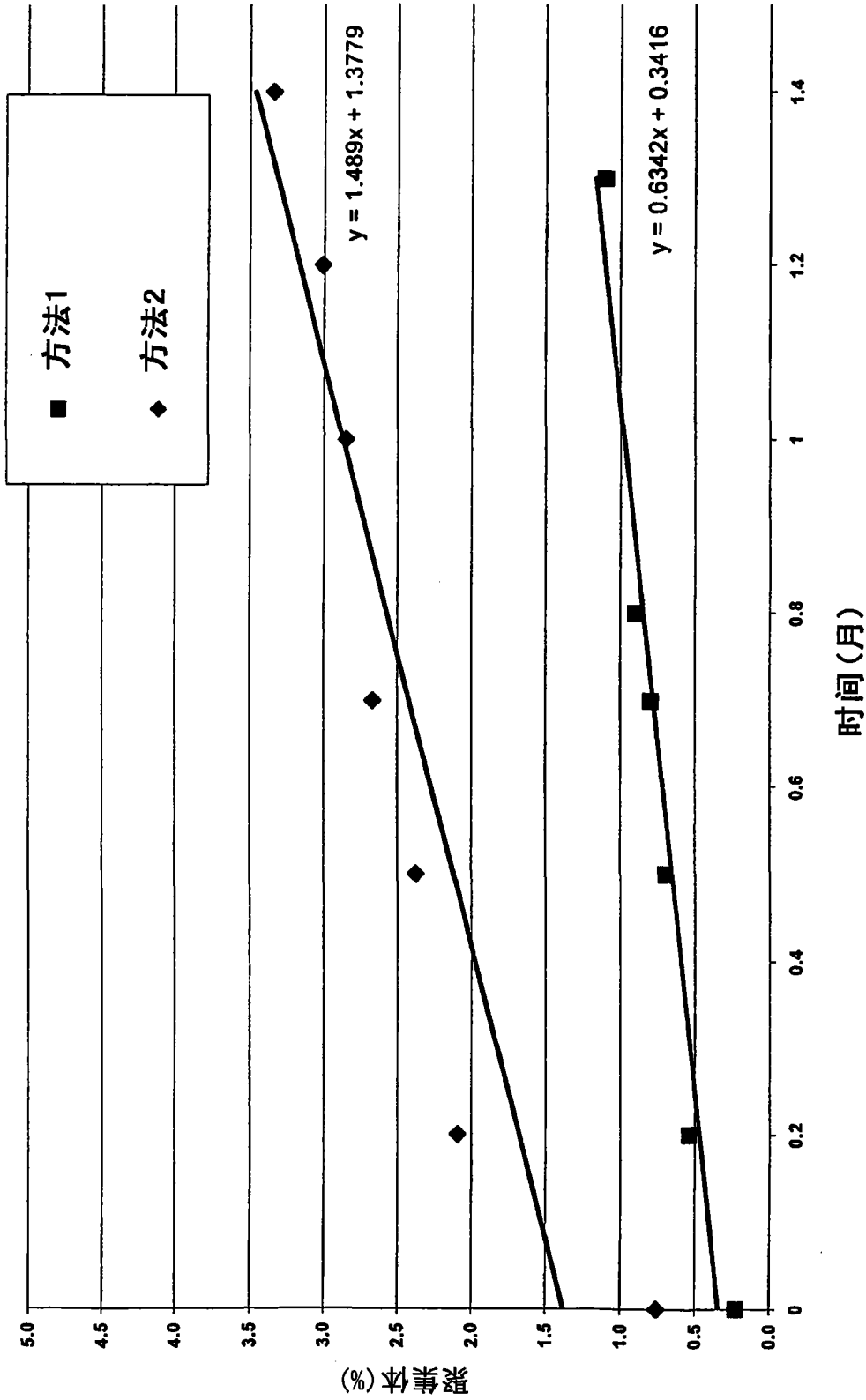


图 2

更改的制造方法改变了13H5抗体(100 mg/ml, 制剂F)的稳定性; 在5°C孵育制剂

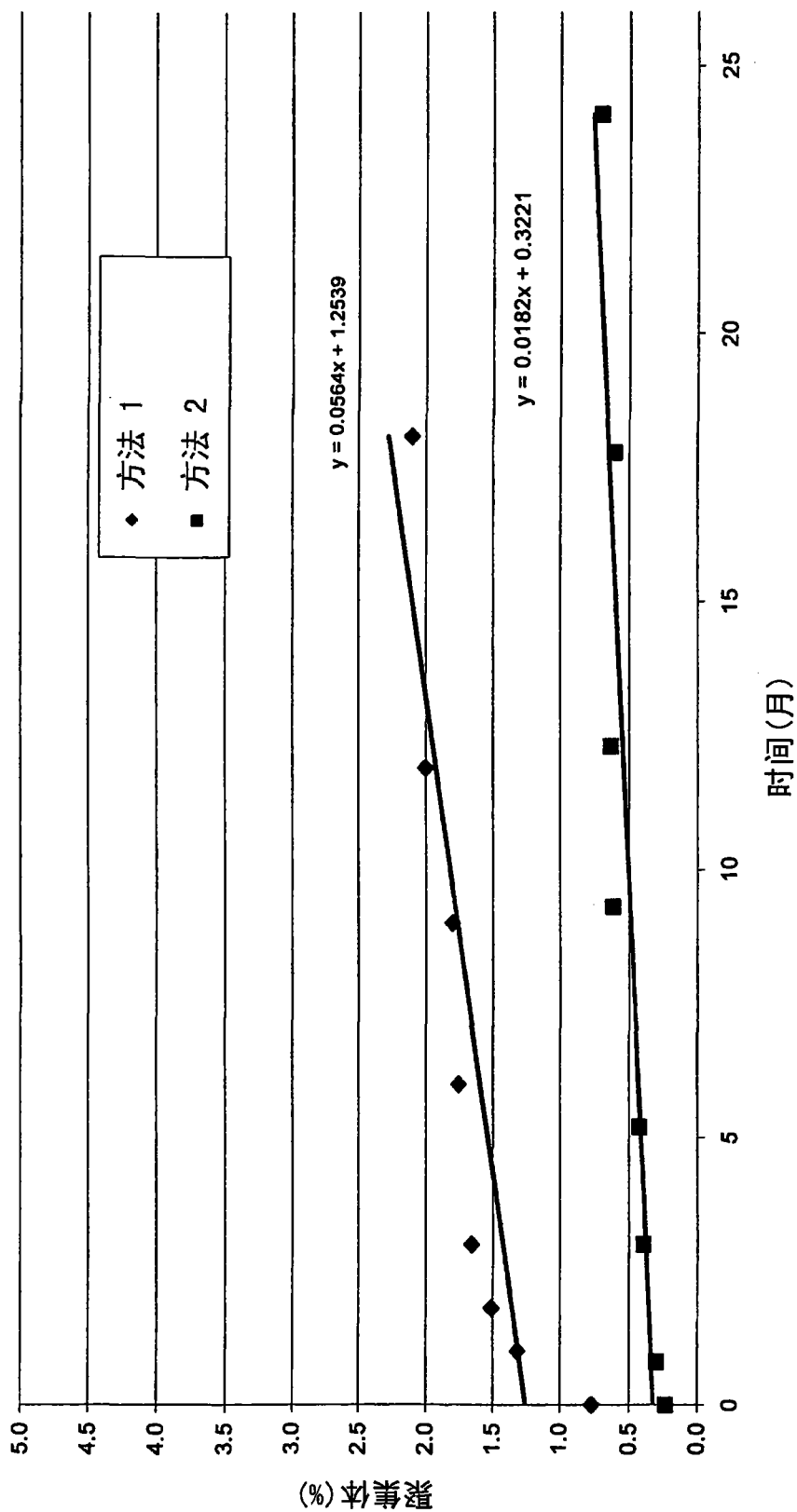


图 3

100 mg/ml的13H5在40℃时的稳定性: 不同赋形剂的影响

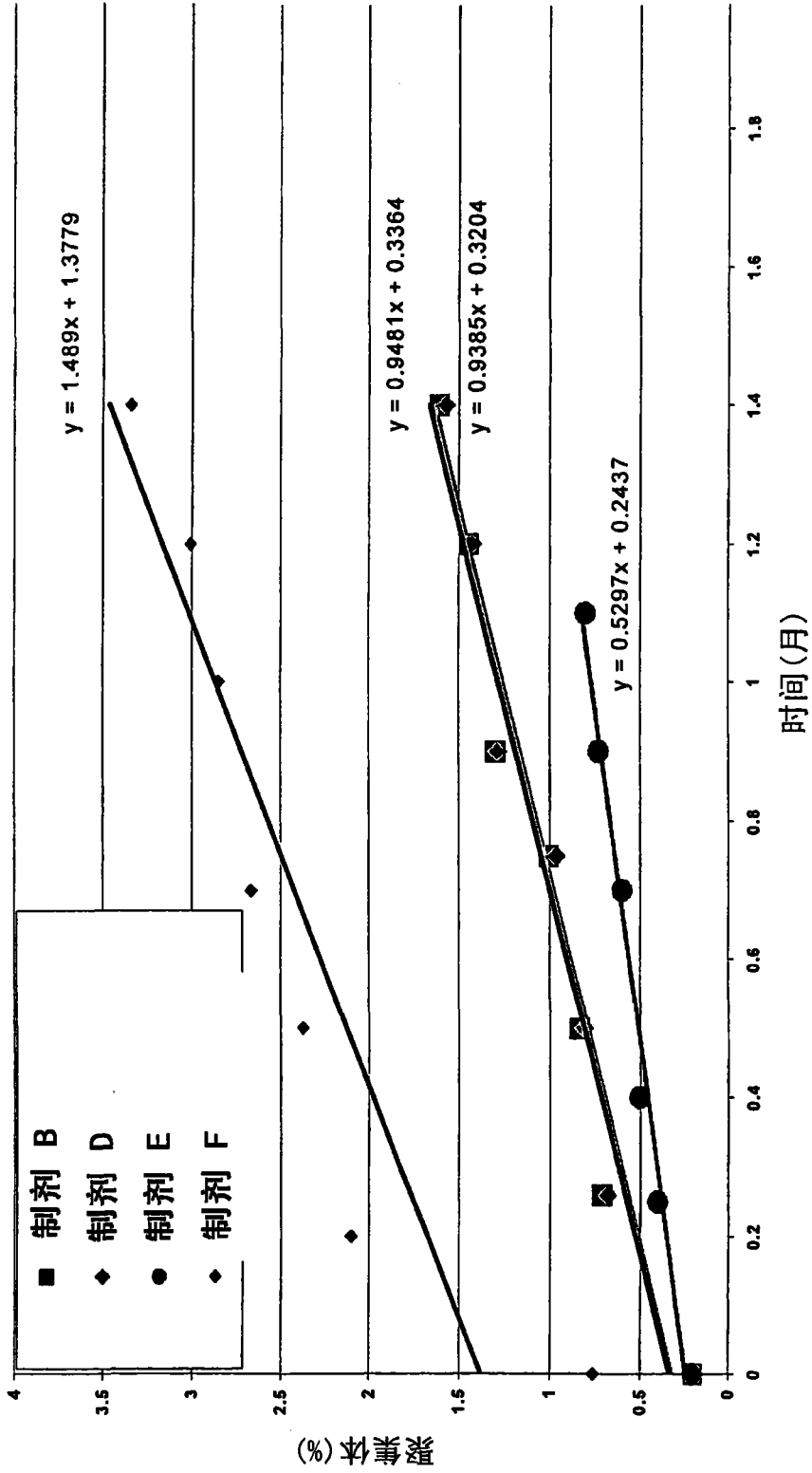


图 4

