

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023 年 12 月 21 日 (21.12.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/241663 A1**

(51) 国际专利分类号:

**A61K 39/395** (2006.01) **A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 47/68** (2017.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/100483

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 15 日 (15.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210679133.0 2022年6月15日 (15.06.2022) CN

(71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司(**SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路 3728 号 2 号楼, Shanghai 201203 (CN)。常州恒邦药业有限公司(**CHANGZHOU HANSOH PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区辽河路 1028 号, Jiangsu 213001 (CN)。江苏豪森药业集团有限公司(**JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 毛东杰(**MAO, Dongjie**); 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路 3728 号 2 号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(**GE CHENG & CO., LTD.**); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含抗体药物偶联物的药物组合物及其用途

(57) **Abstract:** A pharmaceutical composition comprising an antibody-drug conjugate and use thereof. In particular, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising an antibody-drug conjugate in a buffer solution. The pharmaceutical composition has good stability.

(57) 摘要: 一种含抗体药物偶联物的药物组合物及其用途。具体涉及一种药物组合物, 其包含在缓冲液中的抗体药物偶联物。所述药物组合物具备良好的稳定性。



WO 2023/241663 A1

## 一种含抗体药物偶联物的药物组合物及其用途

### 技术领域

本披露属于药物制剂领域，具体涉及一种包含抗体药物偶联物的药物组合物，以及其作为抗癌药物的用途。

### 背景技术

这里的陈述仅提供与本披露有关的背景信息，而不必然地构成现有技术。

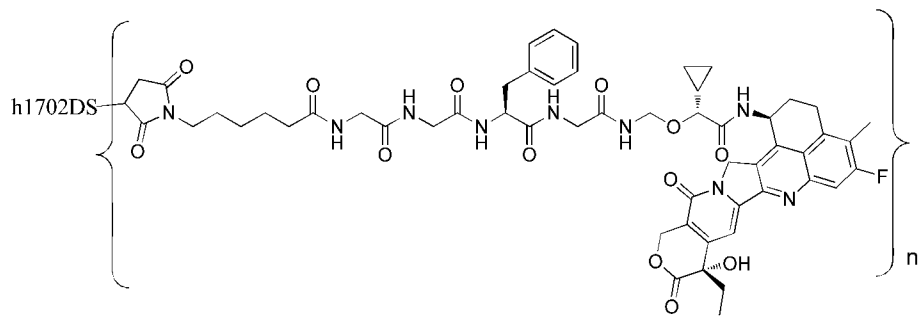
抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC) 将单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素相连，充分利用了抗体对肿瘤细胞表面抗原结合的特异性和细胞毒素的高效性，同时又避免了前者疗效偏低和后者毒副作用过大等缺陷。这也就意味着，与以往传统的化疗药物相比，抗体药物偶联物能精准地结合肿瘤细胞并降低对正常细胞的影响 (Mullard A, (2013) *Nature Reviews Drug Discovery*, 12:329–332; DiJoseph JF, Armellino DC, (2004) *Blood*, 103:1807-1814)。

用于抗体药物偶联物的具有细胞毒性的小分子有几类，其中有一类是喜树碱衍生物，它们通过抑制拓扑异构酶 I 而具有抗肿瘤作用。报道喜树碱衍生物依沙替康 (化学名: (1S, 9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2, 3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3', 4': 6, 7]咪唑并[1, 2-b]喹啉-10, 13 (9H, 15H) -二酮) 应用于抗体药物偶联物 (ADC) 的文献有 WO2014057687; *Clinical Cancer Research* (2016) 22 (20): 5097-5108; *Cancer Sci* (2016) 107: 1039-1046。但仍需进一步开发疗效更好的 ADC 药物。

但是，ADC 具有比抗体更复杂的异质结构，因此，对于治疗目的 ADC 制剂提出了更大的挑战。

### 发明内容

本披露提供一种药物组合物，其包含抗体药物偶联物和缓冲剂，其中所述抗体药物偶联物具有如下所示的结构：



如上所述的抗体药物偶联物参照 WO2020063673A1 的说明书中第 45-47 页中抗体偶联物实施例 9 FADC-2 的制备；

其中：

h1702DS 为抗 B7H3 抗体，其来源参照 WO2020063673A1 中第 44 页的抗体 h1702DS，包含如 SEQ ID NO:1 所示的重链(WO2020063673A1 中的 SEQ ID NO:14) 和如 SEQ ID NO:2 (WO2020063673A1 中的 SEQ ID NO:16) 所示的轻链：

h1702DS 的重链氨基酸序列：(SEQ ID NO: 1)

QVQLVQSGGGVVPQTSLRLSCAASGFISSSAMHWVRQAPGKGLEWVAV  
ISYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSARLYA  
SFDYWGGQALVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV  
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

h1702DS 的轻链氨基酸序列：(SEQ ID NO: 2)

DTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSHYPSWYQQTPGQAPRMLIY  
NTNTRSSGVPRDFSGSILGNKAALTITGAQADDESDYYCAIHVDRDIWVFGGGT  
KLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK  
AGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE  
C;

n 为 1 至 10，优选为 1 至 8，更优选为 3 至 5，更优选为约 4；

所述药物组合物的缓冲剂为琥珀酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂，优选为琥珀酸-琥珀酸钠盐、组氨酸-醋酸盐或组氨酸-盐酸盐缓冲剂。

所述药物组合物的缓冲剂浓度为约 15 mM 至约 50 mM，优选为约 20mM 至约 40 mM，更优选为约 30 mM。

所述药物组合物的 pH 为约 4.5 至约 6.5，优选 pH 为约 5.0 至约 6.0，更优选 pH 为约 5.5 至约 5.6。

在可选的实施方案中，药物组合物中所述缓冲剂的 pH 值约为 4.5 至约 6.5，非限制性的实施例包括约 4.5、约 4.6、约 4.7、约 4.8、约 4.9、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，以及这些点值之间的任意范围；优选为大约 5.0 至约 6.0，更优选为大约 5.5 至约 5.6。

在可选的实施方案中，药物组合物中所述琥珀酸盐缓冲剂为琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组氨酸盐缓冲液优选为组氨酸-醋酸盐或组氨酸-盐酸盐缓冲液。

在可选的实施方案中，药物组合物还包含表面活性剂。可选自聚山梨酯、聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、聚羟亚烃、Triton、十二烷基磺酸钠、月桂基磺酸钠、辛基糖甙钠、月桂基-磺基甜菜碱、肉豆蔻基-磺基甜菜碱、亚油基-磺基甜菜碱、硬脂基

-磺基甜菜碱、月桂基-肌氨酸、肉豆蔻基-肌氨酸、亚油基-肌氨酸、硬脂基-肌氨酸、亚油基-甜菜碱、肉豆蔻基-甜菜碱、鲸蜡基-甜菜碱、月桂酰胺基丙基-甜菜碱、柯卡酰胺基丙基-甜菜碱、亚油酰胺基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰胺基丙基-甜菜碱、棕榈酰胺基丙基-甜菜碱、异硬脂酰胺基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰胺基丙基-二甲基胺、棕榈酰胺基丙基-二甲基胺、异硬脂酰胺基丙基-二甲基胺、甲基可可酰基钠、甲基油基牛磺酸钠、聚乙二醇、聚丙二醇和乙烯与丙烯二醇的共聚物等等。优选的表面活性剂是聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，更优选为聚山梨酯 80。

在可选的实施方案中，药物组合物中表面活性剂的浓度为约 0.01 mg/mL 至约 1.0 mg/mL，优选为约 0.05 mg/mL 至约 0.5 mg/mL，更优选为约 0.1 mg/mL 至约 0.4 mg/mL 或约 0.2 mg/mL 至约 0.3 mg/mL，最优选为约 0.2 mg/mL，非限制性的实施例包括 0.02 mg/mL、0.05 mg/mL、0.1 mg/mL、0.15 mg/mL、0.2 mg/mL、0.25 mg/mL、0.3 mg/mL、0.35 mg/mL、0.4 mg/mL、0.45 mg/mL、0.5 mg/mL、0.8 mg/mL，以及这些点值之间的任意范围。

在可选的实施方案中，前述药物组合物还包含糖。本披露的“糖”包含常规组合物  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  及其衍生物，包括单糖，二糖，三糖，多糖，糖醇，还原性糖，非还原性糖等等。所述的糖可选自葡萄糖，蔗糖，海藻糖，乳糖，果糖，麦芽糖，右旋糖苷，甘油，赤藻糖醇，丙三醇，阿拉伯糖醇，sylitol，山梨糖醇，甘露醇，密里二糖，松三糖，蜜三糖，甘露三糖，水苏糖，麦芽糖，乳果糖，麦芽酮糖，山梨醇，麦芽糖醇，乳糖醇，异-麦芽酮糖等等。优选的糖是非还原性二糖，更优选自海藻糖、甘露醇或蔗糖，最优选为蔗糖或海藻糖。

在可选的实施方案中，前述药物组合物中糖的浓度为约 25 mg/mL 至约 80 mg/mL，优选为约 30 mg/mL 至约 60 mg/mL，优选约 40 mg/mL，非限制性的实施例包括 25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围，优选为 40 mg/mL。

在可选的实施方案中，前述药物组合物还包含氨基酸及其盐，所述氨基酸及其盐优选选自甘氨酸和精氨酸盐酸盐，更优选为甘氨酸。

在可选的实施方案中，前述药物组合物中所述甘氨酸浓度为约 5 mg/mL 至约 10 mg/mL，为约 5.3 mg/mL 至约 9.8 mg/mL，为约 6 mg/mL 至约 9 mg/mL，优选为约 7 mg/mL 至约 8 mg/mL，非限制性的实施例包括 6 mg/mL、6.5 mg/mL、7 mg/mL、7.2 mg/mL、7.6 mg/mL、7.8 mg/mL、8 mg/mL、8.5 mg/mL、9 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围，最优选为约 7.6 mg/mL。

在可选的实施方案中，前述药物组合物还包含精氨酸盐酸盐，所述精氨酸盐酸盐浓度为约 40mM 至约 80mM，优选为约 50mM 至约 70mM，非限制性的实施例包括 40mM、45mM、50mM、55mM、58mM、60mM、65mM、70mM、75mM 和 80mM，最优选为约 58mM。

