



(21) 申請案號：110105518 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 18 日

(51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/18 (2006.01)*
A61K47/12 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61K9/08 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/02/18 美國 62/978,201

(71) 申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72) 發明人：羅深 羅倫 ROSCHEN, LAUREN (US) ; 里托基 珍妮佛 LITOWSKI, JENNIFER (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：93 項 圖式數：10 共 90 頁

(54) 名稱

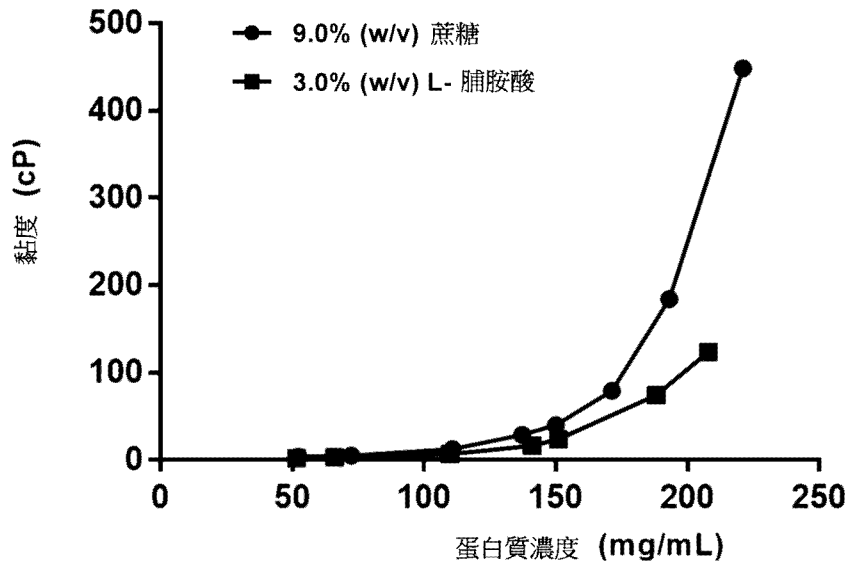
人抗 TSLP 抗體之配製物及其使用方法

(57) 摘要

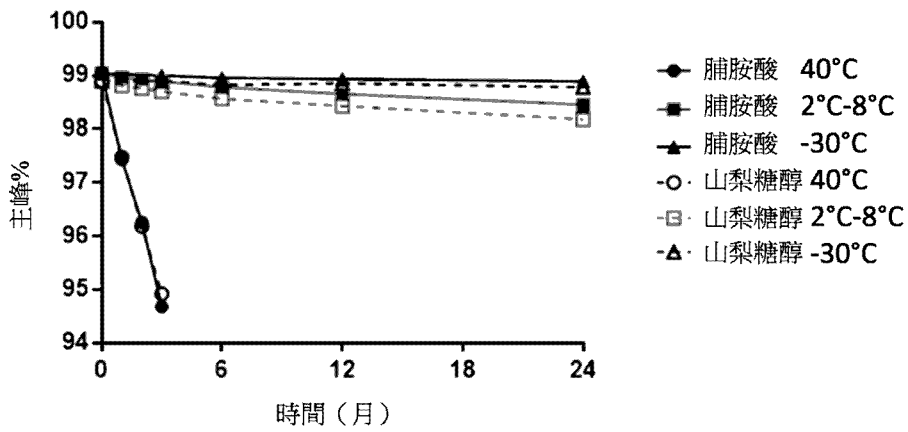
本文提供了包含大於約 100 mg/mL 的抗 TSLP 抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑的組成物，該等組成物包含大於約 100 mg/mL 的抗 TSLP 抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。還提供了用於治療受試者的炎性疾病之方法。

Provided herein are compositions comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer. Methods for treating an inflammatory disease in a subject are further provided.

指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】



202144004

【發明摘要】

【中文發明名稱】 人抗TSLP抗體之配製物及其使用方法

【英文發明名稱】 FORMULATIONS OF HUMAN ANTI-TSLP

ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME

【中文】 本文提供了包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑的組成物，該等組成物包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。還提供了用於治療受試者的炎性疾病之方法。

【英文】 Provided herein are compositions comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer. Methods for treating an inflammatory disease in a subject are further provided.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 人抗TSLP抗體之配製物及其使用方法

【英文發明名稱】 FORMULATIONS OF HUMAN ANTI-TSLP

ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明關於人抗TSLP單株抗體，包括泰派魯單抗（tezepelumab）的高濃度水性配製物及其生物類似物（biosimilar）。

藉由引用併入以電子方式提交的材料

【0002】 藉由引用整體併入的是與本文同時提交的電腦可讀核苷酸/胺基酸序列表，其鑒定如下：名稱為「55238_Seqlisting.txt」的9,856位元組ASCII（文本）文件；創建於2021年2月16日。

【先前技術】

相關技術

【0003】 在最近的2期、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，將泰派魯單抗（也稱為AMG 157和MED9929）以範圍為70 mg至280 mg的劑量投與至人。與接受安慰劑的受試者相比，接受泰派魯單抗的受試者表現出更低的臨床上顯著的氣喘惡化率。

【0004】 藥物配製物中的蛋白質濃度增加可引起穩定性問題，例如會導致形成高分子量物質（HMWS）的蛋白質聚集。在一些蛋白質配製物中，可能

特別關注HMWS，尤其是保留單體對應物的大部分天然構型的那些HMWS。聚集也可能影響治療性蛋白質的皮下生物可用度及藥物動力學。

【0005】 填充及精加工操作以及藥物產品的投與可涉及使蛋白質溶液流過活塞泵、蠕動泵或注射針的步驟。這種過程可能賦予剪切應力及機械應力，由此可能致使蛋白質變性且造成聚集。在蛋白質溶液較濃時，此現象可能加重。

【發明內容】

【0006】 本文提供了用於抗TSLP抗體的改善的配製物，該改善的配製物具有增加的穩定性和低黏度、同時含有高濃度的抗體。

【0007】 本揭露之一個方面係組成物，該組成物包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。在示例性方面中，該抗TSLP抗體以小於約200 mg/mL或小於約150 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在示例性方面中，該抗TSLP抗體以約110 mg/mL至約140 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在示例性方面中，該抗TSLP抗體以約110 mg/mL \pm 10%或約140 mg/mL \pm 10%的濃度存在於該組成物中。視需要，該抗TSLP抗體以約105 mg/mL至約115 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在示例性方面中，該界面活性劑係兩親性的和非離子性的。在示例性方面中，該界面活性劑係聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80、或其混合物。在示例性實例中，該界面活性劑以小於或約0.015% (w/v) \pm 0.005% (w/v)，例如約0.005% (w/v) 至約0.015% (w/v) 界面活性劑的濃度存在於該組成物中。在一些情況下，該界面活性劑之濃度係約0.005% (w/v)、0.010% (w/v)、或0.015% (w/v)。在示例性方面中，該組成物包含小於約3.0% (w/v) 脯胺酸，例如約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) 脯胺酸，或約2.5% (w/v) 至約2.8% (w/v) 脯胺酸。在示例性實例中，該脯胺酸係L-脯

胺酸。在某些方面中，脯胺酸係存在於該組成物中的唯一胺基酸。在示例性方面中，該緩衝劑選自由以下組成之群組：琥珀酸鹽、麩胺酸鹽、組胺酸、和乙酸鹽。在較佳的實例中，該緩衝劑係乙酸鹽。在示例性方面中，該組成物包含約1 mM至約50 mM緩衝劑，例如約10 mM至約30 mM緩衝劑，視需要，約15 mM至約30 mM緩衝劑、約20 mM至約30 mM緩衝劑、或約10 mM至約25 mM緩衝劑。視需要，該緩衝劑包含約20 mM至約2 mM緩衝劑（例如，約20 mM至約28 mM緩衝劑、約23 mM至約28 mM、或約24 mM至約28 mM）。在示例性方面中，該組成物包含不超過0.001% (w/v) 的糖或檸檬酸鹽，視需要，其中該糖係二糖，例如海藻糖和蔗糖。在示例性方面中，該組成物係液體，並且視需要，pH小於約6.0，視需要，小於約5.5。在某些方面中，pH係約4.5至約5.5、或約4.8至約5.4、或約4.9、約5.2、或約5.4。在示例性方面中，該組成物之特徵在於相對於不包含脯胺酸的液體組成物，黏度降低。例如，在一些情況下，該組成物之特徵在於當該抗TSLP抗體之濃度小於155 mg/mL時，在約20°C至約25°C下的黏度小於約24 cP，視需要，當該抗TSLP抗體之濃度係約110 mg/mL時，黏度係約6 cP，或者當該抗TSLP抗體之濃度係約140 mg/mL時，黏度係約15 cP。在一些方面中，該組成物之特徵在於黏度係約5 cP至約20 cP。在不同情況下，該組成物係等滲的或者具有處於約200 mOsm/kg至約500 mOsm/kg、或約225 mOsm/kg至約400 mOsm/kg、或約250 mOsm/kg至約350 mOsm/kg範圍內的滲透壓。在示例性實例中，該組成物適合於在25°C、30°C、或在40°C下短期儲存或者在約-30°C或約2°C至約8°C下長期儲存。例如，如藉由尺寸排阻層析法（SEC）確定的，在2°C至8°C下儲存6個月後，小於0.5%的治療性蛋白質被降解，視需要，其中該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。還例如，如藉由尺寸排阻層析法（SEC）確定的，在2°C至8°C下儲存約24個月至約36個月後，小於5%的抗體被降解，視需要，其中在2°C至8°C下儲存24個月或36個月