50和100 mg/ml的13H5 组氨酸制剂在40℃时的稳定性

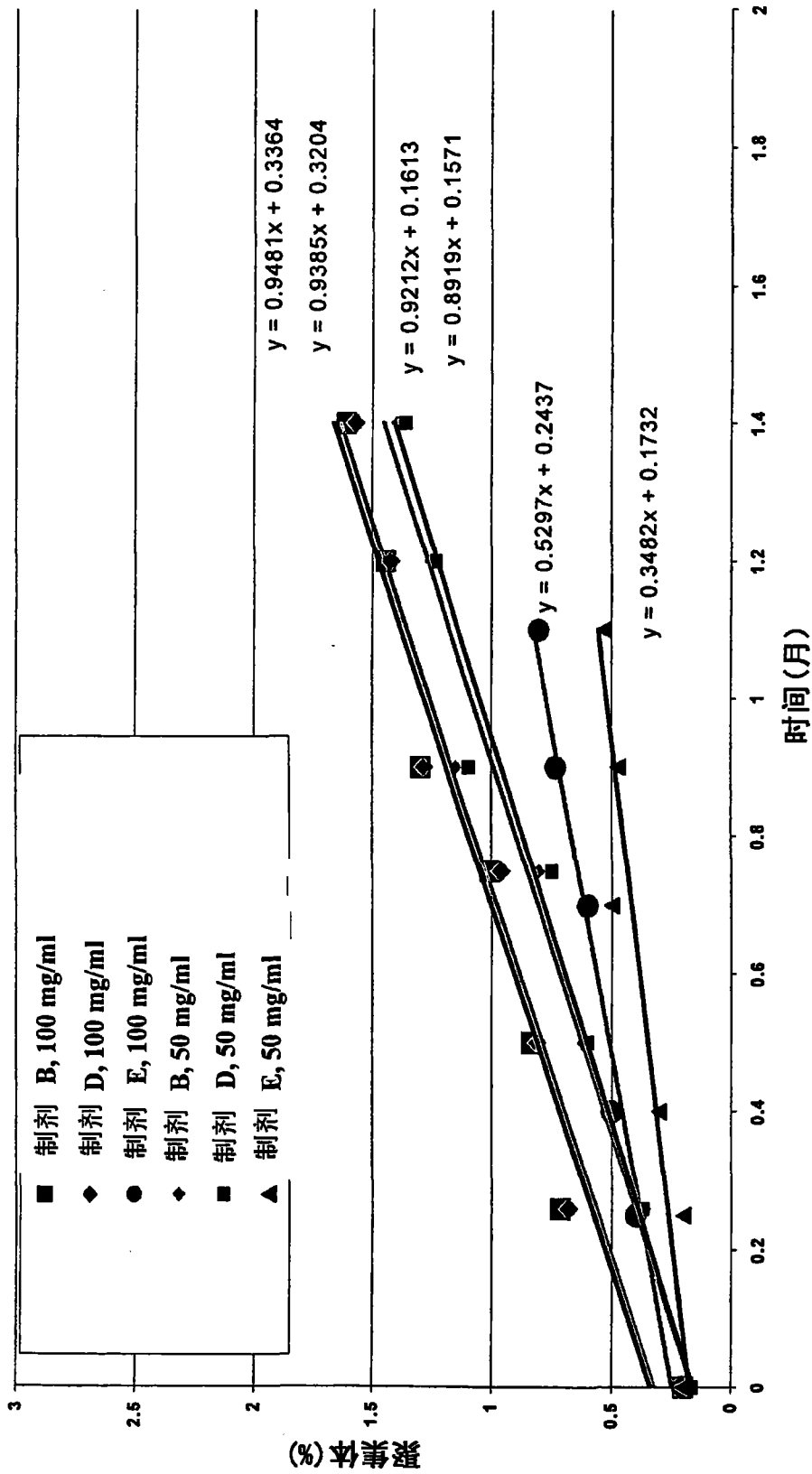


图 5

100 mg/ml、40℃时13H5在组氨酸制剂中稳定性对pH的依赖性

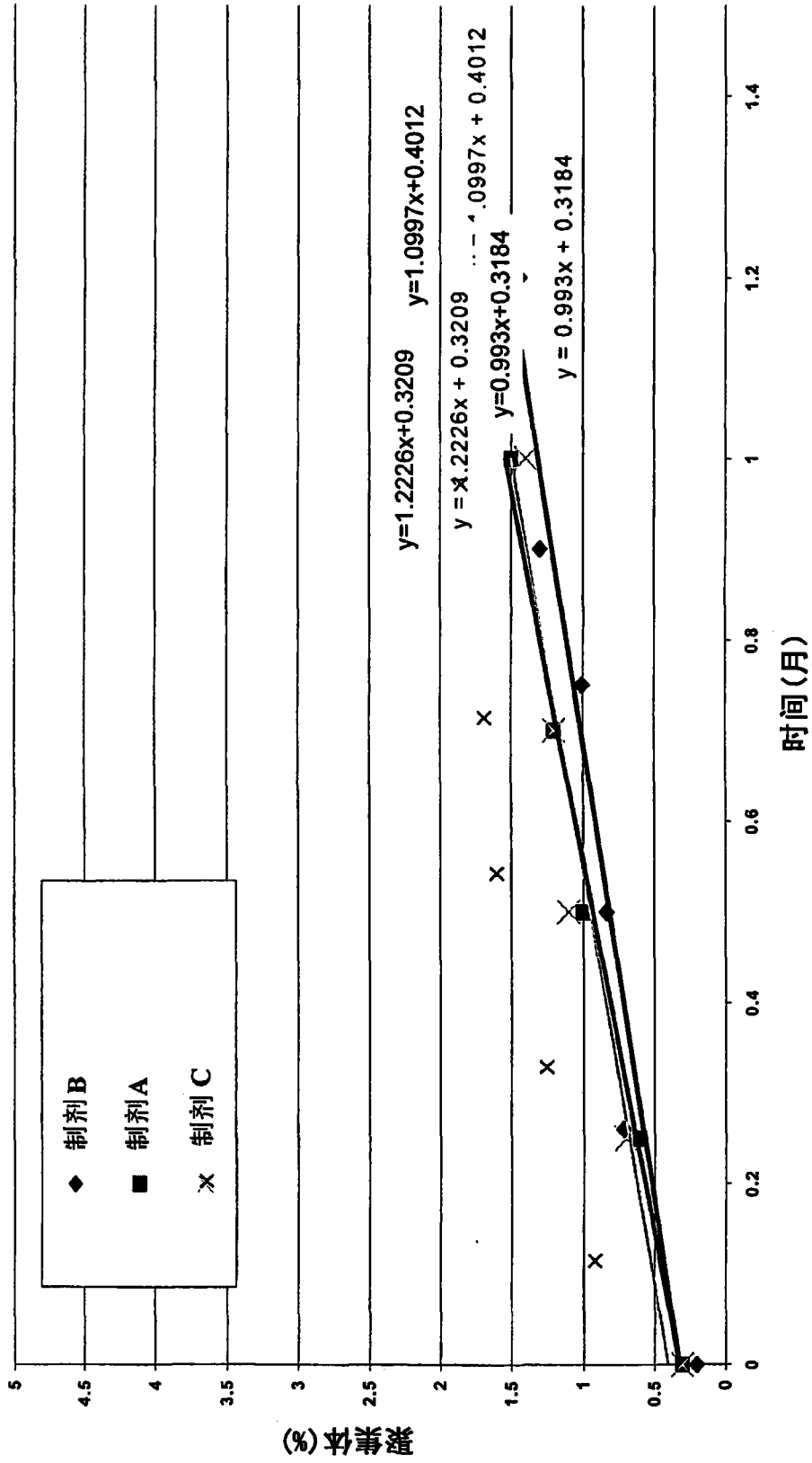


图 6

与Mab Y和Mab X相比13H5在40°C时的稳定性

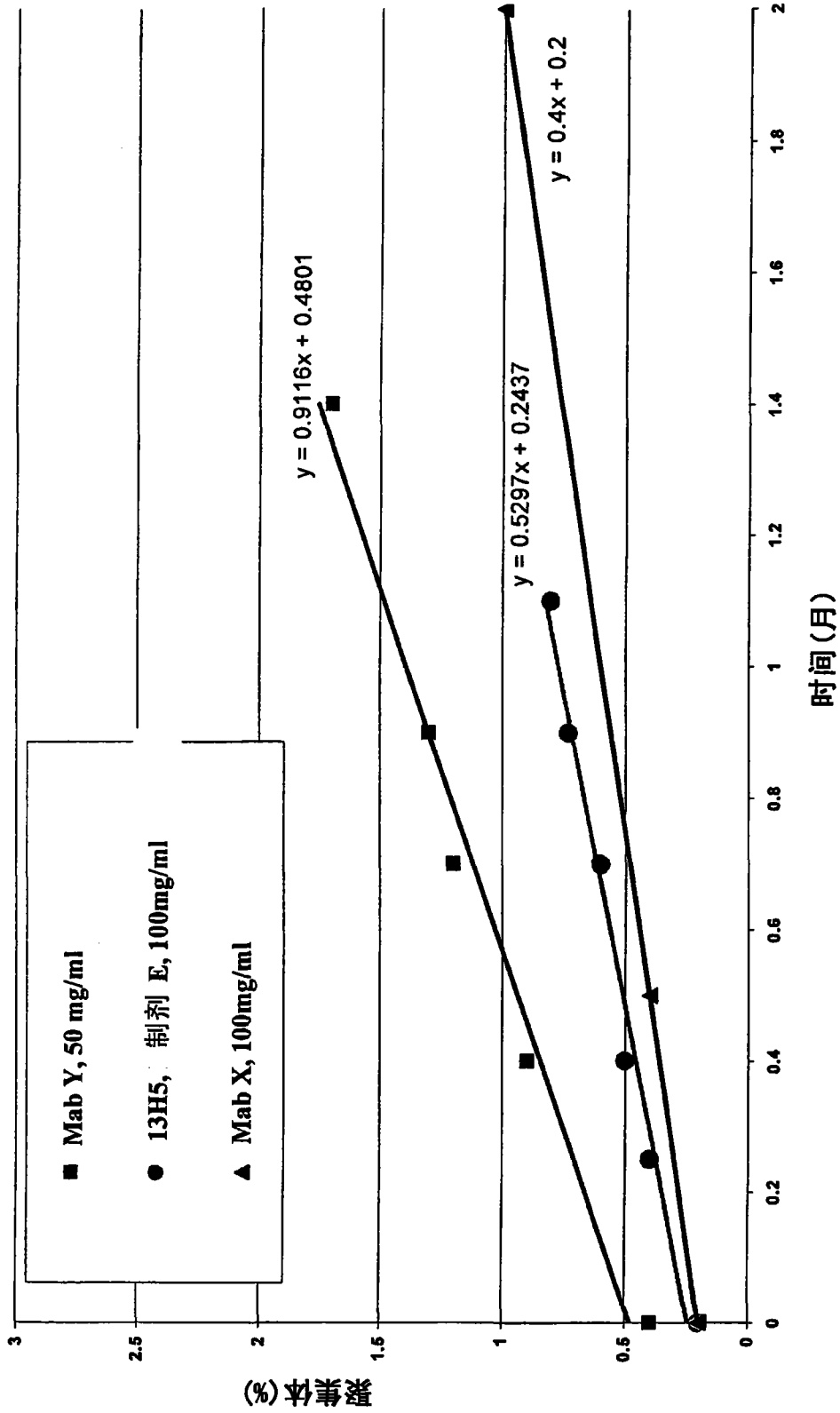