在可选的实施方案中，药物组合物中所述抗体药物偶联物浓度为以蛋白浓度计，大约 1 mg/mL 至约 100 mg/mL，非限制性的实施例包括 1 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 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 以及这些点值之间的任意范围，优选为大约 10 mg/mL 至约 70 mg/mL；更优选为约 20 mg/mL 至约 50 mg/mL，进一步优选为约 20 mg/mL 至约 30 mg/mL 或约 30 mg/mL 至约 50 mg/mL，更进一步优选为约 20 mg/mL 或约 30 mg/mL 或约 50 mg/mL。具体的，非限制性的实施例包括 50.1 mg/mL、50.2 mg/mL、50.3 mg/mL、50.4 mg/mL、50.5 mg/mL、50.6 mg/mL、50.7 mg/mL、50.8 mg/mL、50.81 mg/mL、50.82 mg/mL、50.83 mg/mL、50.84 mg/mL、50.85 mg/mL、50.86 mg/mL、50.87 mg/mL、50.88 mg/mL、50.89 mg/mL、50.9 mg/mL、50.91 mg/mL、50.92 mg/mL、50.93 mg/mL、50.94 mg/mL、50.95 mg/mL、50.96 mg/mL、50.97 mg/mL、50.98 mg/mL、50.99 mg/mL、51 mg/mL 以及这些点值之间的任意范围。所述的以蛋白浓度计，是指以抗体药物偶联物中的抗体部分的浓度计。

在可选的实施方案中，药物组合物中缓冲剂浓度为大约 15 mM 至约 50 mM，非限制性的实施例包括 15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、30 mM、40 mM、50 mM 以及这些点值之间的任意范围，优选为大约 15 mM 至约 50 mM，更优选为大约 20 mM 至约 40 mM；最优选为约 30 mM。

在可选的实施方案中，药物载量（DAR）的范围可以是每个抗体 h1702DS 结合细胞毒性药物的平均数，非限制性的实施例每个抗体 h1702DS 结合细胞毒性药物的平均个数约为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 以及这些点值之间的任意范围。优选结合约 3 至 8，约 4 至 8，约 5 至 7，约 4 至 6，更优选约 3 至 5，最优选 4.1 个细胞毒性药物。n 是小数或整数。

在可选的实施方案中，药物载量（DAR）为约 4。

在可选的实施方案中，所述药物组合物包含：

(a) 约 10 mg/mL 至约 70 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.1 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80 mg/mL 的糖，(d) 约 5 mg/mL-10 mg/mL 甘氨酸和(e) 约 15 mM 至约 50 mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

优选地，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 约 20 mg/mL 至约 70 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80 mg/mL 的糖，(d) 约 7 mg/mL-8 mg/mL 甘氨酸和(e) 约 10 mM 至约 40 mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

更优选地，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 约 20mg/mL 至约 50mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 至约 80mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7mg/mL 至约 8mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 20 mM 至约 40 mM 的琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

进一步优选地，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 约 20 mg/mL 至约 30mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

(a) 约 30 mg/mL 至约 50mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

更进一步优选地，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 约 20mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

(a) 约 30mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

(a) 约 50mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

在可选的实施方案中，前述任一项的药物组合物是液体制剂。

本披露还提供一种含抗体药物偶联物的冻干制剂，其特征在于所述制剂复溶后可形成如上所述的药物组合物。

本披露还提供一种制备含抗体药物偶联物的冻干制剂的方法，其中包括将如上所述的药物组合物经冷冻干燥的步骤。

在可选的实施方案中，制备包含抗体药物偶联物的冻干制剂的方法中所述冷冻干燥依次包括预冻、一次干燥和二次干燥的步骤。通过冷冻制剂和随后在适于一次干燥的温度使水升华，进行冷冻干燥。在此条件下，产物温度低于制剂的低共熔点或坍塌温度。通常，一次干燥的温度范围为约-30 至 25℃（假设产物在一次干燥过程中保持冷冻）。制剂、容纳样品的容器（例如，玻璃小瓶）的大小和类型以及液体的体积决定了干燥所需的时间，所述时间的范围可为几小时至几天（例如 40-60 小时）。二次干燥阶段可在约 0-40℃ 进行，这主要取决于容器的类型和大小以及采用的蛋白的类型。二次干燥时间由产物中的期望残余水分水平决定，通常需要至少约 5 小时。通常，低压冻干的制剂的含水量小于约 5%，优选小于约 3%。压力

可与在一次干燥步骤中应用的压力相同，优选的，二次干燥的压力低于一次干燥。冷冻干燥条件可以随制剂和小瓶大小而变化。

在本披露的一个可选实施例中，将 5mL 的组合物原液进行冻干，冻干程序如下所示：预冻温度依次为 5℃ 和 -45℃，一次干燥的温度为 -20℃，真空度为 10Pa，二次干燥的温度为 25℃，真空度依次为 10Pa 和 1Pa。

在一些实施方案中，冻干制剂于 2-8℃ 稳定至少 16 天，至少 1 个月，至少 3 个月，至少 6 个月，至少 12 个月，至少 18 个月或至少 24 个月。在一些实施方案中，该冻干制剂于 40℃ 稳定至少 7 天，至少 14 天，至少 28 天或至少 30 天。

本披露还提供一种包含抗体药物偶联物的冻干制剂，所述冻干制剂通过将如上所述的抗体药物偶联物的药物组合物经冷冻干燥获得。

本披露还提供一种含抗体药物偶联物的复溶溶液，其特征在于所述复溶溶液是通过将如上所述的冻干制剂经复溶制备获得。

在可选的实施方案中，所述复溶溶液包含：

(a) 约 10 mg/mL 至约 70 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.1 mg/mL 至约 0.8mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80mg/mL 的糖，(d) 约 5mg/mL-10mg/mL 甘氨酸和(e) 约 15 mM 至约 50mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述复溶溶液的 pH 为约 5.0-6.0；

优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 约 20 mg/mL 至约 70mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80mg/mL 的糖，(d) 约 7mg/mL 至约 8mg/mL 甘氨酸和(e) 约 10 mM 至约 40 mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

更优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 约 20mg/mL 至约 50mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 至约 60mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7mg/mL 至约 8mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 20 mM 至约 40 mM 的琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述复溶溶液的 pH 为约 5.0-6.0；

进一步优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 约 20 mg/mL 至约 30 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；或

(a) 约 30 mg/mL 至约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

更进一步优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 约 20 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖, (d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐, 所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6;

(a) 约 30 mg/mL 的所述抗体药物偶联物, (b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80, (c) 约 40 mg/mL 的蔗糖, (d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐, 所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6;

(a) 约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物, (b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80, (c) 约 40 mg/mL 的蔗糖, (d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐, 所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

本披露还提供制备上述复溶溶液的方法, 其中包括将前述冻干制剂经复溶的步骤, 其复溶所用溶液选自但不限于注射用水、生理盐水或葡萄糖溶液。

本披露还提供一种制品, 其包括容器, 该容器中装有如上所述的药物组合物、冻干制剂或复溶溶液。在一些实施方案中, 该容器为中性硼硅玻璃管制注射剂瓶。

本披露还提供前述的药物组合物或冻干制剂或复溶溶液或制品在制备治疗或预防肿瘤的药物中的应用。

本披露还提供治疗疾病的方法, 包括提供前述的药物组合物或冻干制剂或复溶溶液或制品。

本披露还提供作为药物的前述的药物组合物, 或冻干制剂, 或复溶溶液, 或制品, 优选的, 所述药物用于治疗或预防肿瘤疾病。

在可选的实施方案中, 所述的疾病或肿瘤为与 HER2、HER3、B7H3 或 EGFR 表达相关的癌症。

在可选的实施方案中, 所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、肺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、白血病、骨癌、皮肤癌、甲状腺癌、胰腺癌和淋巴瘤。

如本领域技术人员所熟知的, 本披露中所述各个实施方案的一项、一些或所有特性可以进一步组合以形成本披露的其它实施方案。本披露的以上实施方案和通过组合得到的其他实施方案通过下面的详述进一步说明。

对 ADC 的制剂开发而言, 即使在低浓度条件下, 偶联过程打开的链间二硫键也存在被氧化的情况, 偶联的强疏水性毒素也一定程度上影响了抗体的稳定性。若提高浓度, 势必会加剧这一影响, 导致 ADC 更容易聚集/降解, 无法稳定存在于低浓度制剂中。我们通过合理的处方设计和筛选, 筛选出合适的高浓度处方, 保持 ADC 的稳定性。并且本发明的高浓度 ADC 制剂在临床上可能具有更大的安全治疗窗口, 同时极大缩短生产时间, 减少耗材成本 (西林瓶、胶塞、铝盖等), 提高医护人员临床给药的便利性。

## 发明详述

本披露提供一种更利于生产和给药,性能稳定的药物组合物。其中,不期望的不稳定性可包括下列任何一项或多项:聚集、脱酰胺化(例如 Asn 脱酰胺化)、氧化(例如 Met 氧化)、异构化(例如 Asp 异构化)、剪裁(clipping)/水解/片段化(例如铰链区片段化)、琥珀酰亚胺形成、不成对的半胱氨酸、毒素的解离等。具体地,本披露所述的药物组合物包含抗体药物偶联物和缓冲剂。

## 术语

为了更容易理解本披露,以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义,本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本披露所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本披露将申请 WO2020063673 中的全部内容引入本申请。

“抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)是把抗体通过连接单元与具有生物活性的细胞毒素或具有细胞杀伤活性的小分子药物相连。

“载药量”也称药物抗体比例(Drug-to-Antibody Ratio, DAR),即 ADC 中每个抗体所偶联的药物的平均数量。其可在例如每个抗体偶联约 1 至约 10 个药物的范围内,并且在某些实施例中,在每个抗体偶联约 1 至约 8 个药物的范围内,优选自 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 3-4, 3-5, 5-6, 5-7, 5-8 和 6-8 的范围。示例性的,载药量可以为 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 的均值。本披露的 ADC 通式包括与前述一定范围内的药物偶联的抗体的集合。在本披露的实施方式中,载药量可表示为 n。可用常规方法如 UV/可见光光谱法,质谱,ELISA 试验和 HPLC 测定载药量。

术语“接头单元”或“连接片段”或“连接单元”是指一端与抗体或其抗原结合片段连接而另一端与药物相连的化学结构片段或键,也可以连接其他接头后再与药物相连。

接头,包括延伸物、间隔物和氨基酸单元,可以通过本领域已知方法合成,诸如 US2005-0238649A1 中所记载的。接头可以是便于在细胞中释放药物的“可切割接头”。例如,可使用酸不稳定接头(例如脲)、蛋白酶敏感(例如肽酶敏感)接头、光不稳定接头、二甲基接头、或含二硫化物接头(Chari 等,Cancer Research 52: 127-131(1992); 美国专利 No.5,208,020)。

可以用以下非限制性方法控制细胞毒性药物的载量,包括:

- (1) 控制连接试剂和单抗的摩尔比,
- (2) 控制反应时间和温度,
- (3) 选择不同的反应试剂。

本披露所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J. biol. chem, 243, p3558 (1968) 中所述。