後，小於2%的抗體被降解。在多個方面中，如藉由SEC確定的，在約25°C下儲存至少2週後（視需要，至少1個月後、至少2個月後、至少3個月後、至少4個月後、至少5個月後或至少6個月後），小於5%的抗體被降解。在不同情況下，如藉由SEC確定的，在2°C至8°C下儲存約24個月至約36個月後，隨後在約25°C下儲存至少2週或至少1個月或至少2個月後，小於5%的抗體被降解。在示例性實例中，該抗TSLP抗體係IgG2抗體。在一些方面中，該抗TSLP抗體與SEQ ID NO: 2的胺基酸29-159中所示的TSLP多肽特異性結合。視需要，該抗體的兩個結合位點具有與TSLP的相同的結合。在示例性實例中，該抗TSLP抗體包含 (A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列；和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列；和 (B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列，和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。在示例性方面中，該抗TSLP抗體包含：(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域選自由以下組成之群組：(i) 與SEQ ID NO:12具有至少80%同一性的胺基酸序列；(ii) 由與SEQ ID NO:11具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；和 (B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域選自由以下組成之群組：(i) 與SEQ ID NO:10具有至少80%同一性的胺基酸序列；(ii) 由與SEQ ID NO:9具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者 (C) (A) 的輕鏈可變結構域和 (B) 的重鏈可變結構域。

【0008】本揭露之另一個方面係組成物，該組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL泰派魯單抗、約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物之黏度小於約20 cP，並且pH小於約5.5。視需要，該pH係5.2，視需要，其中在約20°C至約25°C下的黏度係約15 cP。

【0009】本揭露之另一個方面係組成物，該組成物包含約110 mg/mL的抗TSLP抗體、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物的pH係約5.2。視需要，該組成物包含約22 mM至約26 mM乙酸鹽，或約24 mM至約26 mM。

【0010】本揭露之另一個方面係組成物，該組成物包含約140 mg/mL的抗TSLP抗體、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.5% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物的pH係約5.2。視需要，該組成物包含約25 mM至約26 mM乙酸鹽。

【0011】在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、24 mM乙酸鹽、2.5% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、10 mM乙酸鹽、3.0% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。

【0012】本揭露之另一個方面係製品，該製品包含當前揭露的任一種組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約3 mL）的組成物。

【0013】本揭露之另一個方面係預填充注射器，該預填充注射器包含當前揭露的任一種組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約3 mL）的組成物。

【0014】本揭露之另一個方面係小瓶，該小瓶包含當前揭露的任一種組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約3 mL）的組成物。

【0015】還提供一種自動注射器，該自動注射器含有本文所述之組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約3 mL）的組成物。在多種實施方式中，該自動注射器係Ypsomed YpsoMate®。在多種實施方式中，該自動注射器揭露於WO 2018/226565、WO 2019/094138、WO 2019/178151、WO 20120/072577、WO2020/081479、WO 2020/081480、PCT/US20/70590、PCT/US20/70591、PCT/US20/53180、PCT/US20/53179、PCT/US20/53178、或PCT/US20/53176。

【0016】本揭露之另一個方面係用於治療受試者的炎性疾病之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如前述請求項中任一項所述之組成物。在示例性實例中，該炎性疾病選自由以下組成之群組：氣喘、異位性皮炎、慢性阻塞性肺病（COPD）、嗜酸細胞性食管炎（EoE）、鼻瘻肉、慢性自發性蕁麻疹、Ig驅動的疾病（例如IgA腎病&狼瘡性腎炎）、嗜酸細胞性胃炎、無鼻瘻肉的慢性鼻竇炎和特發性肺纖維化（IPF）。在示例性方面中，該方法包括以每2週或每4週的間隔投與該組成物。視需要，將該組成物投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期。在多個實施方式中，該炎性疾病係重度氣喘。在一些方面中，該氣喘係重度氣喘、嗜酸細胞性氣喘或非嗜酸細胞性氣喘、或低嗜酸細胞氣喘。在示例性實例中，該受試者係成年人。在可替代的方面中，該受試者係兒童或青少年。在示例性實例中，該投與減少該受試者的血液、痰液、支氣管肺泡液或肺中的嗜酸細胞。在一些方面中，該投與將該受試者中的細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體。在某些方面中，該投與改善受試者中選自由以下組成之群組的一或多個氣喘量度：用力呼氣量（FEV）、FEV1

可逆性、用力肺活量（FCV）、FeNO、氣喘控制問卷-6得分和AQLQ(S) +12得分。在示例性方面中，如藉由氣喘症狀日誌測量的，該投與改善氣喘的一或多種症狀。在多個實施方式中，該投與為皮下或靜脈內。在多個實施方式中，該投與為皮下。

【0017】 本揭露之另一個方面係供儲存或使用的組成物的呈現形式，例如，於單次使用小瓶，單次使用注射器，或者玻璃、玻璃內襯或玻璃塗覆主容器中。

【0018】 本揭露之另一個方面提供泰派魯單抗或另一個人抗TSLP單株抗體或其抗原結合部分用於製造如本文所述之用以治療需要抗TSLP單株抗體的受試者的藥物之用途。

【0019】 本揭露之另一個方面係套組（kit），該套組包括本文所述之組成物或製品，以及包裝插頁、包裝標籤、說明書或者指導或揭露本文中所揭露的任何方法或實施方式的其他標記。

【0020】 本揭露之另一個方面係製備穩定的液體抗體組成物之方法，該穩定的液體抗體組成物具有小於約24 cP的黏度並且包含小於約200 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑和緩衝劑，所述方法包括(i) 將包含以第一濃度的抗體、乙酸鹽和脯胺酸的第一溶液與包含乙酸鹽和脯胺酸的緩衝劑組合，以獲得包含約110 mg/mL至約140 mg/mL泰派魯單抗、脯胺酸和乙酸鹽的溶液以及(ii) 向該溶液中添加界面活性劑以達到約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 界面活性劑的最終濃度。在一些方面中，添加脯胺酸後，該穩定的液體組成物之黏度小於約20 cP。在示例性方面中，將包含約200 mM至約300 mM脯胺酸的溶液與第一溶液組合。在示例性方面中，該脯胺酸係L-脯胺酸。在某些實例中，該界面活性劑係聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20。在示例性方面中，該緩衝劑由冰乙酸製成。在多個方面中，該緩衝劑包含約1 mM至約30 mM乙酸鹽，視需要，約5

mM至約15 mM乙酸鹽。在一些情況下，該穩定的液體抗體組成物的pH係約5.2。

【0021】 在另外的方面，提供了製備穩定的液體抗體組成物之方法，該組成物具有小於約24 cP的黏度並包含小於約200 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑和緩衝劑，所述方法包括用包含約10 mM至約20 mM乙酸鹽和約2.7% (w/v) 至約3.3% (w/v)，pH約4.9至約5.5的緩衝劑配製抗TSLP抗體，以及(ii) 添加界面活性劑以達到約0.005% (w/v) \pm 0.015% (w/v) 界面活性劑的最終濃度。在多個實施方式中，該緩衝劑使用冰乙酸製成。在多個實施方式中，將緩衝劑使用氫氧化鈉滴定至pH 5.2。

【0022】 還提供用於注射的溶液，該溶液 (i) 包含約 110 mg/mL至約115 mg/mL泰派魯單抗、約24 mM至約26 mM使用冰乙酸製成的乙酸鹽、約2.4%至約2.6% (w/v) L-脯胺酸、約0.01%聚山梨醇酯80、氫氧化鈉、和注射用水，(ii) 具有約5.2的pH和約3年的保質期。在多個實施方式中，提供了預填充注射器，該預填充注射器包含約1.91 mL的穩定的液體抗體組成物。

【0023】 根據以下詳細描述的綜述，結合附圖，其他方面及優勢對熟悉該項技術者將顯而易見。儘管該等組成物、製品及方法易於應用於各種形式的實施方式，但在理解本揭露為說明性的而非意欲本發明受限於本文所述之特定實施方式的情況下，以下描述包括特定實施方式。關於本文所述之組成物、製品及方法，預期視需要的特徵，包括但不限於組分、其組成範圍、取代基、條件及步驟，選自本文提供的各個方面、實施方式及實例。

【圖式簡單說明】

【0024】 [圖1A]係黏度 (cP) 隨配製物中蛋白質 (泰派魯單抗) 濃度 (mg/mL) 而變化的圖，該配製物包含蔗糖 (圓圈) 或脯胺酸 (正方形)。配製物以實驗室規模製備並在黏度測量過程中不包含界面活性劑。測定溫度：20°C。