图 7

100 mg/ml的13H5在5°C时的稳定性

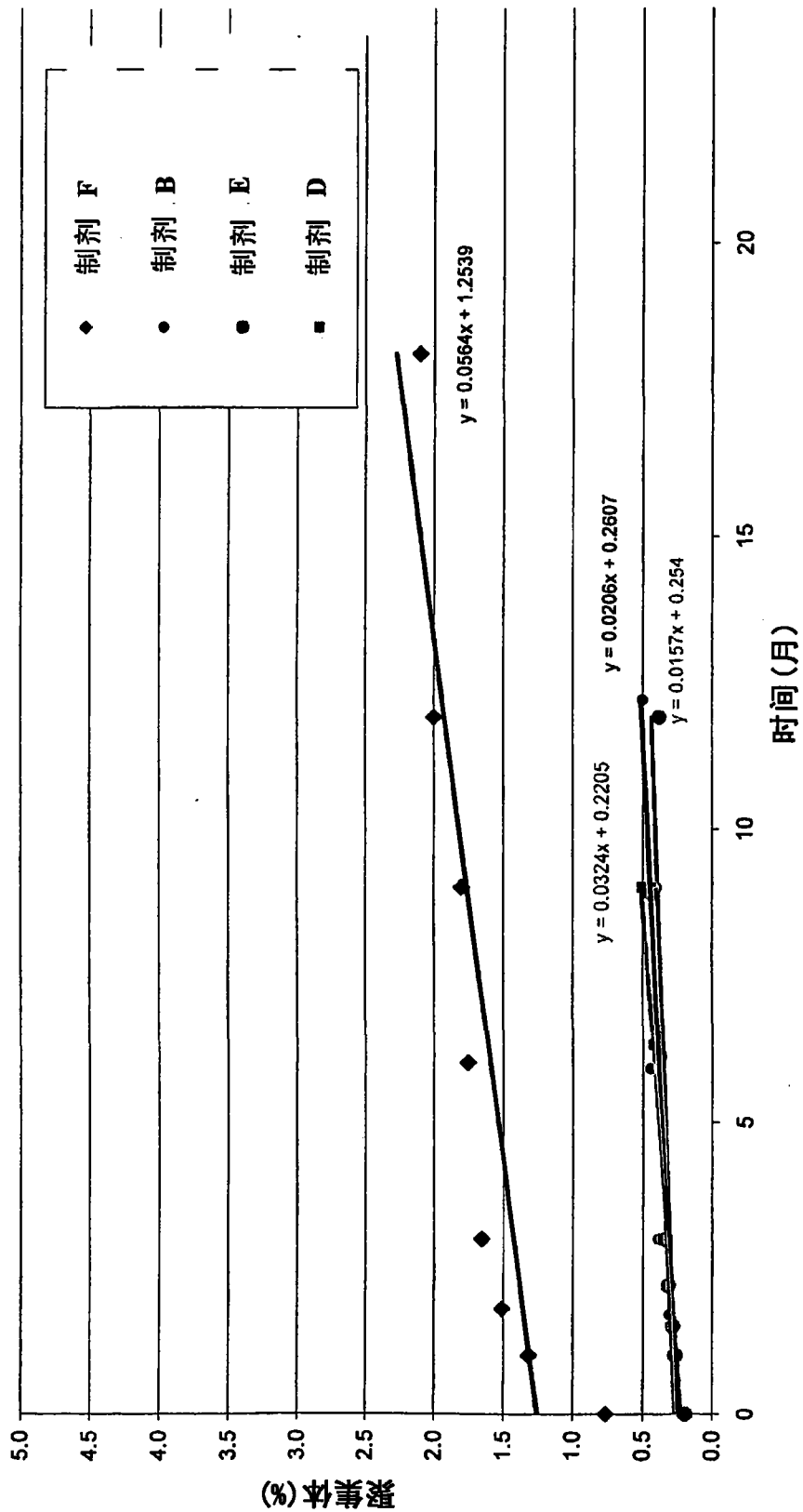


图 8

与Mab Y和Mab X相比13H5在5°C时的稳定性

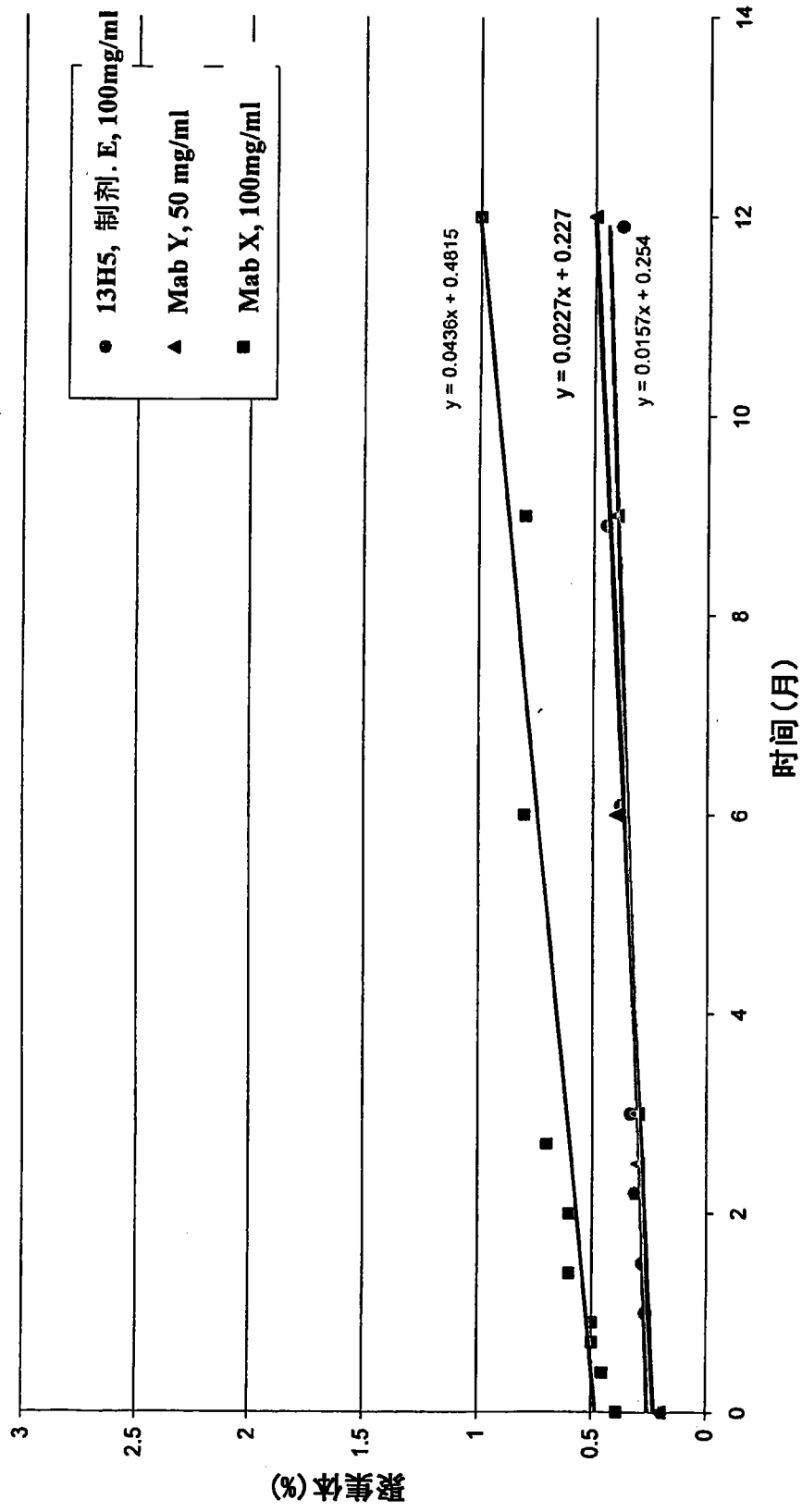


图 9

13H5 制剂在40°C时的稳定性

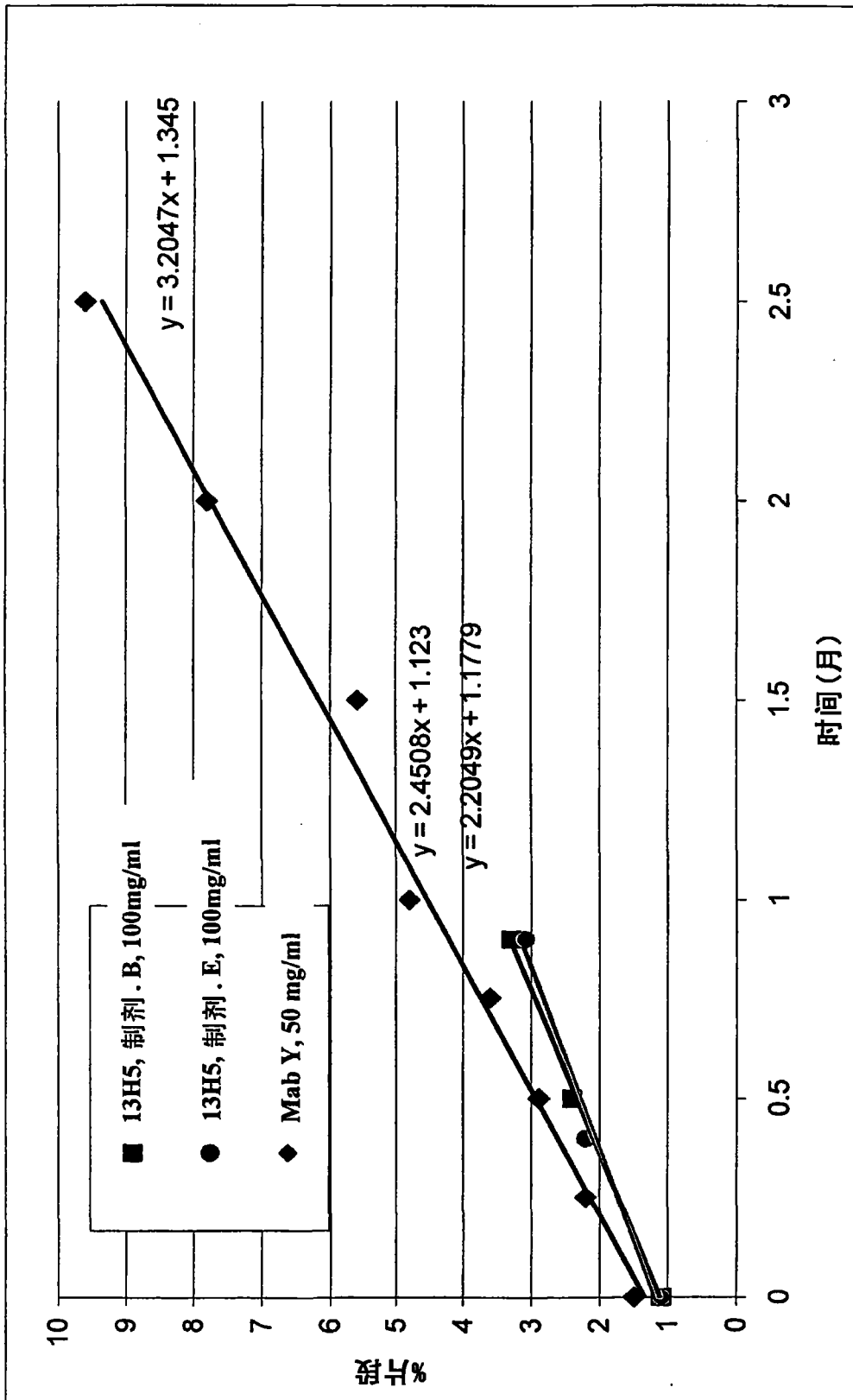