本披露所述的“抗体”以最广义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于全

长抗体和抗体片段（或抗原结合片段，或抗原结合部分），只要它们展现出期望的抗原结合活性。通常，天然的完整抗体由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。

本披露工程化的抗体或抗原结合片段可用常规方法制备和纯化。比如，编码重链和轻链的 cDNA 序列，可以克隆并重组至 GS 表达载体。重组的免疫球蛋白表达载体可以稳定地转染 CHO 细胞。作为一种更推荐的现有技术，哺乳动物类表达系统会导致抗体的糖基化，特别是在 Fc 区的高度保守 N 端位点。阳性的克隆在生物反应器的无血清培养基中扩大培养以生产抗体。分泌了抗体的培养液可以用常规技术纯化。比如，用含调整过的缓冲液的 A 或 G Sepharose FF 柱进行纯化。洗去非特异性结合的组分。再用 pH 梯度法洗脱结合的抗体，用 SDS-PAGE 检测抗体片段，收集。抗体可用常规方法进行过滤浓缩。可溶的混合物和多聚体，也可以用常规方法去除，比如分子筛、离子交换。得到的产物需立即冷冻，如 -70°C，或者冻干。

“缓冲剂”指通过其酸-碱共轭组分的作用而耐受 pH 变化的缓冲剂。将 pH 控制在适当范围中的缓冲剂的例子包括醋酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、组氨酸盐、草酸盐、乳酸盐、磷酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、甘氨酸甘氨酸和其它有机酸缓冲剂。

“组氨酸盐缓冲剂”是包含组氨酸根离子的缓冲剂。组氨酸盐缓冲剂的实例包括组氨酸-盐酸盐，组氨酸-醋酸盐，组氨酸-磷酸盐，组氨酸-硫酸盐等缓冲剂，优选组氨酸-醋酸盐缓冲剂，组氨酸-醋酸盐缓冲剂是组氨酸与醋酸配制而成，组氨酸盐缓冲剂是组氨酸与盐酸配制而成。

“枸橼酸盐缓冲剂”是包括枸橼酸根离子的缓冲剂。枸橼酸盐缓冲剂的实例包括枸橼酸-枸橼酸钠、枸橼酸-枸橼酸钾、枸橼酸-枸橼酸钙、枸橼酸-枸橼酸镁等。优选的枸橼酸盐缓冲剂是枸橼酸-枸橼酸钠。

“琥珀酸盐缓冲剂”是包括琥珀酸根离子的缓冲剂。琥珀酸盐缓冲剂的实例包括琥珀酸-琥珀酸钠盐、琥珀酸-琥珀酸钾、琥珀酸-琥珀酸钙盐等。优选的琥珀酸盐缓冲剂是琥珀酸-琥珀酸钠盐。示例性的，所述的琥珀酸-琥珀酸钠可由琥珀酸与氢氧化钠配制而成，或由琥珀酸与琥珀酸钠盐配制而成。

“磷酸盐缓冲剂”是包括磷酸根离子的缓冲剂。磷酸盐缓冲剂的实例包括磷酸氢二钠-磷酸二氢钠、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾、磷酸氢二钠-枸橼酸等。优选的磷酸盐缓冲剂是磷酸氢二钠-磷酸二氢钠。

“醋酸盐缓冲剂”是包括醋酸根离子的缓冲剂。醋酸盐缓冲剂的实例包括醋酸-醋酸钠、醋酸组氨酸盐、醋酸-醋酸钾、醋酸醋酸钙、醋酸-醋酸镁等。优选的醋酸盐缓冲剂是醋酸-醋酸钠。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述抗体药物偶联物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，所述其他组分例如生理学/可药用

的载体和赋形剂。药物组合物的目的是保持抗体活性成分的稳定性，促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本披露中，“药物组合物”和“制剂”并不互相排斥。

本披露中所述药物组合物的溶液形式，若无特殊说明，其中的溶剂均为水。

“冻干制剂”表示液体或溶液形式的药物组合物或液体或溶液制剂经真空冷冻干燥步骤之后获得的制剂或药物组合物。

本文所用术语“约”、“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如，在本领域每一次实行中“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多 20% 的范围。此外，特别对于生物学系统或过程而言，该术语可意味着至多一个数量级或数值的至多 5 倍。除非另外说明，否则当具体值在本申请和权利要求中出现时，“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

本披露所述的药物组合物能够达到一种稳定的效果：其中的抗体药物偶联物在贮藏后基本上保留其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学活性的药物组合物，优选地，药物组合物在贮藏后基本上保留其物理和化学稳定性以及其生物学活性。贮藏期一般基于药物组合物的预定保存期来选择。目前有多种测量蛋白质稳定性的分析技术，可测量在选定温度贮藏选定时间段后的稳定性。

稳定的制剂是在下述情况下没有观察到显著变化的制剂：在冷藏温度(2-8°C)保存至少 3 个月、优选 6 个月、更优选 1 年，且甚至更优选地多达 2 年。另外，稳定的液体制剂包括这样的液体制剂：其在包括 25°C 的温度保存包括 1 个月、3 个月、6 个月在内的时段后表现出期望的特征。稳定性的典型的例子：通过 SEC-HPLC 测得，通常不超过约 10%、优选不超过约 5% 的抗体单体发生聚集或降解。通过视觉分析，制剂是淡黄色近无色澄明液体或者无色，或澄清至稍微乳白色。所述制剂的浓度、pH 和重量克分子渗透压浓度具有不超过±10% 变化。通常观察到不超过约 10%、优选不超过约 5% 的减少。通常形成不超过约 10%、优选不超过约 5% 的聚集。

如果在目检颜色和/或澄清度后，或者通过 UV 光散射、尺寸排阻色谱法(SEC)和动态光散射(DLS)测得，抗体药物偶联物没有显示出显著的聚集增加、沉淀和/或变性，那么所述抗体药物偶联物在药物制剂中“保留它的物理稳定性”。蛋白构象的变化可以通过荧光光谱法(其确定蛋白三级结构)和通过 FTIR 光谱法(其确定蛋白二级结构)来评价。

如果抗体药物偶联物没有显示出显著的化学改变，那么所述抗体在药物制剂中“保留它的化学稳定性”。通过检测和定量化学上改变的形式蛋白，可以评估化学稳定性。经常改变蛋白化学结构的降解过程包括水解或截短(通过诸如尺寸排阻色谱法和 CE-SDS 等方法来评价)、氧化(通过诸如与质谱法或 MALDI/TOF/MS 结

合的肽谱法等方法来评价)、脱酰胺作用(通过诸如离子交换色谱法、毛细管等电聚焦、肽谱法、异天冬氨酸测量等方法来评价)和异构化(通过测量异天冬氨酸含量、肽谱法等来评价)。

如果抗体药物偶联物在给定时间的生物活性是在制备药物制剂时表现出的生物活性的预定范围内,那么所述抗体药物偶联物在药物制剂中“保留它的生物活性”。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选包含 1-3 个抗体重链可变区”意味着特定序列的抗体重链可变区可以但不必须存在。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

常规的药物组合物的制备见中国药典。

术语“载体”用于本披露的药物,是指能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系。药物载体释放和靶向系统能够减少药物降解及损失,降低副作用,提高生物利用度。如可作为载体的高分子表面活性剂由于其独特的两亲性结构,可以进行自组装,形成各种形式的聚集体,优选的实例如胶束、微乳液、凝胶、液晶、囊泡等。这些聚集体具有包载药物分子的能力,同时又对膜有良好的渗透性,可以作为优良的药物载体。

“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时,是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。“给予”和“处理”可以指例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触,以及试剂与流体的接触,其中所述流体与细胞接触。“给予”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另一种细胞体外和离体处理例如细胞。“处理”当应用于人、兽医学或研究受试者时,是指治疗处理、预防或预防性措施,研究和诊断应用。

“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂,例如包含本披露的任一种结合化合物的组合物,所述患者具有一种或多种疾病症状,而已知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常,在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂,以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量(也称作“治疗有效量”)可根据多种因素变化,例如患者的疾病状态、年龄和体重,以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法,可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本披露的实施方案(例如治疗方法或制品)在缓解每个目标疾病症状方面可能无效,但是根据本领域已知的任何统计

学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验 (H 检验)、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定, 其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化: 例如, 待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

“置换”是指溶解抗体蛋白的溶剂体系的置换, 例如, 使用稳定制剂的缓冲体系经物理操作方式将含抗体蛋白的高盐或高渗溶剂体系置换, 从而使抗体蛋白存在于稳定制剂中。所称物理操作方式包括但不限于超滤、透析或离心后复溶。

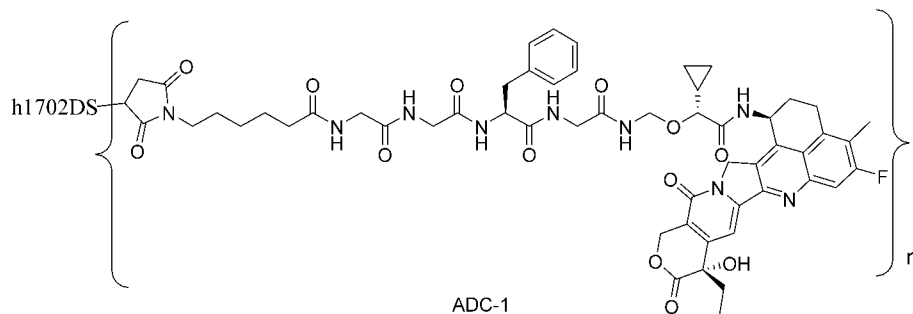
## 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本披露, 但这些实施例并非是对本披露范围的限制。本披露实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 如参照冷泉港实验室出版的《抗体技术实验手册》, 《分子克隆手册》; 或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

## 生物学评价

### 一、抗 B7H3-ADC 制剂 ADC-1 的制备

本披露的抗 B7H3-ADC 结构如下:



先用 pH 5.0 醋酸-醋酸钠缓冲液 (0.98L, 30 mM) 稀释裸抗溶液 h1702DS (6.43L, 1.39 mmol), 然后依次加入 EDTA 溶液 (0.57L, 29 mmol), pH 8.2 组氨酸-醋酸-Tris 溶液 (1.47L, 20 mM) 和 Tris 溶液 (0.2L, 1M), 充分混匀后, 加入三(2-羧乙基)膦 (TCEP) 溶液 (1.78L, 3.06 mmol), 混匀后于 12°C 下反应 2 小时, 反应结束后加入醋酸调节其 pH 至 6.0。