【0025】 [圖1B]係在40°C、30°C、或2°C - 8°C下儲存的一系列配製物的尺寸排阻層析法 (SEC) 主峰%隨時間 (月) 而變化的圖，該配製物包含約130 mg/mL泰派魯單抗和脯胺酸或山梨糖醇。配製物以實驗室規模製備並包含界面活性劑。

【0026】 [圖2]係在40°C下儲存的配製物SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖，該配製物包含泰派魯單抗 (約130 mg/mL) 和脯胺酸 (圓圈)、脯胺酸和乙酸鈣 (正方形)、或脯胺酸和乙酸鎂 (三角形)。配製物以實驗室規模製備並包含界面活性劑。

【0027】 [圖3]係在2°C至8°C下儲存的一系列配製物SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖，該配製物包含約110 mg/mL泰派魯單抗。使用了兩種不同批次的抗體 (批次A和批次B)。配製物以實驗室規模製備並包含界面活性劑。

【0028】 [圖4]係在-30°C下儲存的三個批次泰派魯單抗 (約140 mg/mL) SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖，使用儲存在單次使用的系統袋中。原料藥的批次以大規模製備並包含界面活性劑。

【0029】 [圖5A]係在40°C下儲存的四個批次泰派魯單抗 (約110 mg/mL) SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖。將批次1的一個樣本裝入預填充注射器 (PFS) 中，然後儲存。將批次1-4的樣本裝入小瓶中，然後儲存。藥物產品的批次以大規模製備並包含界面活性劑。

【0030】 [圖5B]係在30°C下儲存的四個批次泰派魯單抗 (約110 mg/mL) SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖。將批次1-3的每一批的樣本裝入預填充注

射器 (PFS) 中，然後儲存。將批次5的樣本裝入小瓶中，然後儲存。藥物產品的批次以大規模製備並包含界面活性劑。

【0031】 [圖6A]係在25°C下儲存的五個批次泰派魯單抗 (約110 mg/mL) SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖。將批次1-3的每一批的樣本裝入預填充注射器 (PFS) 中，然後儲存。將批次1-5的樣本裝入小瓶中，然後儲存。藥物產品的批次以大規模製備並包含界面活性劑。

【0032】 [圖6B]係在2°C-8°C下儲存的五個批次泰派魯單抗 (約110 mg/mL) SEC主峰%隨時間 (月) 而變化的圖。將批次1-2的每一批的樣本裝入預填充注射器 (PFS)，然後儲存。將批次1-5的每一批的樣本裝入小瓶中，然後儲存。藥物產品的批次以大規模製備並包含界面活性劑。

【0033】 [圖7A-7B]顯示了表6中的脯胺酸配製物在預填充注射器 (圖7A) 中或在玻璃小瓶 (圖7B) 中在2°C-8°C或25°C下儲存長達6個月，或在40°C下儲存1個月的SEC主峰%。配製物以實驗室規模製備。

【0034】 [圖8A-8B]顯示了表6中的脯胺酸配製物在預填充注射器 (圖8A) 中或在玻璃小瓶 (圖8B) 中在2°C-8°C或25°C下儲存長達6個月，或在40°C下儲存1個月的SEC% HWM物質。配製物以實驗室規模製備。

【0035】 [圖9A-9B]顯示了表6中的脯胺酸配製物在預填充注射器 (圖9A) 中或在玻璃小瓶 (圖9B) 中在2°C-8°C或25°C下儲存長達6個月，或在40°C下儲存1個月的CEX主峰%。配製物以實驗室規模製備。

【0036】 [圖10A-10B]顯示了表6中的脯胺酸配製物在預填充注射器 (圖10A) 中或在玻璃小瓶 (圖10B) 中在2°C-8°C或25°C下儲存長達6個月，或在40°C下儲存1個月的rCE-SDS重鏈 (HC) 和輕鏈 (LC) 峰%。配製物以實驗室規模製備。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0037】 本申請要求於2020年2月18日提交的美國臨時專利申請案號62/978,201之優先權，該臨時專利申請藉由引用以其全文併入。

【0038】 定義

【0039】 提供以上描述僅為了清楚理解，而不應理解為無必要的限制，因為本發明範疇內的修改方案對熟悉該項技術者係顯而易見的。

【0040】 貫穿本說明書及以下申請專利範圍，除非上下文另有要求，否則單詞「包含（comprise）」及變化形式如「包含（comprises和comprising）」應理解為隱含包括所陳述的整數或步驟或者整數或步驟的組，而不是排除任何其他整數或步驟或者整數或步驟的組。

【0041】 貫穿本說明書，在組成物描述為包括組分或材料時，除非另外描述，否則預期該等組成物也可基本上由或由所敘述的組分或材料的任何組合組成。同樣，在方法描述為包括特定步驟時，除非另外描述，否則預期該等方法也可基本上由或由所敘述的步驟的任何組合組成。本文中說明性地揭露的本發明可在不存在本文中未明確揭露的任何要素或步驟的情況下適當地實踐。

【0042】 本文中所揭露的方法及其單個步驟的實踐可人工和/或在電子設備輔助或由其提供的自動化下進行。雖然已參考特定實施方式描述了諸多方法，但熟悉該項技術者應容易瞭解到，可使用執行與該等方法相關的動作的其他方式。例如，除非另外描述，否則可在不背離該方法的範疇或精神的情況下改變各步驟的順序。另外，一些單個步驟可組合、省略或進一步再分成其他步驟。

【0043】 除非另有說明，否則預期該等組成物和方法包括含有以下進一步描述的其他視需要的要素、特徵及步驟（包括附圖中所示的那些）中的一或多種的任何組合的實施方式。

【0044】 在禁止對人體實施的方法賦予專利的管轄權方面，向人受試者「投與」組成物的含義應局限於規定人受試者將藉由任何技術（例如經口、吸入、局部給予、注射、插入等）自我投與的受控物質。意欲最廣泛的合理解釋，其與限定可獲得專利的主題的法律或法規一致。在不禁止對人體實施的方法賦予專利的管轄權方面，「投與」組成物包括對人體實施的方法和上述活動二者。

【0045】 應理解，貫穿本說明書提供的每個最大數值限制包括與每個對應較低數值限制形成的範圍作為替代方面，如同明確書寫這種範圍。貫穿本說明書提供的每個最小數值限制將包括與每個較高數值限制形成的範圍作為替代方面，如同明確書寫這種範圍。貫穿本說明書提供的每個數值範圍將包括屬於這種較寬數值範圍內的每個較窄數值範圍，如同本文中明確書寫所有這種較窄數值範圍。本文中所揭露的尺寸和值應理解為包括揭露所敘述的值以及對應準確數值，例如，描述為「約10 mM」的值應理解為包括「10 mM」作為替代揭露內容。

【0046】 本文中所引用的所有專利、出版物及參考文獻均藉由引用以其全文併入本文中。在本揭露與所併入之專利、出版物及參考文獻出現矛盾的情況下，應以本揭露為主。

【0047】 除非另有說明，否則用於本申請（包括說明書和申請專利範圍）中的以下術語具有以下給出的定義。

【0048】除非上下文另外清楚規定，否則如說明書及所附申請專利範圍中所用，不定冠詞「一個/種 (a/an)」及定冠詞「該 (the)」包括複數以及單數指示物。

【0049】除非另外定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語均具有與本揭露所屬領域的普通技術者通常所理解的含義相同的含義。以下參考文獻為技術者提供關於本揭露中使用的許多術語的通用定義，包括但不限於：Singleton等人, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY [微生物學與分子生物學詞典] (第2版1994)；THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY [劍橋科技詞典] (Walker編輯, 1988)；THE GLOSSARY OF GENETICS [遺傳學術語表], 第5版, R. Rieger等人 (編輯), Springer Verlag [施普林格出版公司] (1991)；以及Hale和Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY [哈珀·柯林斯生物學詞典] (1991)。

【0050】術語「約」或「大約」意指如由熟悉該項技術者所確定的具體值的可接受誤差，其部分地取決於如何測量或確定該值。在某些實施方式中，術語「約」或「大約」意指1個、2個、3個或4個標準差內。在某些實施方式中，術語「約」或「大約」意指給定值或範圍的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。每當術語「約」或「大約」在一系列兩個或更多個數值中的第一數值前面時，應瞭解術語「約」或「大約」適用於該系列中的每個數值。

【0051】如本文所用的術語「氣喘」係指過敏性氣喘、非過敏性氣喘、嗜酸細胞性氣喘和非嗜酸細胞性氣喘。

【0052】如本文所用的術語「過敏性氣喘」係指由一或多種吸入性過敏原引發的氣喘。此類患者對引發氣喘反應的一或多種過敏原具有陽性的IgE螢光酶免疫測定（FEIA）水平。

【0053】通常，大部分過敏性氣喘與Th2型炎症有關。

【0054】術語「非過敏性氣喘」係指在診斷時具有低嗜酸細胞、低Th2或低IgE的患者。通常，在IgE螢光酶免疫測定（FEIA）中，患有「非過敏性氣喘」的患者對包括地區特異性過敏原的一組過敏原的反應呈陰性。除低IgE的外，那些患者經常在診斷時具有低嗜酸細胞計數或無嗜酸細胞計數和低Th2計數。