图 10

13H5 制剂在5°C时的稳定性

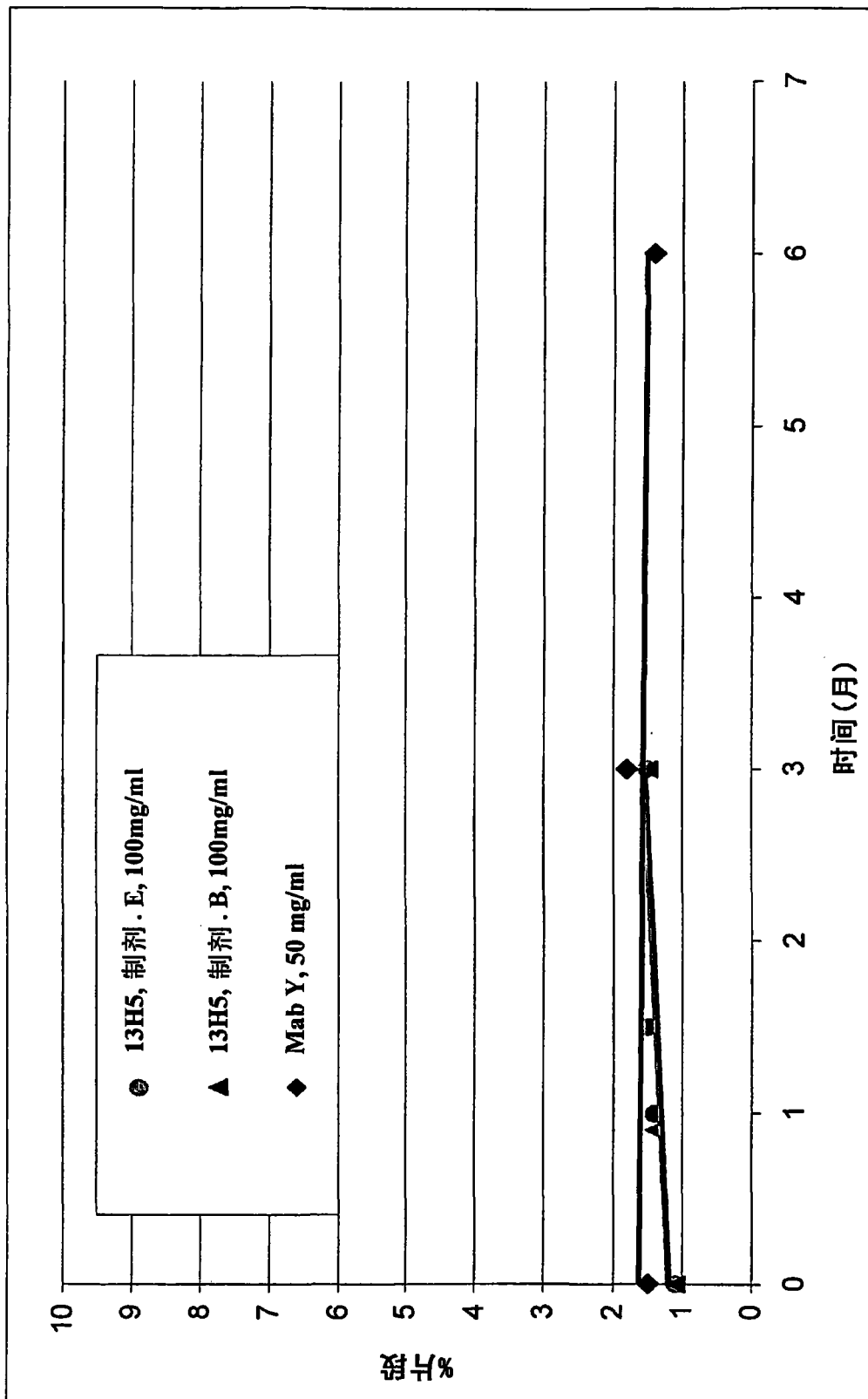


图 11

13H5在40°C、pH6、100 mg/ml时的稳定性

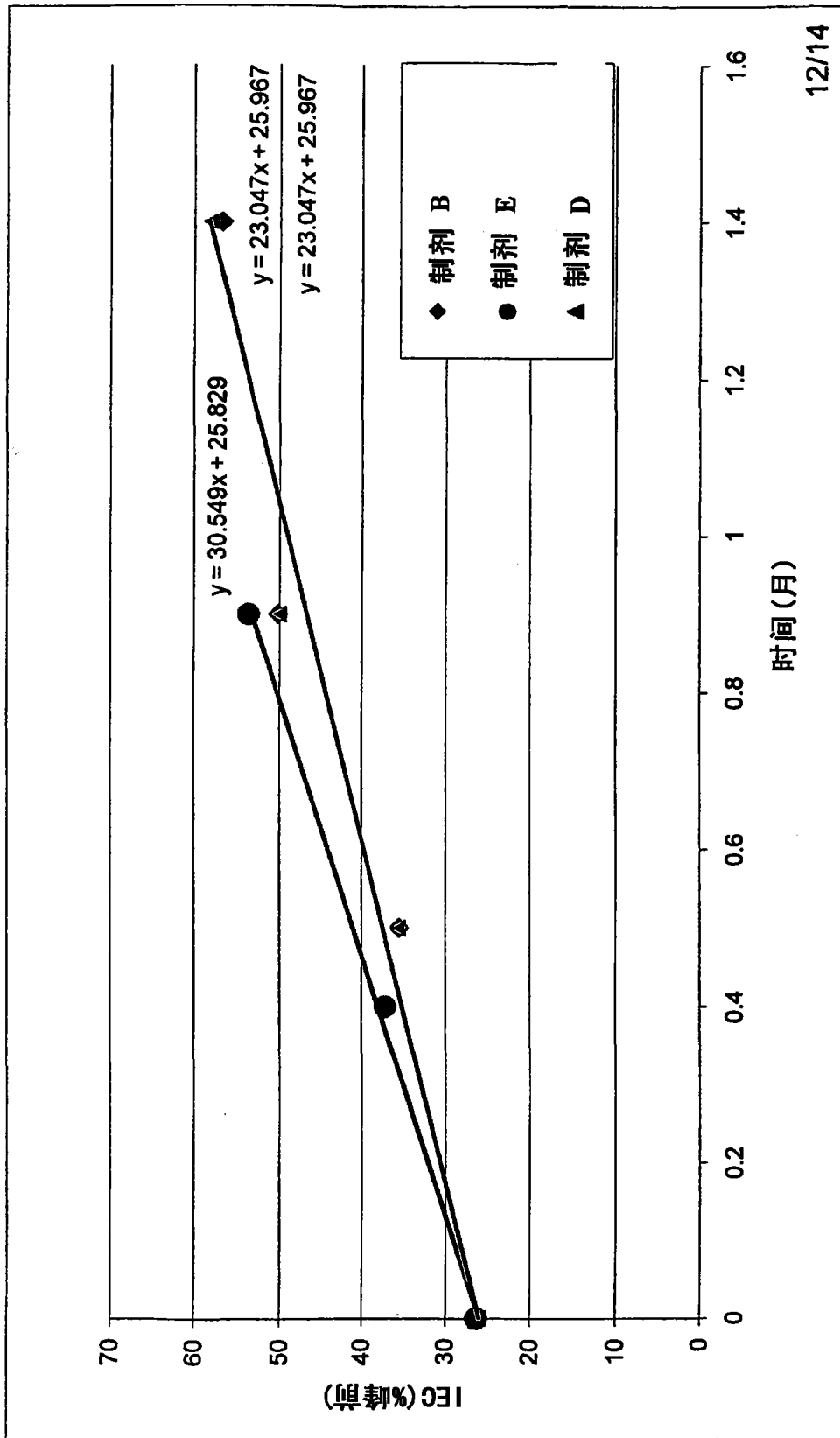


图 12

与Mab Z相比13H5在5℃时的稳定性

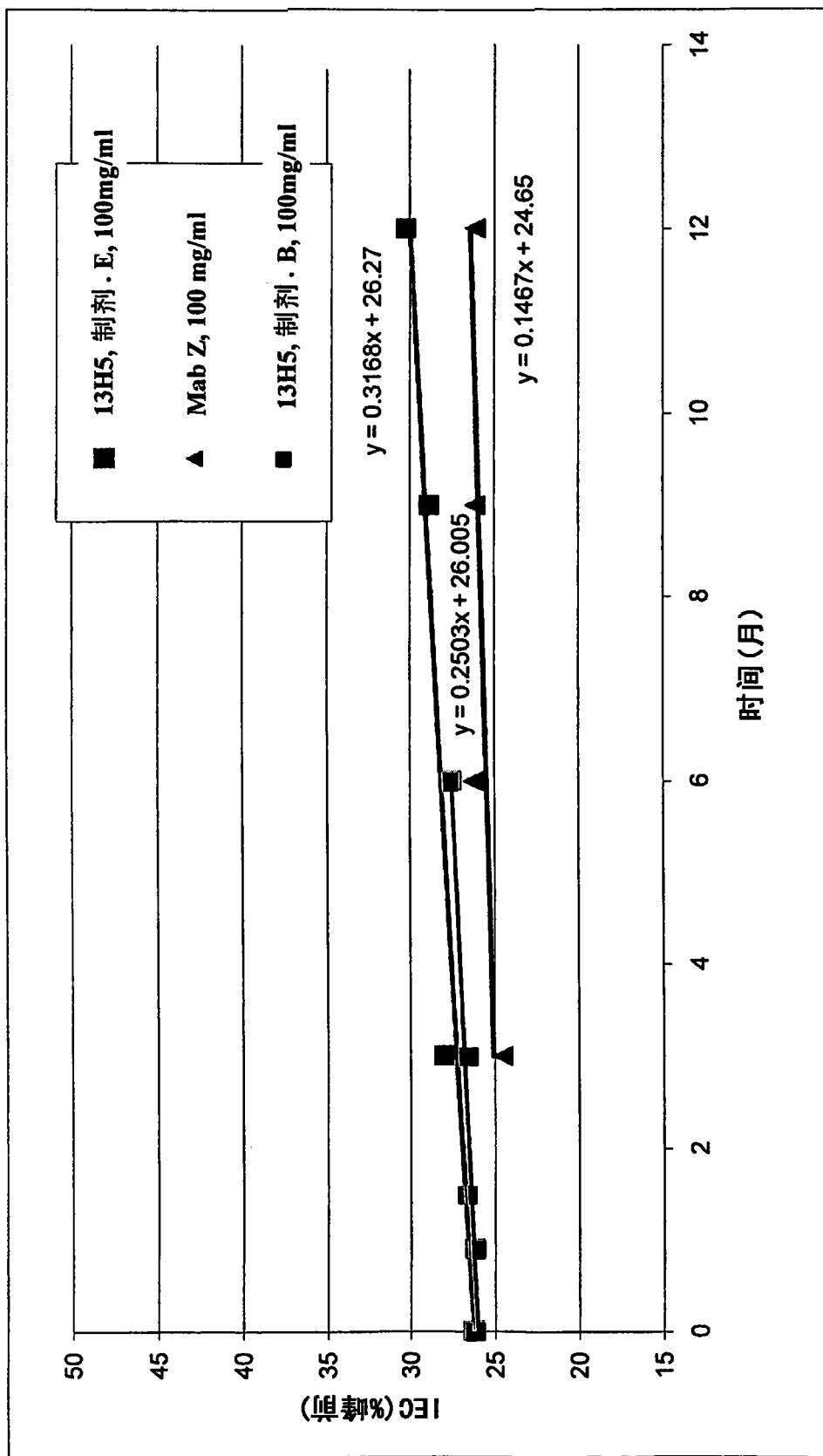


图 13

5°C 存储9个月后13H5制剂(100 mg/ml)的视觉外观

	制剂	pH	第0天	第60天	第270天
A	25 mM组氨酸, 125 mM氯化钠, 0.02%聚山梨酯80	5.5	无色, 澄清	无色, 略微浑浊	无色, 略微浑浊
B	25 mM组氨酸, 125 mM氯化钠, 0.02%聚山梨酯80	6	无色, 略微浑浊	无色, 略微浑浊	无色, 略微浑浊
C	25 mM组氨酸, 125 mM氯化钠, 0.02%聚山梨酯80	6.5	无色, 澄清	无色, 略微浑浊	未检测
D	25 mM组氨酸, 125 mM氯化钠, 1.5% 海藻糖, 0.02%聚山梨酯80	6	无色, 略微浑浊	无色, 略微浑浊	无色, 略微浑浊
E	25 mM组氨酸, 8% 海藻糖, 0.02%聚山梨酯80	6	无色, 澄清	无色, 澄清	无色, 澄清
F	20 mM柠檬酸钠, 1.5% 甘露糖, 100 mM氯化钠, 0.02%聚山梨酯80	6	无色, 澄清	无色, 澄清	无色, 澄清