先将 0.57L DMSO 溶剂加入上述反应液, 然后将化合物 5-A 溶液 (参照 WO2020063673A1 说明书实施例 5 的 5-A 进行制备, 所述化合物 5-A 溶于 DMSO, 6.58g, 6.12 mmol) 滴加至反应液中, 充分混匀后, 于 12°C 下反应 1 小时。反应结束后, 加入醋酸调节其反应液至 pH 5.0。反应液经阳离子层析 (柱填料 Capto S

impAct, 洗脱相 50mM 醋酸-醋酸钠+240mM NaCl, pH5.5) 纯化后, 再经超滤换液, 即得本披露 B7H3-ADC 抗体药物偶联物的示例性产物 ADC-1。

采用 RP-HPLC 检测 DAR 值, n 为 4.1。

## 二、制剂

制剂制备与检测过程中使用的设备及结果计算方法如下:

### 1) SEC 分子排阻色谱法:

根据凝胶孔隙的孔径大小与高分子样品分子的线团尺寸间的相对关系而对溶质进行分离的分析的方法。

SEC% (SEC单体含量百分比) =  $A_{\text{单体}} / A_{\text{总}} \times 100\%$  (A单体为样品中主峰单体的峰面积, A总为所有峰面积之和。)

SEC测定用仪器: 安捷伦1260; 柱子: waters, XBrige BEH200Å SEC (300×7.8mm 3.5μm)

### 2) CE 毛细管凝胶电泳:

将凝胶移到毛细管中作为支持介质进行的一种电泳, 并在一定的电压下根据样品分子量的大小进行分离的方法。

还原CE纯度百分比 =  $A_{\text{主峰}} / A_{\text{总}} \times 100\%$  (A主峰为样品中轻链主峰+重链主峰的峰面积, A总为所有峰面积之和。)

CE测定用仪器: Beckman型号plus800

### 3) 浊度测定:

光线透过水层时受到阻碍的程度, 表示水层对于光线散射和吸收的能力, 不仅与悬浮物的含量有关, 而且还与颗粒成分、大小、形状及其表面的反射性能有关。通过对比同一蛋白样品相同浓度且同一波长(近紫外和可见光波长区域)吸收值, 吸收值越大说明浊度越大, 样品中蛋白分子聚集倾向越明显。测定仪器为多功能酶标仪 (Molecular Devices M5), 相同体积样品加入96孔板读取吸光度值。

### 4) 渗透压测定:

冰点法测定渗透压, 以冰点下降值与溶液的摩尔浓度成正比例关系为基础, 采用高灵敏度感温元件, 测定溶液结冰点, 通过电量转化为渗透压。仪器厂家罗泽Loser, 型号OM815。

### 5) 蛋白浓度测定:

本披露中的抗体药物偶联物浓度以蛋白的浓度计, 即以抗体药物偶联物中抗体部分的浓度计。

因为抗体药物偶联物中的毒素在蛋白特征吸收波长280 nm下有吸收, 同时该毒素在370 nm下也有吸收, 故用以下公式对上述蛋白浓度进行计算:

$$A_{280\text{nm}} = (C_{\text{drug}} \times E_{\text{drug-280}} + C_{\text{mAb}} \times E_{\text{mAb-280}}) \times l$$
$$A_{370\text{nm}} = C_{\text{drug}} \times E_{\text{drug-370}} \times l$$

$$\text{取 } R = \frac{E_{\text{drug-370}}}{E_{\text{drug-280}}}$$

即:

$$C_{\text{mAb}} = \frac{R \times A_{280\text{nm}} - A_{370\text{nm}}}{R \times E_{\text{mAb-280}}}$$

式中,  $A_{280\text{nm}}$ : 供试品溶液单份样品在光程为1 cm时在280 nm波长处的吸光度平均值;

$A_{370\text{nm}}$ : 供试品溶液单份样品在光程为1 cm时在370 nm波长处的吸光度平均值;

$E_{\text{mAb-280}}$ : 蛋白在280 nm波长处的质量消光系数, 为 $1.532 \text{ g}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$ ;

$E_{\text{drug-280}}$ : 毒素在280 nm波长处的质量消光系数,  $5.17 \text{ g}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$ ;

$E_{\text{drug-370}}$ : 毒素在370 nm波长处的质量消光系数,  $17.89 \text{ g}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$ ;

$R$ : 毒素消光系数在370 nm和280 nm的比值, 为3.46;

$C_{\text{mAb}}$ : 蛋白的浓度, mg/mL;

$l$ : 光程长度, cm (此处光程为1 cm)。

若供试液经过稀释, 则蛋白浓度为:  $C (\text{mg/mL}) = C_{\text{mAb}} \times N$ ,  $N$ 为稀释倍数。

蛋白浓度测定仪器: 紫外可见分光光度计, 型号: Nano Drop One。

## 6) 载药量计算 (反相高效液相色谱法, RP-HPLC)

### 1、试剂和仪器:

HPLC 系统: Waters H-Class 超高效液相色谱仪 UPLC 系统

检测器: TUV 检测器 (测量波长: 280nm)

色谱柱: BioResolve RP mAb Polyphenyl ( $2.7\mu\text{m}$   $4.6 \times 150 \text{ mm}$ )

### 2、检测条件:

柱温:  $80^\circ\text{C}$

流速:  $1.0 \text{ mL/分钟}$

流动相 A:  $0.1\%$  甲酸+ $0.025\%$  三氟乙酸(TFA)水溶液。

流动相 B:  $0.1\%$  FA+ $0.025\%$ 三氟乙酸(TFA)乙腈溶液。

梯度程序:  $27.0\%B$ - $45.0\%B$ ( $0.00$  分钟- $12.00$  分钟),  $45.0\%B$ - $80.0\%B$ ( $12.00$  分钟- $13.00$  分钟),  $80.0\%B$ - $80.0\%B$ ( $13.00$  分钟- $15.00$  分钟),  $27.0\%B$ - $27.0\%B$ ( $15.04$  分钟- $20.00$  分钟),

注入样品量:  $5.0\mu\text{L}$

### 3、数据分析

与不结合药物的抗体轻链( $L_0$ )和抗体重链( $H_0$ )相比, 结合药物的轻链(结合 1 个药物的轻链:  $L_1$ )和结合药物的重链(结合 1 个药物的重链:  $H_1$ , 结合 2 个药物的重链:  $H_2$ , 结合 3 个药物的重链:  $H_3$ , 结合 4 个药物的重链:  $H_4$ )的疏水性与其结合药物的数目成正比例的增加, 并且保留时间延长。因此, 可以以  $L_0$ 、 $L_1$ 、 $H_0$ 、 $H_1$ 、 $H_2$ 、 $H_3$  和  $H_4$  的顺序进行分别洗脱。作为比较  $L_0$  和  $H_0$  之间的保留时间的结果, 将检测峰分配给  $L_0$ 、 $L_1$ 、 $H_0$ 、 $H_1$ 、 $H_2$ 、 $H_3$  和  $H_4$  中的任何一个。

由于药物接头吸收UV，根据以下表达式，使用轻链、重链和药物接头的摩尔吸光系数，根据结合的药物的数目，对所得的峰面积进行校正。计算公式如下：

轻链  $(\epsilon_{LC-280})/(\epsilon_{LC-280} + \text{连接药物数} \times \epsilon_{drug-280})$

重链  $(\epsilon_{HC-280})/(\epsilon_{HC-280} + \text{连接药物数} \times \epsilon_{drug-280})$

备注： $\epsilon_{LC-280}$ ：轻链在280 nm的摩尔消光系数；

$\epsilon_{HC-280}$ ：重链在280 nm的摩尔消光系数；

$\epsilon_{drug-280}$ ：毒素在280 nm的摩尔消光系数。

表1 反相色谱载药量计算表

| 名称             | 连接药物数 | 校正峰面积百分比                             |
|----------------|-------|--------------------------------------|
| L <sub>0</sub> | 0     | 100*L <sub>0</sub> 校正峰面积/ LC 校正峰面积总和 |
| L <sub>1</sub> | 1     | 100*L <sub>1</sub> 校正峰面积/ LC 校正峰面积总和 |
| H <sub>0</sub> | 0     | 100*H <sub>0</sub> 校正峰面积/ HC 校正峰面积总和 |
| H <sub>1</sub> | 1     | 100*H <sub>1</sub> 校正峰面积/ HC 校正峰面积总和 |
| H <sub>2</sub> | 2     | 100*H <sub>2</sub> 校正峰面积/ HC 校正峰面积总和 |
| H <sub>3</sub> | 3     | 100*H <sub>3</sub> 校正峰面积/ HC 校正峰面积总和 |
| H <sub>4</sub> | 4     | 100*H <sub>4</sub> 校正峰面积/ HC 校正峰面积总和 |

备注：LC校正峰面积总和=L<sub>0</sub>校正峰面积+L<sub>1</sub>校正峰面积

HC校正峰面积总和=H<sub>0</sub>校正峰面积+H<sub>1</sub>校正峰面积+H<sub>2</sub>校正峰面积+H<sub>3</sub>校正峰面积+H<sub>4</sub>校正峰面积，计算出该ADC 药的载药量如下：

$$\text{载药量 } n = 2 \times \sum (\text{连接药物数} \times \text{校正峰面积百分比}) / 100$$

### 实施例 1：抗 B7H3-ADC 抗体制剂缓冲体系和 pH 筛选

使用下列缓冲液，配制含 60 mg/mL 蔗糖和 0.2mg/ml 聚山梨酯 80（简称：PS80），ADC-1 的蛋白浓度为 20mg/mL 的抗 B7H3-ADC 制剂，其中缓冲液如下：

- 1) 10mM 枸橼酸-枸橼酸钠盐（简称：CA），pH5.0；
- 2) 10mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐（简称：SA），pH5.0；
- 3) 10mM SA，pH 5.5；
- 4) 10mM 组氨酸-盐酸盐（简称：His），pH5.5；
- 5) 10mM His，pH6.0；
- 6) 10mM His，pH6.5；
- 7) 10mM 组氨酸-醋酸盐（简称：His-AA），pH5.0；
- 8) 10mM His-AA，pH5.5；
- 9) 10mM 磷酸氢二钠-磷酸二氢钠盐（简称：PB），pH6.5。

制备完成的制剂过滤，灌装，加塞，轧盖。考察样品在强制降解条件下（40℃

M1, 即 40℃高温条件下放置 1 个月; 300rpm 振摇 D10, 即振摇 10 天) 的稳定性, 并以外观、SEC 和还原 CE-SDS 为评价指标, 考察制剂稳定性。实验结果见表 2。

振摇 D10 强制降解条件下, SA 和 His-AA 缓冲体系的蛋白制剂外观优于 CA、His 和 PB 体系, SA、His-AA、CA、His 缓冲体系纯度项之间没有明显差异且优于 PB 体系; 40℃M1 强制降解条件下, SA 和 His-AA 缓冲体系的蛋白制剂外观优于 CA 和 PB 体系。综合考虑, 优选 SA 和 His-AA 作为 B7H3-ADC 制剂缓冲体系进行后续处方筛选, 优选 pH 值为 5.0-5.5, 更优选 5.5。