【0055】如本文所用的術語「重度氣喘」係指需要高強度治療（例如GINA步驟4和步驟5）來維持良好控制或儘管進行高強度治療但仍未實現良好控制的氣喘（GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [全球氣喘管理和預防戰略].Global Initiative for Asthma [全球氣喘防治創議]（GINA）2012年12月）。

【0056】如本文所用的術語「嗜酸細胞性氣喘」係指具有 ≥ 300 個細胞/ μL 或 ≥ 250 個細胞/ μL 的篩選血液嗜酸細胞計數的氣喘患者。在多個實施方式中，血液嗜酸細胞計數 ≥ 300 個細胞/ μL 、 ≥ 250 個細胞/ μL 、 ≥ 200 個細胞/ μL 或 ≥ 150 個細胞/ μL 。「低嗜酸細胞性」氣喘係指具有小於250個細胞/ μL 血液或血清的氣喘患者。

【0057】如本文所用的術語「Th2型炎症」係指具有 ≥ 140 個細胞/ μL 的篩選血液嗜酸細胞計數和 > 100 IU/mL的篩選總血清IgE水平的受試者（Corren等人, N Engl J Med.[新英格蘭醫學雜誌] 22;365(12):1088-98, 2011）。「Th2高」氣喘群體或概況係指IgE > 100 IU/mL且血液嗜酸細胞計數 ≥ 140 個細胞/ μL 的受試

者。「Th2低」氣喘群體係指IgE < 100 IU/mL且血液嗜酸細胞計數 \leq 140個細胞/ μ L的受試者

【0058】 如本文所用的「高FeNO」（呼出氣一氧化氮分數）係指基線FeNO測量值大於或等於來自研究中的所有隨機化受試者的中位數。高FeNO係指24或更高的FeNO水平。

【0059】 如本文所用的術語「高血清骨膜蛋白水平」係指患者的基線血清骨膜蛋白水平大於或等於來自研究中的所有隨機化受試者的中位數。已顯示骨膜蛋白與過敏性炎症的某些方面相關，包括嗜酸細胞募集、氣道重塑和顯現Th2表型（Li等人, *Respir Res.*[呼吸研究] 16(1):57, 2015）。

【0060】 如本文所用的術語「當前支氣管擴張劑（BD）後1秒用力呼氣量（FEV₁）可逆性」係指FEV₁的BD後變化 \geq 12%和 \geq 200 mL

【0061】 如本文所用的術語「氣喘惡化」係指引起以下任一者的氣喘惡化：使用全身性皮質類固醇至少3天；單一可儲存注射劑量的皮質類固醇被視為等於3天過程的全身性皮質類固醇；對於接受維持OCS的受試者，維持劑量臨時加倍持續至少3天方為合格；由需要全身性皮質類固醇（根據上述）的氣喘引起的急診（ED visit）；由氣喘引起的住院治療。還研究與氣喘惡化有關的其他量度以確定作用。該等量度包括與氣喘惡化（即重度氣喘惡化）相關的住院治療、首次氣喘惡化的時間和具有一或多次氣喘惡化/重度氣喘惡化的受試者的比例。

【0062】 術語「氣喘惡化」係指經由ePRO裝置，可與受試者相關（受試者驅動）或者與氣喘每日日誌警報相關（日誌驅動）的新的或增加的症狀和/或徵象（檢查或肺功能）。氣喘惡化閾值包括：與基線相比（導入期最後7天），連續3天中至少2天早高峰流速下降 \geq 30%；和/或與前一週的平均使用相比，連續3天中至少2天拯救藥物治療增加 \geq 50%（最少增加2次或更多次吹吸，

或一種新的或另外的霧化 β 2促效劑)；和/或連續3晚中至少2晚，由氣喘引起夜醒，需要使用拯救藥物治療；和/或總氣喘症狀得分(白天[晚間評估]和夜間[早晨評估]的和)增加超過篩選/導入期平均值(篩選/導入期最後10天)至少2個單位，或連續3天中至少2天最高可能得分(每日得分為6)。

【0063】 如本文所用的術語「細胞介素」係指由細胞釋放的一或多種小(5-20 kD)蛋白質，其對細胞之間的相互作用和通信或對諸如免疫細胞增殖和分化的細胞行為具有特定作用。免疫系統中細胞介素的功能包括促進循環的白血球和淋巴細胞流入免疫碰撞位點；刺激B細胞、T細胞、周邊血單核細胞(PBMC)以及其他免疫細胞的發育和增殖；以及提供抗微生物活性。示例性免疫細胞介素包括但不限於IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL17A、IL-17F、IL-18、IL-21、IL-22、干擾素(包括IFN α 、 β 和 γ)、腫瘤壞死因子(包括TNF α 、 β)、轉化生長因子(包括TGF α 、 β)、粒細胞集落刺激因子(GCSF)、粒細胞巨噬細胞集落刺激因子(GMCSF)和胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)。

【0064】 「輔助性T細胞(Th)1細胞介素」或「Th1特異性細胞介素」係指由Th1 T細胞表現(細胞內和/或分泌)的細胞介素，並且包括IFN-g、TNF-a、IL-12。「Th2細胞介素」或「Th2特異性細胞介素」係指由Th2 T細胞表現(細胞內和/或分泌)的細胞介素，包括IL-4、IL-5、IL-13和IL-10。「Th17細胞介素」或「Th17特異性細胞介素」係指由Th17 T細胞表現(細胞內和/或分泌)的細胞介素，包括IL-17A、IL-17F、IL-22和IL-21。除本文中所列出的Th17細胞介素的外，Th17細胞的某些群體還表現IFN-g和/或IL-2。多功能CTL細胞介素包括IFN-g、TNF-a、IL-2和IL-17。

【0065】 術語「特異性地結合」為「抗原特異性的」、「對抗原具有特異性」、「選擇性結合劑」、「特異性結合劑」、「抗原靶標」或與抗原「免

疫反應」係指抗體或多肽以比相關蛋白的其他抗原更大的親和力結合靶標抗原。本文預期該藥劑特異性地結合可用於鑒別免疫細胞類型的靶標蛋白，例如表面抗原（例如T細胞受體、CD3）、細胞介素（例如TSLP、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、IFN-g、TNF-a）及其類似物。

【0066】 術語「抗體」或「免疫球蛋白」係指由各自由包含可變區和基本上全長恒定區的兩條基本上全長的重鏈和兩條基本上全長的輕鏈組成的規範四聚體糖蛋白。抗原結合部分可藉由重組DNA技術或藉由完整抗體的酶促或化學裂解產生。術語「抗體」包括單株抗體、多株抗體、嵌合抗體、人抗體和人源化抗體。「抗體」或「免疫球蛋白」也可以指嵌合或CDR移植的抗體。

【0067】 抗體變體包括抗體片段和變為標準四聚體抗體的結構的類抗體蛋白。通常抗體變體包括變為恒定區的V區，或可替代地，視需要以非標準方式添加V區至恒定區。實例包括多特異性抗體（例如具有額外V區的雙特異性抗體）、可結合抗原的抗體片段（例如Fab'、F'(ab)₂、Fv、單鏈抗體、雙抗體）、雙互補位肽（biparatopic）、單鏈抗體（scFv）、單鏈抗體片段、雙抗體、三抗體、四抗體、微型抗體、線性抗體；螯合重組抗體、三抗體或雙抗體、胞內抗體、奈米抗體、小模組免疫藥物（SMIP）、抗原結合域免疫球蛋白融合蛋白、單域抗體（包括駱駝化抗體）、含VHH抗體或其變體或衍生物、以及含有足夠賦予對多肽的抗原特異性結合的免疫球蛋白的至少一部分（諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR序列）的多肽（只要抗體保留所需生物活性即可）、以及包含前述各項的重組肽（只要其展現所需生物活性即可）。

【0068】 抗體片段包括抗體的抗原結合部分，尤其包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、域抗體（dAb）、互補決定區（CDR）片段、單鏈抗體（scFv）、單鏈抗體片段、雙抗體、三抗體、四抗體、微型抗體、線性抗體；

螯合重組抗體、三抗體或雙抗體、胞內抗體、奈米抗體、小模組免疫藥物（SMIP）、抗原結合域免疫球蛋白融合蛋白、單域抗體（包括駱駝化抗體）、含VHH抗體或其變體或衍生物，以及含有足夠賦予對多肽的抗原特異性結合的免疫球蛋白的至少一部分（諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR序列）的多肽，只要抗體保留所需生物活性即可。

【0069】 「價數（valency）」係指靶向表位的各抗體或抗體片段上的抗原結合位點的數目。典型全長IgG分子或F(ab)₂係「二價」的，因為其具有兩個相同的靶標結合位點。「單價」抗體片段，諸如F(ab)'或scFc，具有單個抗原結合位點。三價或四價抗原結合蛋白還可工程改造成多價。

【0070】 術語「單株抗體」係指自基本上均質的抗體群體（即構成該群體的個體抗體除可少量存在的天然存在的可能突變外均一致）獲得的抗體。

【0071】 術語「抑制TSLP活性」包括抑制以下任一者或多者：-

- TSLP結合其受體；
- 在TSLP存在下表現TSLPR的細胞的增殖、活化或分化；
- 在極化測定中在TSLP存在下Th2細胞介素產生的抑制；
- 在TSLP存在下樹突狀細胞活化或成熟；
- 在TSLP存在下肥胖細胞細胞介素釋放。