图 14

不同浓度的13H5在40℃时的稳定性

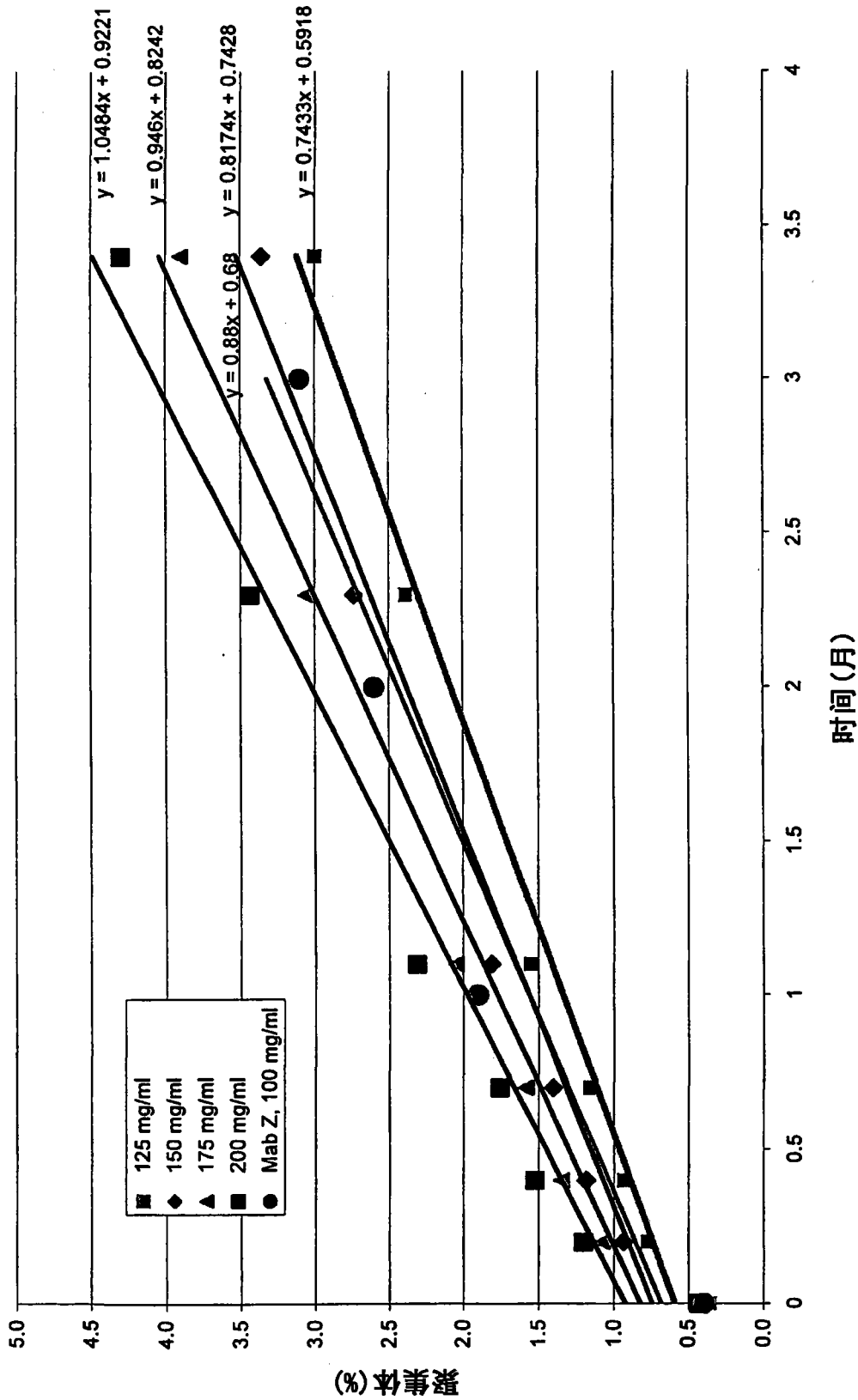


图 15

不同浓度的13H5在5°C时的稳定性

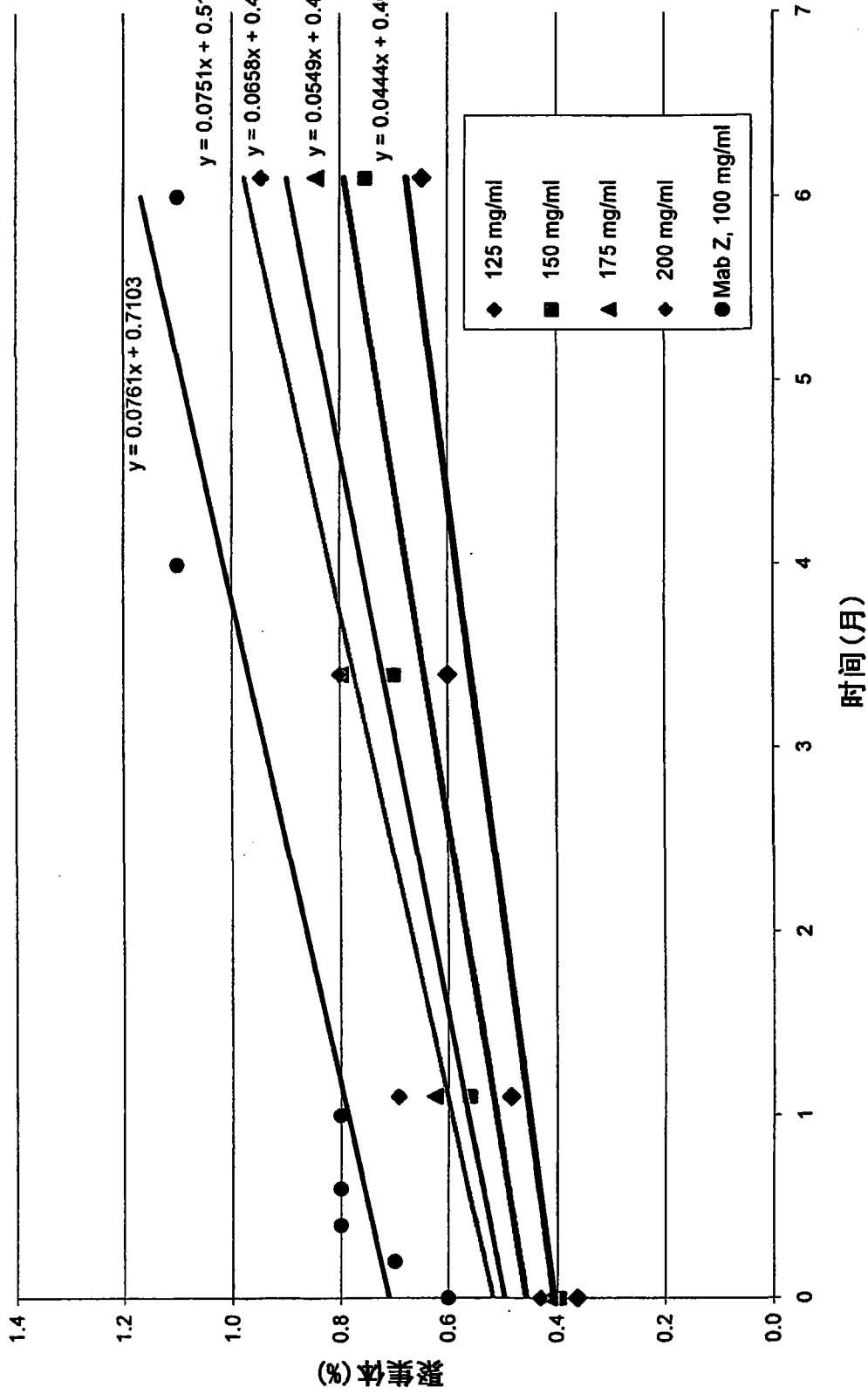