表 2 pH 和缓冲体系筛选实验结果

| 序号 | 放置条件   | 外观       | SEC 单体% | 还原 CE-SDS% |
|----|--------|----------|---------|------------|
| 1  | D0     | 澄明       | 95.1    | 97.3       |
|    | 振摇 D10 | 大量颗粒     | 89.9    | 96.3       |
|    | 40℃ M1 | 乳光       | 70.8    | 90.7       |
| 2  | D0     | 澄明       | 95.6    | 97.3       |
|    | 振摇 D10 | 澄明       | 91.4    | 96.2       |
|    | 40℃ M1 | 澄明       | 75.1    | 87.4       |
| 3  | D0     | 澄明       | 95.2    | 97.2       |
|    | 振摇 D10 | 澄明       | 90.4    | 96.1       |
|    | 40℃ M1 | 澄明       | 77.7    | 91.0       |
| 4  | D0     | 澄明       | 95.7    | 97.2       |
|    | 振摇 D10 | 许多颗粒     | 91.4    | 96.0       |
|    | 40℃ M1 | 澄明       | 82.6    | 90.7       |
| 5  | D0     | 澄明       | 95.2    | 97.2       |
|    | 振摇 D10 | 白色浑浊满瓶颗粒 | 91.0    | 95.8       |
|    | 40℃ M1 | 颗粒       | 83.6    | 92.6       |
| 6  | D0     | 澄明       | 94.7    | 97.1       |
|    | 振摇 D10 | 白色浑浊满瓶颗粒 | 89.4    | 93.4       |
|    | 40℃ M1 | 浑浊       | 83.9    | 92.6       |
| 7  | D0     | 澄明       | 96.2    | 97.3       |
|    | 振摇 D10 | 澄明       | 92.9    | 96.2       |
|    | 40℃ M1 | 少量颗粒     | 82.8    | 89.7       |
| 8  | D0     | 澄明       | 95.9    | 97.4       |
|    | 振摇 D10 | 澄明       | 91.4    | 95.9       |
|    | 40℃ M1 | 澄明       | 83.3    | 92.0       |
| 9  | D0     | 澄明       | 93.3    | 96.5       |
|    | 振摇 D10 | 大量颗粒     | 85.1    | 95.0       |
|    | 40℃ M1 | 颗粒       | 78.1    | 90.2       |

备注: D0 表示实验开始时, “M”表示月, 例如 M1 表示一个月

实施例 2: 抗 B7H3-ADC 抗体制剂中表面活性剂筛选

使用 10 mM SA, pH5.0 缓冲体系, 配制含 60mg/ml 蔗糖, ADC-1 的蛋白浓度为 20mg/mL 的不同种类和浓度的表面活性剂的抗 B7H3-ADC 制剂。具体如下:

- 1) 0.2 mg/mL 聚山梨酯 80（简称：PS80）；
- 2) 0.4 mg/mL PS80；
- 3) 0.2 mg/mL 聚山梨酯 20（简称：PS20）。

制备完成的制剂过滤，灌装，加塞，轧盖。将样品置于振摇（25℃，300rpm，6 天）、冻融（-35℃ -2~8℃）5 个循环和高温（40℃M1）条件下，以外观、SEC、还原 R-CE 为评价指标，考察制剂稳定性。实验结果见表 3。

实验结果显示，在放置条件下，0.2 mg/mL PS80、0.4mg/mL PS80 和 0.2 mg/mL PS20 组间外观和纯度项无显著差异。

表 3 制剂中表面活性剂筛选实验结果

| 序号 | 放置条件      | 外观 | SEC 单体% | R-CE% |
|----|-----------|----|---------|-------|
| 1  | D0        | 澄明 | 97.2    | 97.9  |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 96.5    | 97.7  |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 97.1    | 98.1  |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 92.4    | 94.6  |
| 2  | D0        | 澄明 | 97.2    | 98.1  |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 96.5    | 97.2  |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 96.6    | 98.3  |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 91.8    | 94.3  |
| 3  | D0        | 澄明 | 97.7    | 97.9  |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 96.5    | 97.6  |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 96.6    | 98.0  |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 92.5    | 94.4  |

备注：表中“D”表示天，例如 D6 表示 6 天；D0 表示实验开始时，“M”表示月，例如 M1 表示 1 个月，“FT 5Cycle”表示冻融 5 个循环。

实施例 3：抗 B7H3-ADC 抗体制剂糖的筛选

使用 10 mM SA， pH5.0 缓冲体系，配制含 0.2mg/mL 聚山梨酯 80，ADC-1 的蛋白浓度为 20mg/mL 的抗 B7H3-ADC 制剂。不同糖如下：

- 1) 60 mg/mL 蔗糖；
- 2) 60 mg/mL 海藻糖；
- 3) 50 mg/mL 甘露醇。

制备完成的制剂过滤，灌装，加塞，轧盖。考察样品在强制降解条件下（振摇 D6，即振摇 6 天；FT 5Cycle，即-35℃ -2~8℃ 冻融 5 个循环）的稳定性，并以 SEC 为评价指标，考察制剂稳定性。实验结果见表 4。

实验数据显示，在振摇 D6 和 FT5C 强制降解条件下，蔗糖和海藻糖组的 SEC 纯度项优于甘露醇组。后续在 10mM SA pH5.0 的缓冲液中制备包含 20 mg/mL 抗体，60 mg/mL 蔗糖，和 0.2 mg/mL PS80 的 抗 B7H3-ADC 抗体制剂，将制剂样品进行冻干，冻干后外观底部塌陷，后面继续进行优化，将蔗糖由 60 mg/mL 降为

40mg/mL。

表 4 辅料筛选实验结果

| 序号 | 放置条件      | 外观 | SEC 单体% |
|----|-----------|----|---------|
| 1  | D0        | 澄明 | 97.2    |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 96.5    |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 97.1    |
| 2  | D0        | 澄明 | 97.2    |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 96.4    |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 97.1    |
| 3  | D0        | 澄明 | 97.6    |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 89.5    |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 83.6    |

备注：表中“D”表示天， D0 表示实验开始时。

实施例 4：抗 B7H3-ADC 抗体制剂中渗透压调节剂筛选

使用 10 mM SA， pH5.5 缓冲体系， 配制含 40mg/mL 蔗糖， 0.2mg/mL PS80， ADC-1 的蛋白浓度为 20mg/mL 的抗 B7H3-ADC 制剂。通过提高离子强度和渗透压调节剂筛选， 使制剂渗透压控制在等渗范围内（270-330mosm）。

使用 30 mM SA， pH5.5 缓冲体系， 配制含 40mg/mL 蔗糖， 0.2mg/mL PS80， ADC-1 的蛋白浓度为 20mg/mL 的不同种类等渗渗透压调节剂的抗 B7H3-ADC 制剂。具体如下：

- 1) 58mM 精氨酸盐酸盐；
- 2) 7.6mg/mL 甘氨酸；

制备完成的制剂过滤， 灌装， 半加塞， 冻干。冻干程序如下表 5：

表 5 冻干程序

| 冻干工艺参数 | 设定温度（℃） | 设定时间（分钟） | 保持时间（分钟） | 真空度（Pa） |
|--------|---------|----------|----------|---------|
| 预冻     | 5       | 10       | 60       | N/A     |
| 预冻     | -45     | 50       | 120      | N/A     |
| 一次干燥   | -20     | 120      | 3000     | 10      |
| 二次干燥   | 25      | 60       | 1        | 10      |
|        | 25      | 1        | 600      | 1       |

考察冻干后样品在强制降解条件下（40℃ D23，即 40℃高温条件下放置 23 天）的稳定性， 并以外观、SEC 和还原 R-CE 为评价指标， 考察制剂稳定性。实验结果见表 6。

40℃ D23 强制降解条件下， 各组间纯度项无显著性差异， 甘氨酸组的外观明显优于精氨酸盐酸盐组。当样品中含 40mg/mL 蔗糖和 7.6mg/mL 甘氨酸的制剂渗透压为 300 mOsm 左右， 因此优选甘氨酸浓度为 7.6mg/mL。使用渗透压调节剂甘

氨酸，当其浓度在 5.3 mg/mL -9.8mg/ mL 时，制剂渗透压控制在等渗范围内。

表 6 制剂中渗透压调节剂筛选实验结果

| 序号 | 放置条件        | 外观        | SEC 单体% | R-CE% |
|----|-------------|-----------|---------|-------|
| 1  | 冻干前         | 澄明        | 96.9    | 96.6  |
|    | 冻干后         | 白色饼状，底部塌陷 | 97.2    | 95.7  |
|    | 冻干后 40℃ D23 | 复溶后澄明     | 96.7    | 95.2  |
| 2  | 冻干前         | 澄明        | 96.9    | 96.6  |
|    | 冻干后         | 白色饼状      | 96.7    | 96.1  |
|    | 冻干后 40℃ D23 | 复溶后澄明     | 96.6    | 95.6  |

备注：表中“D”表示天，例如 D23 表示 23 天。

实施例 5：抗 B7H3-ADC 抗体制剂中蛋白浓度的筛选

使用 30 mM SA，pH5.5 缓冲体系，配制含 40mg/mL 蔗糖，0.2mg/mL PS80，7.6mg/mL 甘氨酸的不同蛋白浓度的抗 B7H3-ADC 制剂。具体如下：

- 1) 20mg/mL ADC-1
- 2) 50mg/mL ADC-1
- 3) 60mg/mL ADC-1
- 4) 70mg/mL ADC-1

制备完成的制剂过滤，灌装，加塞，轧盖。将样品置于振摇（25℃，300rpm，6 天）、冻融（-35℃ -2~8℃）5 个循环和高温（40℃M1）条件下，以外观、SEC、DAR 值为评价指标，考察制剂稳定性。实验结果见表 7。

实验结果显示，在放置条件下，20mg/mL ADC-1、50mg/mL ADC-1、60mg/mL ADC-1 和 70mg/mL ADC-1 组间外观、纯度项和毒素载荷无显著差异。

表 7 制剂中表面活性剂筛选实验结果

| 序号 | 放置条件      | 外观 | SEC 单体% | DAR 值 |
|----|-----------|----|---------|-------|
| 1  | D0        | 澄明 | 97.4    | 4.8   |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 97.1    | 4.8   |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 97.2    | 4.8   |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 91.5    | 4.7   |
| 2  | D0        | 澄明 | 96.9    | 4.8   |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 97.1    | 4.8   |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 97.0    | 4.8   |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 90.7    | 4.7   |
| 3  | D0        | 澄明 | 97.2    | 4.8   |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 97.1    | 4.8   |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 96.9    | 4.8   |
|    | 40℃ M1    | 澄明 | 90.2    | 4.7   |
| 4  | D0        | 澄明 | 97.1    | 4.8   |
|    | 振摇 D6     | 澄明 | 97.0    | 4.8   |
|    | FT 5Cycle | 澄明 | 96.9    | 4.8   |

|  |         |    |      |     |
|--|---------|----|------|-----|
|  | 40°C M1 | 澄明 | 89.9 | 4.7 |
|--|---------|----|------|-----|