參見，例如美國專利7982016 B2的第6欄和實例8，以及US 2012/0020988 A1的實例7-10。

【0072】 術語「樣本」或「生物樣本」係指自受試者獲得以用於本發明之方法中的樣本，並且包括尿、全血、血漿、血清、唾液、痰液、組織切片、腦脊髓液、有活體外刺激的周邊血單核細胞、無活體外刺激的周邊血單核細胞、有活體外刺激的腸淋巴組織、無活體外刺激的腸淋巴組織、腸灌洗液、支氣管肺泡灌洗液、鼻灌洗液和誘導的痰液。

【0073】 術語「治療 (treat、treating和treatment)」係指與本文所述之炎症病症有關的事件、疾病或病症的臨床症狀、表現或進展暫時或永久、部分或完全地消除、減少、壓制或改善。如相關領域中所認識到，用作治療劑的藥物可降低既定疾病狀態的嚴重度，但不必消除疾病的每種表現才被認為是有用治療劑。類似地，預防性投與的治療不必完全有效地預防病症發作才可成為可行的預防劑。僅僅降低疾病的影響（例如藉由減少其症狀的次數或降低其症狀的嚴重度，或藉由增加另一治療的有效性，或藉由產生另一有益作用）或降低疾病在受試者中發生或惡化的可能性即為足夠。本揭露之一個實施方式涉及用於確定治療功效之方法，該方法包括向患者投與治療劑，該治療劑投與的量和時間足以引起持續好轉，超越反映特定病症的嚴重度的指示劑的基線。

【0074】 術語「治療有效量」係指治療劑有效改善或減輕與疾病或病症有關的症狀或徵象的量。

【0075】 低黏度抗TSLP抗體組成物

【0076】 泰派魯單抗在70 mg至280 mg的強度範圍內已顯示出效力，並且在一些情況下，該抗TSLP抗體將以110 mg/mL或140 mg/mL的劑量配製。具有高蛋白質濃度的配製物可表現出增加的黏度，以至於可能會對用於向患者投與抗體的裝置的功能造成負面影響。類似地，醫療保健提供者手動將藥物注入患者的能力可能會受到影響。另外，高黏度在製造過程中可能會被禁止。從蛋白質穩定性的角度來看，具有高蛋白質濃度的配製物也具有挑戰性。例如，導致形成高分子量物質 (HMWS) 的聚集可發生在包含高蛋白質濃度的配製物中。因此，需要提供抗TSLP抗體 (諸如泰派魯單抗) 的低黏度、等滲、液體配製物，該抗體適合於腸胃外投與且可以在低溫下 (例如，2°C-8°C和-30°C) 長期儲存，或在室溫下 (例如，20°C-25°C，為了患者方便) 短期儲存。

【0077】 本文提供了適合於腸胃外投與且可以長期或短期儲存的液體配製物（即液體組成物），該等液體配製物包含高濃度的抗TSLP抗體（例如，大於約100 mg/mL）、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。在示例性實施方式中，該抗TSLP抗體以大於約100 mg/mL且，視需要，小於約200 mg/mL或小於約150 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在一些方面中，該抗TSLP抗體以約105 mg/mL、約110 mg/mL、約120 mg/mL、約130 mg/mL、約140 mg/mL、約150 mg/mL、約160 mg/mL、約170 mg/mL、約180 mg/mL、約190 mg/mL、約195 mg/mL、約196 mg/mL、約197 mg/mL、約198 mg/mL、約199 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在多個方面中，該抗TSLP抗體以約105 mg/mL至約190 mg/mL、約105 mg/mL至約180 mg/mL、約105 mg/mL至約170 mg/mL、約105 mg/mL至約160 mg/mL、約105 mg/mL至約150 mg/mL、約105 mg/mL至約140 mg/mL、約105 mg/mL至約130 mg/mL、約105 mg/mL至約120 mg/mL、約110 mg/mL至約190 mg/mL、約120 mg/mL至約190 mg/mL、約130 mg/mL至約190 mg/mL、約140 mg/mL至約190 mg/mL、約150 mg/mL至約190 mg/mL、約160 mg/mL至約190 mg/mL、約170 mg/mL至約190 mg/mL、或約180 mg/mL至約190 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在多個方面中，該抗TSLP抗體以約105 mg/mL至約115 mg/mL或約108 mg/mL至約112 mg/mL、或約130 mg/mL至約150 mg/mL或約135 mg/mL至約145 mg/mL的濃度存在於該組成物中。在示例性方面中，該抗TSLP抗體以約110 mg/mL至約140 mg/mL，例如，約110 mg/mL \pm 10%、約140 mg/mL \pm 10%的濃度存在於該組成物中。

【0078】 本揭露之組成物包含界面活性劑。界面活性劑係兩親性的（具有極性頭部和疏水性尾部）界面活性劑。界面活性劑優先積聚在介面處，從而減小介面張力。使用界面活性劑也可有助於緩解大蛋白質顆粒的形成。在一些方面中，存在於本揭露之組成物中的界面活性劑係兩親性界面活性劑和/或非離

子性界面活性劑。示例性界面活性劑包括聚氧乙烯脫水山梨醇脂肪酸酯（例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80），烷基芳基聚醚，例如氧乙基化烷基酚（例如Triton™ X-100），和泊洛沙姆（例如Pluronic®，例如Pluronic® F68），以及屬於一個界面活性劑類別或屬於多個界面活性劑類別的上述中的任一者的組合。尤其預期聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80（及其視需要的混合物）。在示例性實例中，該界面活性劑以小於或約0.015%（w/v）±0.005%（w/v）的濃度存在於該組成物中。例如，該配製物可包含約0.005%（w/v）至約0.015%（w/v）界面活性劑，例如約0.005%（w/v）、約0.006%（w/v）、約0.007%（w/v）、約0.008%（w/v）、約0.009%（w/v）、約0.010%（w/v）、約0.011%（w/v）、約0.012%（w/v）、約0.013%（w/v）、約0.014%（w/v）、約0.015%（w/v）。在示例性方面中，該配製物包含約0.005%（w/v）、0.010%（w/v）、或0.015%（w/v）界面活性劑。

【0079】 本揭露之組成物包含脯胺酸，例如L-脯胺酸、D-脯胺酸。在一些方面中，該組成物包含小於約3.0%（w/v）脯胺酸。例如，在示例性方面中，該組成物包含約2.0%（w/v）、約2.1%（w/v）、約2.2%（w/v）、約2.3%（w/v）、約2.4%（w/v）、約2.5%（w/v）、約2.6%（w/v）、約2.7%（w/v）、約2.8%（w/v）、約2.9%（w/v）、或約3.0%（w/v）脯胺酸，例如L-脯胺酸。例如，在示例性方面中，該組成物包含約2.0%（w/v）至約2.1%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.2%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.3%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.4%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.5%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.6%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.7%（w/v）、約2.0%（w/v）至約2.8%（w/v）、或約2.0%（w/v）至約2.9%（w/v）脯胺酸，例如L-脯胺酸。在不同情況下，該組成物包含約2.4%（w/v）至約2.8%（w/v）或約2.5%（w/v）至約2.8%（w/v）或約2.6%（w/v）至約2.8%

(w/v) 或約2.7% (w/v) 至約2.8% (w/v)。在一些方面中，脯胺酸係存在於該組成物中的唯一胺基酸。在多個實施方式中，該組成物包含約140 mM至約280 mM脯胺酸、約150 mM至約250 mM脯胺酸、約160 mM至約240 mM脯胺酸、約170 mM至約230 mM脯胺酸、或約180至約220 mM脯胺酸。在多個實施方式中，該組成物包含約140 mM脯胺酸、約150 mM脯胺酸、約160 mM脯胺酸、約170 mM脯胺酸、約180 mM脯胺酸、約190 mM脯胺酸、約200 mM脯胺酸、約210 mM脯胺酸、約220 mM脯胺酸、約230 mM脯胺酸、約240 mM脯胺酸、約250 mM脯胺酸、約260 mM脯胺酸、約270 mM脯胺酸、或約280 mM脯胺酸。在示例性實例中，脯胺酸係存在於該組成物中的降低該組成物黏度的唯一胺基酸。

【0080】 本揭露之組成物包含緩衝劑。該緩衝劑可為，例如有機緩衝劑。在一些方面中，該緩衝劑在25°C下可例如以約pH 4至5.5、或4.5至5.5、或4.5至5為中心。在多個實施方式中，該緩衝劑在25°C下可具有處於pH 5.0-5.2的一個pH單位內的pKa。一種這種緩衝劑係在25°C下具有約4.75的pKa的乙酸/乙酸鹽。另一種這種緩衝劑係在25°C下具有約4.27的pKa的麩胺酸/麩胺酸鹽。預期的其他可替代的緩衝劑包括基於離子，包括琥珀酸鹽（在25°C下pKa 4.21）、丙酸鹽（在25°C下pKa 4.87）、蘋果酸鹽（在25°C下pKa 5.13）、吡啶（在25°C下pKa 5.23）、以及哌啶（在25°C下pKa 5.33）的緩衝劑。預期該緩衝劑可提供為鈉鹽（或二鈉鹽，視情況而定）或在可替代方案中作為鉀、鎂或銨鹽。尤其預期基於乙酸鹽、麩胺酸鹽以及琥珀酸鹽，例如乙酸鹽或麩胺酸鹽的緩衝劑。在一些方面中，該緩衝劑由冰乙酸或麩胺酸製成。視需要，添加氫氧化鈉直至達到目標pH。