图 16

不同浓度的13H5在40℃时的稳定性

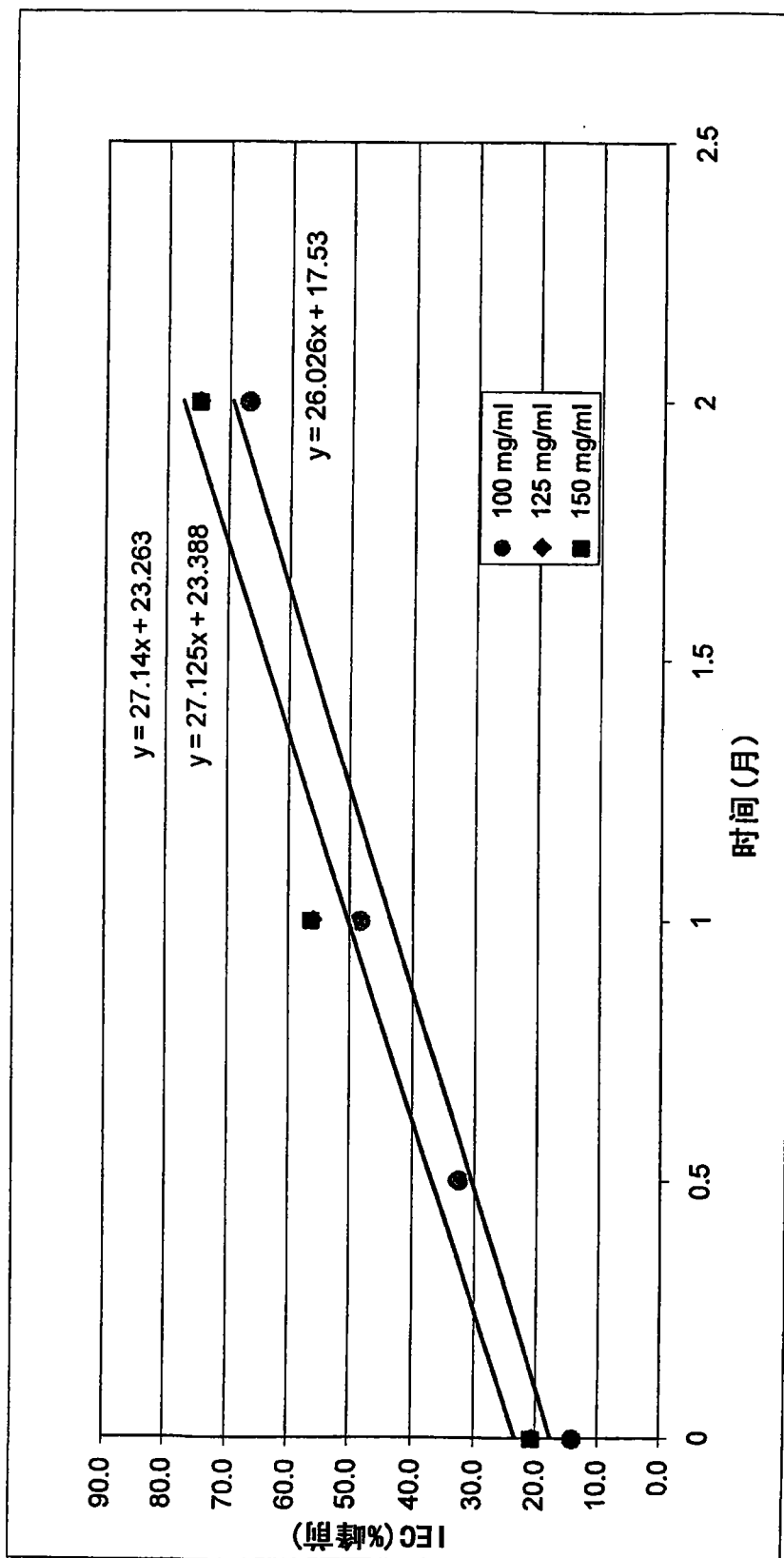


图 17

不同浓度的13H5在5℃时的稳定性

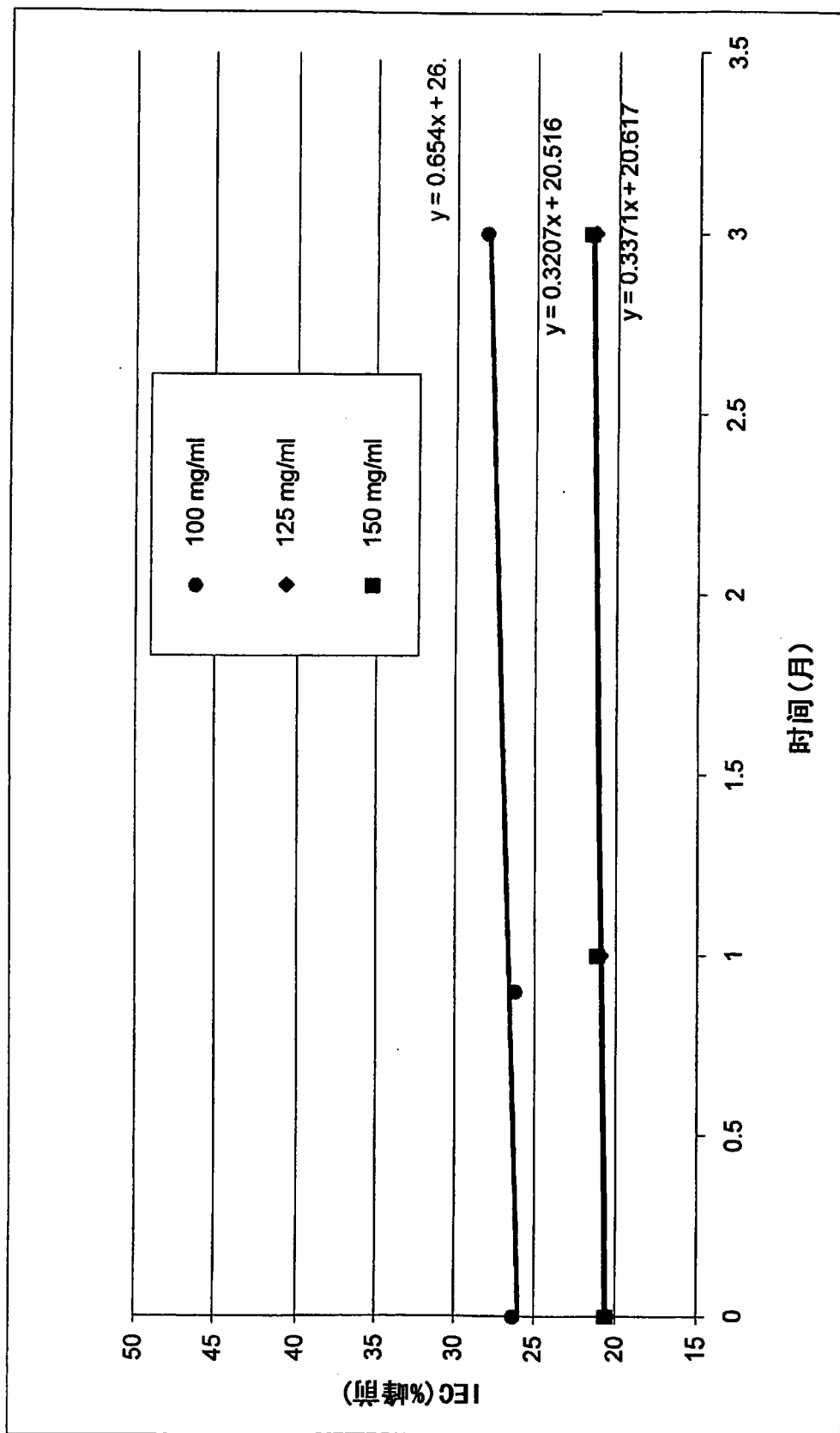


图 18