备注：表中“D”表示天，D0 表示实验开始时；“M”表示月，例如 M1 表示 1 个月，“FT 5Cycle”表示冻融 5 个循环。

实施例 6：抗 B7H3-ADC 抗体制剂稳定性实验

制备含 ADC-1 的蛋白浓度 20 mg/mL，30mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐(SA)pH5.5，40 mg/mL 蔗糖，7.6mg/mL 甘氨酸和 0.2 mg/mL PS80 的抗 B7H3-ADC 制剂。

将制备好的制剂过滤，灌装，加塞，轧盖。考察样品在强制降解条件（-35°C -2~8°C 冻融 5 个循环，或振摇 8 天）及长期放置（2~8°C 16 天）条件下，以外观、SEC 和还原 R-CE 为评价指标，考察制剂稳定性。实验结果见表 8。

实验结果显示，从外观看在各强制降解条件下保持澄明，纯度项无明显差异，具有较好的稳定性。

表 8 制剂稳定性实验结果

| 序号 | 放置条件       | 外观 | SEC 单体% | R-CE% |
|----|------------|----|---------|-------|
| 1  | D0         | 澄明 | 96.4    | 96.0  |
|    | 振摇 8 天     | 澄明 | 97.3    | 95.6  |
|    | FT5C       | 澄明 | 97.3    | 95.6  |
|    | 2~8°C 16 天 | 澄明 | 97.3    | 95.6  |

备注：表中“D”表示天，D0 表示实验开始时，FT5C 表示冻融 5 个循环。

实施例 7：B7H3-ADC 制剂处方优化实验

优化实验一：

包含 7.6mg/mL 甘氨酸，40 mg/ml 蔗糖的抗 B7H3-ADC 制剂，以 30mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐（SA）的 pH 值、ADC-1 的蛋白浓度和 PS80 浓度为变量，进行 DOE 实验设计。DOE、实验因子及水平设为：pH 值 5~6、ADC-1 的蛋白浓度 10~30mg/mL、PS80 浓度 0.1~0.3mg/mL，设计一系列处方（见表 9）。冻干样品通过 40°C 高温条件下，放置一个月的强制降解实验，以外观、SEC 为评价指标，结果见表 9。

结果显示，40°C 高温条件下放置一个月，各处方外观均澄明，纯度项 SEC 组间无明显差异。因此 B7H3-ADC 样品在 pH 值 5~6、ADC-1 的蛋白浓度 10~30mg/mL、PS80 浓度 0.1~0.3mg/mL，范围内均具有良好的稳定性。

表 9 DOE 处方筛选实验处方设计

| 序号 | pH  | 蛋白浓度<br>(mg/mL) | PS80 浓度<br>(mg/mL) |
|----|-----|-----------------|--------------------|
| 1  | 5.5 | 20              | 0.2                |
| 2  | 5   | 10              | 0.1                |
| 3  | 6   | 10              | 0.3                |
| 4  | 6   | 10              | 0.1                |
| 5  | 5   | 30              | 0.2                |

|    |     |      |       |
|----|-----|------|-------|
| 6  | 6   | 30   | 0.1   |
| 7  | 5.5 | 20   | 0.1   |
| 8  | 6   | 20   | 0.221 |
| 9  | 5.5 | 10   | 0.2   |
| 10 | 5   | 15.5 | 0.3   |
| 11 | 5.5 | 30   | 0.3   |

表 10 DOE 筛选实验结果

| 序号 | 放置条件    | 外观 | SEC 单体/% |
|----|---------|----|----------|
| 1  | D0      | 澄明 | 97.1     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.1     |
| 2  | D0      | 澄明 | 97.0     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.4     |
| 3  | D0      | 澄明 | 97.1     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.4     |
| 4  | D0      | 澄明 | 97.2     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.5     |
| 5  | D0      | 澄明 | 96.8     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.1     |
| 6  | D0      | 澄明 | 97.2     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.5     |
| 7  | D0      | 澄明 | 97.3     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.3     |
| 8  | D0      | 澄明 | 97.0     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.2     |
| 9  | D0      | 澄明 | 97.2     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.4     |
| 10 | D0      | 澄明 | 97.0     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.4     |
| 11 | D0      | 澄明 | 97.3     |
|    | 40°C M1 | 澄明 | 97.5     |

备注：表中“D”表示天，D0 表示实验开始时，“M”表示月，例如 M1 表示一个月。

优化实验二：

在 30mM SA，pH5.5 的琥珀酸-琥珀酸钠盐缓冲液，ADC-1 的蛋白浓度为 50 mg/mL，40 mg/mL 蔗糖，7.6 mg/mL 甘氨酸和 0.2 mg/mL PS80 的抗 B7H3-ADC 制剂基础上，以缓冲液浓度、pH 值、蔗糖浓度、甘氨酸浓度、PS80 浓度、ADC-1 的蛋白浓度为变量，设计一系列处方（见表 11）。冻干样品通过 40°C高温条件下，放置一个月的强制降解实验，以外观、SEC 纯度和 DAR 值为评价指标，结果见表 12。

结果显示，40°C高温条件下放置一个月，各处方外观均澄明，纯度项 SEC 以

及 DAR 毒素载荷组间无明显差异。因此 B7H3-ADC 样品在 SA 浓度 20~30mM、pH 值 5.0~5.5、ADC-1 的蛋白浓度 20~70mg/mL、蔗糖浓度 40~80mg/mL、PS80 浓度 0.2~0.8mg/mL 范围内均具有良好的稳定性。

表 11 DOE 处方筛选实验处方设计

| 序号 | 缓冲体系和 pH       | 蔗糖浓度<br>(mg/mL) | 甘氨酸浓度<br>(mg/mL) | PS80 浓度<br>(mg/mL) | 蛋白浓度<br>(mg/mL) |
|----|----------------|-----------------|------------------|--------------------|-----------------|
| 1  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.2                | 20              |
| 2  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.2                | 50              |
| 3  | 30mM SA pH 5.0 | 40              | 7.6              | 0.2                | 50              |
| 4  | 30mM SA pH 5.5 | 40              | 7.6              | 0.2                | 60              |
| 5  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.2                | 70              |
| 6  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.4                | 50              |
| 7  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.6                | 50              |
| 8  | 30mM SA pH5.5  | 40              | 7.6              | 0.8                | 50              |
| 9  | 20mM SA pH5.5  | 80              | 0                | 0.2                | 50              |
| 10 | 30mM SA pH5.5  | 80              | 0                | 0.2                | 50              |

表 12 DOE 筛选实验结果

| 序号 | 放置条件    | 外观 | SEC 单体% | DAR 值 |
|----|---------|----|---------|-------|
| 1  | D0      | 澄明 | 98.24   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.73   | 3.5   |
| 2  | D0      | 澄明 | 98.16   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.15   | 3.5   |
| 3  | D0      | 澄明 | 98.25   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.11   | 3.5   |
| 4  | D0      | 澄明 | 98.13   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 96.92   | 3.5   |
| 5  | D0      | 澄明 | 98.10   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 96.87   | 3.5   |
| 6  | D0      | 澄明 | 98.19   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.10   | 3.5   |
| 7  | D0      | 澄明 | 98.24   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.15   | 3.5   |
| 8  | D0      | 澄明 | 98.16   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.17   | 3.5   |
| 9  | D0      | 澄明 | 98.25   | 3.6   |
|    | 40°C W4 | 澄明 | 97.59   | 3.5   |

|    |        |    |       |     |
|----|--------|----|-------|-----|
| 10 | D0     | 澄明 | 98.17 | 3.6 |
|    | 40℃ W4 | 澄明 | 97.57 | 3.5 |

备注：表中“D”表示天，“W”表示周，D0 表示实验开始时，W4 表示四周。

实施例 8：抗 B7H3-ADC 抗体制剂的冻干

在 30mM SA，pH5.5 的琥珀酸-琥珀酸钠盐缓冲液中制备包含 ADC-1 的蛋白浓度为 20 mg/mL，40 mg/mL 蔗糖，7.6 mg/mL 甘氨酸和 0.2 mg/mL PS80 的抗 B7H3-ADC 抗体制剂。将制剂样品进行冻干，冻干程序为预冻、一次干燥和二次干燥，冻干程序见表 13。冻干程序结束后，真空加塞。将冻干前后样品，以外观、SEC、R-CE 为评价指标，结果见表 14 结果表明，复溶溶液可保持液体制剂良好的性能。

表 13 冻干程序

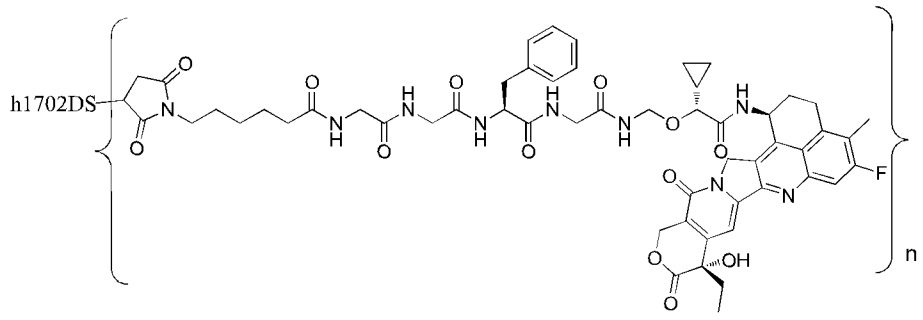
| 冻干工艺参数 | 设定温度<br>(℃) | 设定时间<br>(分钟) | 保持时间<br>(分钟) | 真空度 (Pa) |
|--------|-------------|--------------|--------------|----------|
| 预冻     | 5           | 10           | 60           | N/A      |
| 预冻     | -45         | 50           | 120          | N/A      |
| 一次干燥   | -20         | 120          | 3000         | 10       |
| 二次干燥   | 25          | 60           | 1            | 10       |
|        | 25          | 1            | 600          | 1        |

表 14 冻干前后实验结果

| 序号 | 放置条件 | 外观         | SEC 单体% |
|----|------|------------|---------|
| 1  | 冻干前  | 澄明         | 96.9    |
|    | 冻干后  | 白色饼状，复溶后澄明 | 96.7    |

## 权利要求书:

1. 一种药物组合物, 包含抗体药物偶联物和缓冲剂, 其特征在于, 所述抗体药物偶联物具有如下所示的结构:



5 其中:

h1702DS 为抗 B7H3 抗体, 包含如 SEQ ID NO:1 所示的重链和如 SEQ ID NO:2 所示的轻链;

n 为 1 至 10, 优选为 1 至 8, 更优选为 3 至 5, 更优选为约 4;

10 所述药物组合物的缓冲剂为琥珀酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂, 优选为琥珀酸-琥珀酸钠盐、组氨酸-醋酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述缓冲剂的浓度为约 10 mM 至约 50 mM, 优选为约 20mM 至约 40 mM, 更优选为约 30 mM。

15 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物的 pH 为约 4.5 至 6.5, 优选 pH 为约 5.0 至 6.0, 更优选 pH 为约 5.5 至 5.6。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物还包含表面活性剂, 所述表面活性剂优选为聚山梨酯, 更优选为聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20, 最优选为聚山梨酯 80。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述表面活性剂浓度为约 0.01 mg/mL 至约 1.0 mg/mL, 优选为约 0.2 mg/mL 至约 0.8mg/mL, 更优选为约 0.2 mg/mL。

25

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物还含糖; 优选地, 所述糖选自蔗糖、甘露醇和海藻糖; 更优选地, 所述糖为蔗糖或海藻糖。

30 7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述糖浓度为约 25 mg/mL 至约 80 mg/mL, 优选为约 40 mg/mL 至约 60mg/mL, 更优选为约 40 mg/mL。

8. 根据权利要求 1 至 7 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含氨基酸或氨基酸盐，所述氨基酸或氨基酸盐选自甘氨酸和精氨酸盐酸盐，优选为甘氨酸。

5

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，所述氨基酸或氨基酸盐浓度为约 5mg/mL 至约 10 mg/mL；优选为约 7 mg/mL 至约 8 mg/mL；更优选为约 7.6 mg/mL。

10. 根据权利要求 1 至 9 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述抗体药物偶联物浓度为以蛋白浓度计，约 10 mg/mL 至约 70mg/mL，优选为约 20 mg/mL 至约 50 mg/mL，更优选为约 20 mg/mL 至约 30 mg/mL 或约 30 mg/mL 至约 50 mg/mL，进一步优选为约 20 mg/mL 或约 30 mg/mL 或约 50 mg/mL。

11. 根据权利要求 1 至 10 任一所述的药物组合物，其特征在于，包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 70mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80mg/mL 的糖，(d) 约 7mg/mL 至约 8mg/mL 甘氨酸和(e) 约 10 mM 至约 40 mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

优选地，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 至约 80mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

更优选的，所述药物组合物包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 30 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

(a) 以蛋白浓度计，约 30 mg/mL 至约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

12. 一种含抗体药物偶联物的冻干制剂，其特征在于，所述冻干制剂复溶后可形成权利要求 1 至 11 任一项所述的药物组合物。

13. 一种制备含抗体药物偶联物的冻干制剂的方法，其特征在于，包括将权利

要求 1 至 11 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥的步骤。

14. 一种含抗体药物偶联物的冻干制剂，其特征在于，所述冻干制剂通过将权利要求 1 至 11 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得。

5

15. 一种含抗体药物偶联物的复溶溶液，其特征在于，所述复溶溶液是通过将权利要求 12 或 14 所述的冻干制剂经复溶制备获得，复溶溶液包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 70mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯，(c) 约 25 mg/mL 至约 80mg/mL 的糖，  
10 (d) 约 7mg/mL 至约 8mg/mL 甘氨酸和(e) 约 10 mM 至约 40 mM 的琥珀酸盐缓冲剂；所述组合物的 pH 为约 5.0-6.0；

优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 至约 0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 至约 80mg/mL 的蔗糖，  
15 (d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

更优选地，所述复溶溶液包含如下组分：

(a) 以蛋白浓度计，约 20 mg/mL 至约 30 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和  
20 (e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6；

(a) 以蛋白浓度计，约 30 mg/mL 至约 50 mg/mL 的所述抗体药物偶联物，(b) 约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(c) 约 40 mg/mL 的蔗糖，(d) 约 7.6mg/mL 甘氨酸和  
(e) 约 30 mM 琥珀酸-琥珀酸钠盐，所述组合物的 pH 为约 5.5-5.6。

25 16. 一种制品，其特征在于，包括容器，该容器中装有如权利要求 1 至 11 中任一项所述的药物组合物、权利要求 12 或 14 所述的冻干制剂或权利要求 15 所述的复溶溶液。

17. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的药物组合物、权利要求 12 或 14 所述的冻干制剂、权利要求 15 所述的复溶溶液或权利要求 16 所述制品，在制备治疗疾病的药物中的用途；优选地，所述的疾病为与 B7H3 表达相关的癌症；更优选地，所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、肺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、白血病、骨癌、皮肤癌、  
35 甲状腺癌、胰腺癌和淋巴瘤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100483

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K39/395(2006.01)i; A61K47/68(2017.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统, Chinese Patent Sequence Search System: 上海翰森生物医药科技有限公司; 常州恒邦药业有限公司; 江苏豪森药业集团有限公司, 毛东杰, 偶联物, conjugate, 依喜替康, exatecan, B7H3, h1702, 缓冲剂, PBS, buffer, 琥珀酸, succinic, 聚山梨酯, 吐温, tween, 糖, 蔗糖, sugar, 甘氨酸, Ala, SEQ ID NOs: 1-2

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2021190581 A1 (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 30 September 2021 (2021-09-30)<br>description, abstract, and claims 1-11 and 14-19                    | 1-17                  |
| Y         | WO 2020063673 A1 (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 April 2020 (2020-04-02)<br>description, page 44, paragraphs 3-10, and page 46, embodiment 11       | 1-17                  |
| Y         | WO 2021190586 A1 (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 30 September 2021 (2021-09-30)<br>description, page 28, lines 10-29, page 51, line 20-page 52, line 9 | 1-17                  |
| Y         | CN 101237881 A (IMMUNOGEN INC.) 06 August 2008 (2008-08-06)<br>description, abstract, and claims 1 and 4                                                                  | 8-17                  |
| A         | WO 2021136274 A1 (BIO-THERA SOLUTIONS, LTD.) 08 July 2021 (2021-07-08)<br>entire document                                                                                 | 1-17                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “D” document cited by the applicant in the international application  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2023

Date of mailing of the international search report

20 September 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/CN2023/100483****C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2020233534 A1 (BIO-THERA SOLUTIONS, LTD.) 26 November 2020 (2020-11-26)<br>entire document                | 1-17                  |
| A         | CN 105163763 A (ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG et al.) 16 December 2015<br>(2015-12-16)<br>entire document | 1-17                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/100483**

| Patent document cited in search report |            |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| WO                                     | 2021190581 | A1 | 30 September 2021                 | BR                      | 112022019073 | A2 | 08 November 2022                  |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 20220157998  | A  | 29 November 2022                  |
|                                        |            |    |                                   | JP                      | 2023518583   | A  | 02 May 2023                       |
|                                        |            |    |                                   | AU                      | 2021243073   | A1 | 13 October 2022                   |
|                                        |            |    |                                   | TW                      | 202144013    | A  | 01 December 2021                  |
|                                        |            |    |                                   | US                      | 2023165969   | A1 | 01 June 2023                      |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 4129345      | A1 | 08 February 2023                  |
|                                        |            |    |                                   | CA                      | 3175733      | A1 | 30 September 2021                 |
| WO                                     | 2020063673 | A1 | 02 April 2020                     | MX                      | 2021003446   | A  | 15 June 2021                      |
|                                        |            |    |                                   | JP                      | 2022512568   | A  | 07 February 2022                  |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 3854816      | A1 | 28 July 2021                      |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 3854816      | A4 | 07 September 2022                 |
|                                        |            |    |                                   | TW                      | 202028242    | A  | 01 August 2020                    |
|                                        |            |    |                                   | CA                      | 3114474      | A1 | 02 April 2020                     |
|                                        |            |    |                                   | AU                      | 2019351427   | A1 | 15 April 2021                     |
|                                        |            |    |                                   | BR                      | 112021004829 | A2 | 08 June 2021                      |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 20210068457  | A  | 09 June 2021                      |
|                                        |            |    |                                   | US                      | 2021347894   | A1 | 11 November 2021                  |
| WO                                     | 2021190586 | A1 | 30 September 2021                 | TW                      | 202144015    | A  | 01 December 2021                  |
| CN                                     | 101237881  | A  | 06 August 2008                    | ZA                      | 200800146    | A  | 28 October 2009                   |
|                                        |            |    |                                   | ZA                      | 200800146    | A  | 28 October 2009                   |
| WO                                     | 2021136274 | A1 | 08 July 2021                      | None                    |              |    |                                   |
| WO                                     | 2020233534 | A1 | 26 November 2020                  | None                    |              |    |                                   |
| CN                                     | 105163763  | A  | 16 December 2015                  | RU                      | 2015144287   | A  | 24 April 2017                     |
|                                        |            |    |                                   | RU                      | 2015144287   | A3 | 19 March 2018                     |
|                                        |            |    |                                   | NZ                      | 630826       | A  | 30 June 2017                      |
|                                        |            |    |                                   | RU                      | 2020125266   | A  | 24 September 2020                 |
|                                        |            |    |                                   | JP                      | 2016515511   | A  | 30 May 2016                       |
|                                        |            |    |                                   | JP                      | 6382935      | B2 | 29 August 2018                    |
|                                        |            |    |                                   | ES                      | 2727134      | T3 | 14 October 2019                   |
|                                        |            |    |                                   | NZ                      | 732015       | A  | 28 January 2022                   |
|                                        |            |    |                                   | AU                      | 2020277164   | A1 | 24 December 2020                  |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 2968588      | A1 | 20 January 2016                   |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 2968588      | B1 | 09 January 2019                   |
|                                        |            |    |                                   | TW                      | 202146054    | A  | 16 December 2021                  |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 20150131366  | A  | 24 November 2015                  |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 102305226    | B1 | 29 September 2021                 |
|                                        |            |    |                                   | JP                      | 2018184468   | A  | 22 November 2018                  |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 20220139443  | A  | 14 October 2022                   |
|                                        |            |    |                                   | CA                      | 2906130      | A1 | 18 September 2014                 |
|                                        |            |    |                                   | KR                      | 20210118238  | A  | 29 September 2021                 |
|                                        |            |    |                                   | US                      | 2014286969   | A1 | 25 September 2014                 |
|                                        |            |    |                                   | RS                      | 58666        | B1 | 28 June 2019                      |
|                                        |            |    |                                   | TW                      | 201945032    | A  | 01 December 2019                  |
|                                        |            |    |                                   | SG                      | 11201507430  | RA | 29 October 2015                   |
|                                        |            |    |                                   | EP                      | 3517132      | A1 | 31 July 2019                      |
|                                        |            |    |                                   | SG                      | 10201707633  | VA | 29 November 2017                  |
|                                        |            |    |                                   | ME                      | 03457        | B  | 20 January 2020                   |
|                                        |            |    |                                   | AU                      | 2018267662   | A1 | 13 December 2018                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/100483**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | HK 1219044 A1           | 24 March 2017                        |
|                                           |                                      | JP 2020143152 A         | 10 September 2020                    |
|                                           |                                      | AU 2014228172 A1        | 24 September 2015                    |
|                                           |                                      | AU 2014228172 B2        | 06 December 2018                     |
|                                           |                                      | KR 20220041957 A        | 01 April 2022                        |
|                                           |                                      | MX 2020000333 A         | 13 July 2020                         |
|                                           |                                      | PT 2968588 T            | 08 May 2019                          |
|                                           |                                      | BR 112015023391 A2      | 28 November 2017                     |
|                                           |                                      | BR 112015023391 A8      | 30 January 2018                      |
|                                           |                                      | WO 2014143765 A1        | 18 September 2014                    |
|                                           |                                      | WO 2014143765 A8        | 11 September 2015                    |
|                                           |                                      | SI 2968588 T1           | 31 May 2019                          |
|                                           |                                      | LT 2968588 T            | 10 May 2019                          |
|                                           |                                      | AU 2023200432 A1        | 02 March 2023                        |
|                                           |                                      | MX 2015012549 A         | 21 June 2016                         |
|                                           |                                      | DK 2968588 T3           | 23 April 2019                        |
|                                           |                                      | HK 1217644 A1           | 20 January 2017                      |
|                                           |                                      | TW 201519903 A          | 01 June 2015                         |
|                                           |                                      | TWI 689313 B            | 01 April 2020                        |
|                                           |                                      | TR 201905313 T4         | 21 May 2019                          |
|                                           |                                      | IL 274881 A             | 30 July 2020                         |
|                                           |                                      | PL 2968588 T3           | 30 August 2019                       |
|                                           |                                      | IL 241009 A0            | 30 November 2015                     |
|                                           |                                      | JP 2022126754 A         | 30 August 2022                       |
|                                           |                                      | HUE 044071 T2           | 30 September 2019                    |
|                                           |                                      | HRP 20190672 T1         | 23 August 2019                       |
|                                           |                                      | US 2020282072 A1        | 10 September 2020                    |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/100483