【0081】 在示例性方面中，該緩衝劑選自由以下組成之群組：麩胺酸鹽、組胺酸、和乙酸鹽。在一些方面中，該緩衝劑係乙酸鹽，並且視需要，該

緩衝劑由冰乙酸製成。在示例性實例中，該組成物包含約1 mM至約50 mM緩衝劑，例如約1 mM至約40 mM緩衝劑、或約1 mM至約30 mM。在多個方面中，該組成物包含約5 mM至約40 mM，例如約10 mM至約30 mM緩衝劑，視需要，約15 mM至約30 mM緩衝劑、約20 mM至約30 mM緩衝劑、或約10 mM至約25 mM緩衝劑。在示例性方面中，該緩衝劑以約10 mM、約11 mM、約12 mM、約13 mM、約14 mM、約15 mM、約16 mM、約17 mM、約18 mM、約19 mM、約20 mM、約21 mM、約22 mM、約23 mM、約24 mM、約25 mM、約26 mM、約27 mM、約28 mM、約29 mM或約30 mM緩衝劑的濃度存在於該組成物中。在某些實施方式中，該緩衝劑係視需要由冰乙酸製成的乙酸鹽緩衝劑，其中添加氫氧化鈉直至達到目標pH。在不同情況下，該組成物包含約20 mM至約28 mM緩衝劑，視需要，約23 mM至約28 mM或約24 mM至約28 mM緩衝劑（例如，乙酸鹽）。在多個方面中，該組成物包含約22 mM至約26 mM緩衝劑（例如，乙酸鹽）。在多個方面中，該組成物包含約24 mM至約26 mM緩衝劑（例如，乙酸鹽）。如本文所述，在多個方面中，緩衝劑的濃度取決於抗TSLP抗體之濃度。在多個方面中，當抗體之濃度為約110 mg/mL至約140 mg/mL時，緩衝劑（例如，乙酸鹽）的濃度為約20 mM至約28 mM。視需要，當抗體之濃度為約110 mg/mL時，組成物包含約22 mM至約26 mM或約24 mM至約26 mM緩衝劑（例如，乙酸鹽）。視需要，當抗體之濃度為約140 mg/mL時，組成物包含約24 mM至約26 mM或約25 mM至約26 mM緩衝劑（例如，乙酸鹽）。

【0082】 在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、與10 mM乙酸鹽、3.0% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，最終pH為5.2。在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體，配製在24 mM乙酸鹽、2.5% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80中，pH為5.2。在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL泰派魯單抗，配製在24

mM乙酸鹽、2.5% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80中，pH為5.2。

【0083】 在示例性方面中，本揭露之組成物可以包含另外的組分。在多個方面，該組成物包含任何藥學上可接受的成分，包括例如酸化劑、添加劑、吸附劑、氣溶膠推進劑、空氣置換劑、鹼化劑、抗結塊劑、抗凝血劑、抗微生物防腐劑、抗氧化劑、抗菌劑、鹼、黏合劑、緩衝劑、螯合劑、包衣劑、著色劑、乾燥劑、洗滌劑、稀釋劑、消毒劑、崩解劑、分散劑、溶解增強劑、染料、潤膚劑、乳化劑、乳化穩定劑、填充劑、成膜劑、增味劑、調味劑、流動增強劑、膠凝劑、造粒劑、保濕劑、潤滑劑、黏膜黏合劑、軟膏基質、軟膏、油質媒介物、有機鹼、錠劑基質、色素、增塑劑、拋光劑、防腐劑、多價螯合劑、皮膚滲透劑、增溶劑、溶劑、穩定劑、栓劑基質、界面活性劑 (surface active agent)、界面活性劑 (surfactant)、懸浮劑、甜味劑、治療劑、增稠劑、張力劑、毒性劑、黏度增加劑、吸水劑、水混溶性助溶劑、水軟化劑或潤濕劑。參見例如 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [藥物賦形劑手冊], 第三版, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press [醫藥出版社], London, UK [英國倫敦], 2000), 將其藉由引用以其全文併入。 *Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明頓藥物科學], 第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co.[麥克出版公司], Easton, Pa.[賓夕法尼亞州伊斯頓], 1980), 將其藉由引用以其全文併入。

【0084】 在可替代的方面中，該組成物基本上由抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑組成或由其組成。在示例性實例中，本揭露之組成物不包含超過0.001% (w/v) 的糖或檸檬酸鹽，視需要，其中該糖係二糖，例如海藻糖和蔗糖。

【0085】 在可替代的方面中，本揭露之組成物係液體。在某些方面中，該液體具有小於約6.0，視需要，小於約5.5的pH。在一些方面中，該pH係約4.5

至約5.5或約4.8至約5.4，例如約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4。在一些方面中，該pH係約4.9、5.2、或5.4。在一些方面中，該組成物之特徵在於相對於不包含脯胺酸的液體組成物，黏度降低。在示例性實例中，該組成物之特徵在於當抗TSLP抗體之濃度小於155 mg/mL時，在20°C下的黏度小於約24厘泊（cP），視需要，當抗TSLP抗體之濃度係約110 mg/mL時，黏度係約6 cP，或者當抗TSLP抗體之濃度係約140 mg/mL時，黏度係約15 cP。在某些方面中，該組成物之特徵在於當該抗TSLP抗體之濃度小於155 mg/mL（例如約110 mg/mL、約140 mg/mL）時，黏度係約5 cP至約20 cP，例如約5 cP至約15 cP、約5 cP至約10 cP、約10 cP至約20 cP、約15 cP至約20 cP、或約5 cP、約6 cP、約7 cP、約8 cP、約9 cP、約10 cP、約11 cP、約12 cP、約13 cP、約14 cP、約15 cP、約16 cP、約17 cP、約18 cP、約19 cP、約20 cP。在示例性方面中，當該抗體之濃度係約100 mg/mL至約180 mg/mL時，該組成物具有約15 cP \pm 5 cP的黏度。除非另有說明，否則本文揭露的所有黏度係指使用旋轉黏度計在20°C和約1000 1/s的剪切速率下測量的黏度。

【0086】 在示例性方面中，該組成物意欲用於皮下投與至受試者，因此該組成物與預期的投與部位係等滲的。例如，在一些方面中，該組成物的滲透壓處於約270至約350 mOsm/kg、或約285至約345 mOsm/kg、或約300至約315 mOsm/kg的範圍內。例如，若該溶液呈意欲用於經腸胃外投與的形式，則可使其與血液等滲（約300 mOsm/kg滲透壓）。在示例性方面中，該水性藥物配製物具有處於約200 mOsm/kg至約500 mOsm/kg、或約225 mOsm/kg至約400 mOsm/kg、或約250 mOsm/kg至約350 mOsm/kg的範圍內的滲透壓。

【0087】 本揭露之組成物有利地適合於長期和短期儲存。在示例性方面中，該組成物適合於在冷凍或冷藏溫度或更高溫度下長期或短期儲存。因此，本揭露之組成物可以在低於0°C的溫度下（例如約-80°C至約-10°C、約-60°C至

約-20°C、或約-30°C)或在約1°C至約10°C的溫度下(例如約2°C至約8°C)儲存。視需要,在該等溫度(低於10°C)下的儲存可為長期儲存,例如,至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月、至少30個月、至少36個月。本揭露之組成物可以在室溫(例如約20°C至約30°C、約23°C至約27°C、約25°C、或約30°C)下儲存。在多個方面中,本揭露之組成物可以在高於室溫的溫度(例如大於30°C(例如約35°C至約45°C、約40°C))下儲存。

【0088】 在多個方面中,本揭露之組成物係高度穩定的並且可以在冷凍或冷藏溫度下忍受長期儲存。本揭露之組成物作為液體或固體係高度穩定的。視需要,在約-40°C至約-20°C(例如,約-35°C、約-30°C、約-25°C、約-20°C)下儲存約1個月至約3個月後,小於約5%(例如,小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%)的治療性蛋白質被降解。在一些方面中,如藉由SEC確定的,在約-40°C至約-20°C下儲存6個月或12個月後,小於約5%(例如,小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%)的治療性蛋白質被降解,並且視需要,該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在一些方面中,如藉由SEC確定的,在約-40°C至約-20°C下儲存24個月或36個月後,小於約5%(例如,小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%)的治療性蛋白質被降解,並且視需要,該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在多個實施方式中,如藉由SEC確定的,在玻璃小瓶或注射器中於約-40°C至約-20°C下儲存24個月後,超過95%的治療性蛋白質係完整的。在一些方面中,如藉由SEC確定的,在約-40°C至約-20°C下儲存24個月後,本揭露之組成物中小於約5%(例如,小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%)的抗體被降解,視需要,其中在約-40°C至約-20°C下儲存36個月後,小於約5%(例如,小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%)的抗體被降解。視需要,在約2°C至約8°C(例如,約2°C、約3°C、約4°C、約5°C、約6°C、約7°C、約8°C)下儲存約1個月至約3個

月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約2°C至約8°C下儲存6個月或12個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解，並且視需要，該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約2°C至約8°C下儲存24個月或36個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解，並且視需要，該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在多個實施方式中，如藉由SEC確定的，在玻璃小瓶或注射器中於約2°C至約8°C下儲存24個月後，超過95%的治療性蛋白質係完整的。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約2°C至約8°C下儲存24個月後，本揭露之組成物中小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解，視需要，其中在約2°C至約8°C下儲存36個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解。

【0089】 在多個方面中，本揭露之組成物係高度穩定的並且可以在室溫下忍受長期儲存。視需要，在約23°C至約27°C（例如，約23°C、約24°C、約25°C、約26°C、約27°C）下儲存約1個月至約3個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解。在多個方面中，如藉由SEC確定的，在約室溫（例如25°C）下儲存至少2週之後（視需要，至少1個月後、至少2個月後、至少3個月後、至少4個月後、至少5個月後或至少6個月後），小於5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約23°C至約27°C下儲存6個月至12個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解，並且視需要，該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在多個實施方式中，如藉由SEC確定的，在玻璃小瓶

或注射器中於23°C至約27°C下儲存24個月後，超過95%的治療性蛋白質係完整的。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約23°C至約27°C下儲存24個月後，本揭露之組成物中小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解，視需要，其中在約23°C至約27°C下儲存36個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解。

【0090】 在多個方面中，本揭露之組成物係高度穩定的並且可以在更高溫度，例如大於室溫的溫度下忍受短期儲存。視需要，在約28°C至約32°C（例如，約28°C、約29°C、約30°C、約31°C、約32°C）下儲存1個月至約3個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約28°C至約32°C下儲存6個月或12個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解，並且視需要，該治療性蛋白質包含在玻璃小瓶或注射器中。在多個實施方式中，如藉由SEC確定的，在玻璃小瓶或注射器中於約28°C至約32°C下儲存24個月後，超過95%的治療性蛋白質係完整的。在一些方面中，如藉由SEC確定的，在約28°C至約32°C下儲存24個月後，本揭露之組成物中小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解，視需要，其中在約28°C至約32°C下儲存36個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的抗體被降解。在示例性方面中，如藉由SEC確定的，在約30°C下儲存6個月後，小於約5%（例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%）的治療性蛋白質被降解。

【0091】 在多個方面中，本揭露之組成物係高度穩定的並且可以在壓力儲存條件下忍受短期儲存。視需要，在約38°C至約42°C（例如，約38°C、約

39°C、約40°C、約41°C、約42°C) 下儲存約1週後或約2週後或約1個月至約3個月後，小於約5% (例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%) 的治療性蛋白質被降解。

【0092】 在多個方面中，本揭露之組成物係高度穩定的，並且可以忍受混合或組合儲存條件。視需要，如藉由SEC確定的，在約2°C至約8°C下儲存24個月，隨後在約25°C下儲存2週或更久後，小於約5% (例如，小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%) 的抗體被降解。在多個方面中，如藉由SEC確定的，在約25°C下儲存2週後，小於5%的抗體被降解。視需要，如藉由SEC確定的，在約2°C至約8°C下儲存24個月至約36個月，隨後在約25°C下儲存約4週至8週後，小於5%的抗體被降解。在不同情況下，如藉由SEC確定的，在2°C至8°C下儲存約24個月至約36個月，隨後在約室溫 (例如25°C) 下儲存至少2週或至少約1個月或至少約2個月之後，小於5%的抗體被降解。

【0093】 在本揭露之示例性方面中，該組成物以供儲存或使用的形式提供，例如，於單次使用小瓶，單次使用注射器，或者玻璃、玻璃內襯或玻璃塗覆主容器中。在示例性方面中，該組成物被提供在單次使用的系統袋或聚碳酸酯大玻璃瓶中，用於冷凍儲存。在可替代的方面中，該組成物包含在玻璃小瓶或注射器中，用於例如在約2°C至約8°C下的長期儲存或在更高溫度 (例如約25°C、約30°C、約40°C) 下的儲存。

【0094】 在示例性實例中，該組成物被提供用於現成的和/或設計成用於自我投與的遞送系統中。在示例性方面中，該組成物被提供在預填充式注射器、或自動注射器、筆型注射器、雙室筆及其類似物中。這樣的產品係本領域已知的並且可商購的。參見，例如Shire, Steven, Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product [單株抗體：應對最終藥物產品的製造、配製、遞送和穩定性的挑戰]，

Chapter 8: Development of delivery device technology to deal with the challenges of highly viscous mAb formulations at high concentration [第8章：遞送裝置技術的發展，以應對在高濃度下高黏度mAb配製物的挑戰], Woodhead Publishing [伍德海德出版社], 英國劍橋, 第153-162頁 (2015)。在示例性方面中，該組成物被提供用於YpsoMate™自動注射、YpsoMate™ 2.25自動注射器、或VarioJect™（瑞士布格多夫YpsoMed公司）。其他自動注射器包括例如SelfDose™患者控制的注射器、BD Physioject™一次性自動注射器、Autoject® II注射器（英國牛津郡歐曼福德公司（Owen Mumford））。在多個實施方式中，該自動注射器係Ypsomed YpsoMate®自動注射器。本方法中預期的另外的自動注射器揭露於國際專利公開WO 2018/226565、WO 2019/094138、WO 2019/178151、WO 20120/072577、WO2020/081479、WO 2020/081480，和國際專利申請案號PCT/US20/70590、PCT/US20/70591、PCT/US20/53180、PCT/US20/53179、PCT/US20/53178、和PCT/US20/53176，該等文獻藉由引用併入本文。

【0095】 本揭露之組成物可適合於藉由任何可接受的途徑，包括腸胃外，並且特別地皮下投與。例如，皮下投與可投與至上臂、大腿或腹部。其他途徑包括例如靜脈內、皮內、肌肉內、腹膜內、結節內及脾內。皮下途徑係較佳的。

【0096】 若該組成物呈意欲投與至受試者的形式，則可使其與預期的投與部位等滲。例如，若該溶液呈意欲用於經腸胃外投與的形式，則可使其與血液等滲。該組成物通常是無菌的。在某些實施方式中，此可藉由無菌過濾膜進行過濾來實現。在某些實施方式中，一般將腸胃外組成物置於具有無菌接取口的容器，例如靜脈內溶液袋，或具有可藉由皮下注射針刺穿的塞子的小瓶，或預填充注射器中。在某些實施方式中，該組成物能以即用形式儲存。

【0097】本揭露之組成物包含抗TSLP抗體。在示例性實施方式中，該抗TSLP抗體與SEQ ID NO: 2的胺基酸29-159中所示的TSLP多肽特異性結合。胸腺基質淋巴細胞生成素（TSLP）係上皮細胞衍生的細胞介素，其是對促炎性刺激起反應而產生，且主要經由其在樹突狀細胞（Gilliet, *J Exp Med.*[實驗醫學雜誌] 197:1059-1067, 2003；Soumelis, *Nat Immunol.*[自然免疫學] 3:673-680, 2002；Reche, *J Immunol.*[免疫學雜誌] 167:336-343, 2001）、肥胖細胞（Allakhverdi, *J Exp Med.*[實驗醫學雜誌] 204:253-258, 2007）、和CD34+ 先驅細胞上的活性而驅動過敏性炎性反應。Swedin等人, *Pharmacol Ther* [藥理學與治療學] 169: 13-34 (2017)。TSLP通過由白血球介素（IL）-7受體 α （IL-7R α ）鏈和常見 γ 鏈樣受體（TSLPR）組成的異二聚體受體發信號（Pandey, *Nat Immunol.*[自然免疫學] 1:59-64, 2000；Park, *J Exp Med.*[實驗醫學雜誌] 192:659-669, 2000）。

【0098】與對照相比，氣喘個體氣道中人TSLP mRNA（Brightling等人, *J Allergy Clin Immunol* [過敏與臨床免疫雜誌] 121:5-10 quiz 1-2 (2008)；Ortega等人, *NEJM* [新英格蘭醫學雜誌] 371:1198-1207 (2014)）和蛋白質水平（Ortega等人, (2014), 同上）有所增加，並且此表現程度與疾病嚴重度相關。Brightling等人, (2008), 同上。最近的研究已證明，人TSLP基因座中的單核苷酸多態性與預防氣喘、異位性氣喘、和氣道過度反應有關，這表明TSLP基因表現的差別調節可影響疾病易感性。（To等人, *BMC Public Health* [BMC公共健康] 12: 204 (2012)；XOLAIR®（奧馬珠單抗（omalizumab））：Highlights of Prescribing Information [處方信息要點] 2016。（在 https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf。）；Bleecker等人, *The Lancet* [柳葉刀] 388: 2115-2127 (2016)。該等數據表明靶向TSLP可抑制與氣喘有關的多個生物途徑。