## A. 主题的分类

A61K39/395 (2006.01) i; A61K47/68 (2017.01) i; A61K9/19 (2006.01) i; A61P35/00 (2006.01) i

按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)

IPC: A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

CNABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, baidu, Pubmed, STN on web, genbank, NCBI, 中文专利序列检索系统, 上海翰森生物医药科技有限公司; 常州恒邦药业有限公司; 江苏豪森药业集团有限公司, 毛东杰, 偶联物, conjugate, 依喜替康, exatecan, B7H3, h1702, 缓冲剂, PBS, buffer, 琥珀酸, succinic, 聚山梨酯, 吐温, tween, 糖, 蔗糖, sugar, 甘氨酸, Ala, SEQ ID NOs: 1-2

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                 | 相关的权利要求 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Y    | WO 2021190581 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30)<br>说明书摘要, 权利要求1-11, 14-19           | 1-17    |
| Y    | WO 2020063673 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2020年4月2日 (2020 - 04 - 02)<br>说明书第44页第3-10段, 第46页实施例11          | 1-17    |
| Y    | WO 2021190586 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30)<br>说明书第28页第10-29行, 第51页第20行-第52页第9行 | 1-17    |
| Y    | CN 101237881 A (免疫基因公司) 2008年8月6日 (2008 - 08 - 06)<br>说明书摘要, 权利要求1、4                              | 8-17    |
| A    | WO 2021136274 A1 (百奥泰生物制药股份有限公司) 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08)<br>全文                                 | 1-17    |
| A    | WO 2020233534 A1 (百奥泰生物制药股份有限公司) 2020年11月26日 (2020 - 11 - 26)<br>全文                               | 1-17    |

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年9月12日

国际检索报告邮寄日期

2023年9月20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

陈皓

电话号码 (+86) 010-53962068

## 国际检索报告

|       |
|-------|
| 国际申请号 |
|-------|

PCT/CN2023/100483

### C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落                                                   | 相关的权利要求 |
|------|-------------------------------------------------------------------|---------|
| A    | CN 105163763 A (阿布维德国有限责任公司 等) 2015年12月16日 (2015 - 12 - 16)<br>全文 | 1-17    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/100483

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO          | 2021190581 | A1 | 2021年9月30日     | BR   | 112022019073 | A2 | 2022年11月8日     |
|             |            |    |                | KR   | 20220157998  | A  | 2022年11月29日    |
|             |            |    |                | JP   | 2023518583   | A  | 2023年5月2日      |
|             |            |    |                | AU   | 2021243073   | A1 | 2022年10月13日    |
|             |            |    |                | TW   | 202144013    | A  | 2021年12月1日     |
|             |            |    |                | US   | 2023165969   | A1 | 2023年6月1日      |
|             |            |    |                | EP   | 4129345      | A1 | 2023年2月8日      |
|             |            |    |                | CA   | 3175733      | A1 | 2021年9月30日     |
| WO          | 2020063673 | A1 | 2020年4月2日      | MX   | 2021003446   | A  | 2021年6月15日     |
|             |            |    |                | JP   | 2022512568   | A  | 2022年2月7日      |
|             |            |    |                | EP   | 3854816      | A1 | 2021年7月28日     |
|             |            |    |                | EP   | 3854816      | A4 | 2022年9月7日      |
|             |            |    |                | TW   | 202028242    | A  | 2020年8月1日      |
|             |            |    |                | CA   | 3114474      | A1 | 2020年4月2日      |
|             |            |    |                | AU   | 2019351427   | A1 | 2021年4月15日     |
|             |            |    |                | BR   | 112021004829 | A2 | 2021年6月8日      |
|             |            |    |                | KR   | 20210068457  | A  | 2021年6月9日      |
|             |            |    |                | US   | 2021347894   | A1 | 2021年11月11日    |
| WO          | 2021190586 | A1 | 2021年9月30日     | TW   | 202144015    | A  | 2021年12月1日     |
| CN          | 101237881  | A  | 2008年8月6日      | ZA   | 200800146    | A  | 2009年10月28日    |
|             |            |    |                | ZA   | 200800146    | A  | 2009年10月28日    |
| WO          | 2021136274 | A1 | 2021年7月8日      | 无    |              |    |                |
| WO          | 2020233534 | A1 | 2020年11月26日    | 无    |              |    |                |
| CN          | 105163763  | A  | 2015年12月16日    | RU   | 2015144287   | A  | 2017年4月24日     |
|             |            |    |                | RU   | 2015144287   | A3 | 2018年3月19日     |
|             |            |    |                | NZ   | 630826       | A  | 2017年6月30日     |
|             |            |    |                | RU   | 2020125266   | A  | 2020年9月24日     |
|             |            |    |                | JP   | 2016515511   | A  | 2016年5月30日     |
|             |            |    |                | JP   | 6382935      | B2 | 2018年8月29日     |
|             |            |    |                | ES   | 2727134      | T3 | 2019年10月14日    |
|             |            |    |                | NZ   | 732015       | A  | 2022年1月28日     |
|             |            |    |                | AU   | 2020277164   | A1 | 2020年12月24日    |
|             |            |    |                | EP   | 2968588      | A1 | 2016年1月20日     |
|             |            |    |                | EP   | 2968588      | B1 | 2019年1月9日      |
|             |            |    |                | TW   | 202146054    | A  | 2021年12月16日    |
|             |            |    |                | KR   | 20150131366  | A  | 2015年11月24日    |
|             |            |    |                | KR   | 102305226    | B1 | 2021年9月29日     |
|             |            |    |                | JP   | 2018184468   | A  | 2018年11月22日    |
|             |            |    |                | KR   | 20220139443  | A  | 2022年10月14日    |
|             |            |    |                | CA   | 2906130      | A1 | 2014年9月18日     |
|             |            |    |                | KR   | 20210118238  | A  | 2021年9月29日     |
|             |            |    |                | US   | 2014286969   | A1 | 2014年9月25日     |
|             |            |    |                | RS   | 58666        | B1 | 2019年6月28日     |
|             |            |    |                | TW   | 201945032    | A  | 2019年12月1日     |
|             |            |    |                | SG   | 11201507430  | RA | 2015年10月29日    |
|             |            |    |                | EP   | 3517132      | A1 | 2019年7月31日     |
|             |            |    |                | SG   | 10201707633  | VA | 2017年11月29日    |
|             |            |    |                | ME   | 03457        | B  | 2020年1月20日     |
|             |            |    |                | AU   | 2018267662   | A1 | 2018年12月13日    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/100483

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利               | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|----------------|--------------------|----------------|
|             |                | HK 1219044 A1      | 2017年3月24日     |
|             |                | JP 2020143152 A    | 2020年9月10日     |
|             |                | AU 2014228172 A1   | 2015年9月24日     |
|             |                | AU 2014228172 B2   | 2018年12月6日     |
|             |                | KR 20220041957 A   | 2022年4月1日      |
|             |                | MX 2020000333 A    | 2020年7月13日     |
|             |                | PT 2968588 T       | 2019年5月8日      |
|             |                | BR 112015023391 A2 | 2017年11月28日    |
|             |                | BR 112015023391 A8 | 2018年1月30日     |
|             |                | WO 2014143765 A1   | 2014年9月18日     |
|             |                | WO 2014143765 A8   | 2015年9月11日     |
|             |                | SI 2968588 T1      | 2019年5月31日     |
|             |                | LT 2968588 T       | 2019年5月10日     |
|             |                | AU 2023200432 A1   | 2023年3月2日      |
|             |                | MX 2015012549 A    | 2016年6月21日     |
|             |                | DK 2968588 T3      | 2019年4月23日     |
|             |                | HK 1217644 A1      | 2017年1月20日     |
|             |                | TW 201519903 A     | 2015年6月1日      |
|             |                | TWI 689313 B       | 2020年4月1日      |
|             |                | TR 201905313 T4    | 2019年5月21日     |
|             |                | IL 274881 A        | 2020年7月30日     |
|             |                | PL 2968588 T3      | 2019年8月30日     |
|             |                | IL 241009 A0       | 2015年11月30日    |
|             |                | JP 2022126754 A    | 2022年8月30日     |
|             |                | HUE 044071 T2      | 2019年9月30日     |
|             |                | HRP 20190672 T1    | 2019年8月23日     |
|             |                | US 2020282072 A1   | 2020年9月10日     |