【0099】 TSLP的早期非臨床研究表明在自氣道上皮細胞或基質細胞釋放TSLP之後，其活化肥胖細胞、樹突狀細胞及T細胞，從而釋放Th2細胞介素（例如IL-4/13/5）。最近公開的人類數據證明在重度氣喘中在組織TSLP基因與蛋白質表現、Th2基因特徵得分和組織嗜酸細胞之間存在良好相關性。因此，抗TSLP靶標療法可在具有Th2型炎症的氣喘患者中為有效的（Shikotra等人, *J Allergy Clin Immunol.*[過敏與臨床免疫雜誌] 129(1):104-11, 2012）。

【0100】 來自其他研究的數據表明TSLP可經由與Th2無關的途徑，諸如氣道平滑肌與肥胖細胞之間的串擾，引起氣道炎症（Allakhverdi等人, *J Allergy Clin Immunol.*[過敏與臨床免疫雜誌] 123(4):958-60, 2009；Shikotra等人, 同上）。TSLP還可促進誘導T細胞分化成產生Th-17-細胞介素的細胞，從而在更重度氣喘中常見到嗜中性細胞炎症增加（Tanaka等人, *Clin Exp Allergy.*[臨床和實驗過敏] 39(1):89-100, 2009）。該等數據和其他出現的證據表明阻斷TSLP可用於壓制多個生物途徑，包括但不限於涉及Th2細胞介素（IL-4/13/5）的途徑。

【0101】 預期對TSLP具有特異性的抗體可用於治療氣喘，包括重度氣喘、嗜酸細胞性氣喘、非嗜酸細胞性/低嗜酸細胞性氣喘和本文所述之其他形式氣喘。

【0102】 諸如結合靶標抗原（例如TSLP）的特異性結合劑（諸如抗體和抗體變體或片段）可用於本發明之方法中。在一個實施方式中，該特異性結合劑係抗體。該等抗體可為單選殖的（MAb）；重組的；嵌合的；人源化的，諸如互補決定區（CDR）移植的；人的；抗體變體，包括單鏈；和/或雙特異性的；以及其片段；變體；或衍生物。抗體片段包括抗體的結合目的多肽上的表位的那些部分。此類片段之實例包括由全長抗體的酶促裂解產生的Fab和F(ab')

片段。其他結合片段包括由重組DNA技術產生的片段，該等技術諸如表現含有編碼抗體可變區的核酸序列的重組質體。

【0103】 單株抗體可經修飾用作治療劑或診斷劑。一個實施方式為「嵌合」抗體，其中一部分重鏈（H）和/或輕鏈（L）與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類的抗體中的對應序列相同或同源，而鏈的剩餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類的抗體中的對應序列相同或同源。還包括此類抗體的片段，只要其展現所需生物活性即可。參見美國專利案號4,816,567；Morrison等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci.[美國國家科學院院刊] 81:6851-55。

【0104】 在另一個實施方式中，單株抗體係「人源化」抗體。用於將非人抗體人源化之方法為本領域中所熟知。參見美國專利案號5,585,089和5,693,762。通常，人源化抗體具有一或多個自非人類來源引入其中的胺基酸殘基。可例如使用本領域中所述之方法（Jones等人, 1986, Nature [自然] 321:522-25；Riechmann等人, 1998, Nature [自然] 332:323-27；Verhoeyen等人, 1988, Science [科學] 239:1534-36），藉由用齧齒類動物互補決定區的至少一部分代替人抗體的對應區域來進行人源化。

【0105】 本揭露還涵蓋結合TSLP的人抗體和抗體變體（包括抗體片段）。使用在缺少內源性免疫球蛋白產生時能夠產生人抗體譜的轉基因動物（例如小鼠），藉由用多肽抗原（即具有至少6個相鄰胺基酸）進行免疫接種，視需要結合載體，來產生此類抗體。參見，例如Jakobovits等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci.[美國國家科學院院刊] 90:2551-55；Jakobovits等人, 1993, Nature [自然] 362:255-58；Bruggemann等人, 1993, Year in Immuno.[年度免疫學] 7:33。還參見PCT申請案號PCT/US96/05928和PCT/US93/06926。其他方法描述於美國專利案號5,545,807、PCT申請案號PCT/US91/245和PCT/GB89/01207、以

及歐洲專利案號546073B1和546073A1中。人抗體還可藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之融合瘤細胞中表現來產生。

【0106】 嵌合的、CDR移植的以及人源化抗體和/或抗體變體通常藉由重組方法產生。將編碼抗體的核酸引入宿主細胞中並且使用本文所述之材料和程序表現。在較佳的實施方式中，在諸如CHO細胞的哺乳動物宿主細胞中產生抗體。單選殖（例如人）抗體可藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之融合瘤細胞中表現來產生。

【0107】 可用於本發明之方法中的抗體和抗體變體（包括抗體片段）包含含有以下的抗TSLP抗體：(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列；和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列；和 (B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列，和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。

【0108】 還預期包含以下的抗體或抗體變體：(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域選自由以下組成之群組：(i) 與SEQ ID NO:12具有至少80%（例如，約85%、約90%、約95%、大於95%）同一性的胺基酸序列；(ii) 由與SEQ ID NO:11具有至少80%（例如，約85%、約90%、約95%、大於95%）同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；和 (B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域選自由以下組成之群組：(i) 與SEQ ID NO:10具有至少80%（例如，約85%、約90%、約95%、大於95%）同一性的胺基酸序列；(ii) 由與SEQ ID NO:9具有至少80%（例如，約85%、約90%、約95%、大於95%）

同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者 (C) (A) 的輕鏈可變結構域和 (A) 的重鏈可變結構域，其中該抗體或抗體變體與SEQ ID NO: 2的胺基酸29-159中所示的TSLP多肽特異性結合。

【0109】 在示例性實例中，該抗TSLP抗體包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈、或者含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、和含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈。

【0110】 泰派魯單抗係具有以下的示例性抗TSLP抗體：(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列；和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列；和 (B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列，和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。

【0111】 泰派魯單抗還包含：

(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

(i) 與SEQ ID NO:12具有至少80%同一性的胺基酸序列；

(ii) 由與SEQ ID NO:11具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；

(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；以及

(B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

(i) 與SEQ ID NO:10具有至少80%同一性的胺基酸序列；

(ii) 由與SEQ ID NO:9具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；

(iii) 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者

(C) (A) 的輕鏈可變結構域和 (B) 的重鏈可變結構域。

【0112】 其他示例性抗TSLP抗體係本領域已知的。參見，例如國際專利申請公開案號WO 2017/042701、WO 2016/142426、WO 2010/017468，美國專利申請公開案號US 2012/0020988，以及美國專利案號8,637,019。在示例性方面中，該抗TSLP抗體係在該等出版物之一中揭露的抗體。

【0113】 在多個實施方式中，該抗TSLP抗體或其抗體變體係二價的並且選自由以下組成之群組：人抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、Fab片段、IgG1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體和IgG4抗體。在示例性方面中，該抗TSLP抗體係IgG2抗體。

【0114】 在多個實施方式中，該抗TSLP抗體變體選自由以下組成之群組：雙抗體、三抗體、四抗體、Fab片段、單域抗體、scFv，其中該劑量經調整，使得該等結合位點相對於給予二價抗體的結合位點係等莫耳的。在示例性方面中，該抗體的兩個結合位點具有與TSLP的相同的結合。

【0115】 預期該抗體或抗體變體係IgG2抗體。人IgG2恒定區的示例性序列能以Uniprot編號P01859自Uniprot數據庫獲得，該Uniprot數據庫藉由引用併入本文。包括關於其他抗體重鏈及輕鏈恒定區的序列資訊的資訊還可經由Uniprot數據庫以及在抗體工程改造及產生領域熟知的其他數據庫公開獲得。

【0116】 在某些實施方式中，抗體衍生物包括四聚體糖基化抗體，其中與親本多肽的胺基酸序列相比，糖基化位點的數目和/或類型改變。在某些實施

方式中，變體包含比天然蛋白質更多或更少數目的N連接的糖基化位點。可替代地，消除此序列的取代將移除已存在的N連接的碳水化合物鏈。還提供N連接的碳水化合物鏈的重排，其中消除一或多個N連接的糖基化位點（通常天然存在的N連接的糖基化位點）且創造一或多個新的N連接的位點。另外的較佳的抗體變體包括半胱胺酸變體，其中與親本胺基酸序列相比，一或多個半胱胺酸殘基缺失或取代另一個胺基酸（例如絲胺酸）。當抗體必須重新折疊成生物學上活性構象時，諸如在分離不溶性包涵體之後，半胱胺酸變體可為有用的。半胱胺酸變體一般具有比天然蛋白質少的半胱胺酸殘基，且通常具有偶數個，以使由未配對的半胱胺酸引起的相互作用最小。

【0117】 所需胺基酸取代（無論保守或非保守）可由熟悉該項技術者在需要此類取代時來確定。在某些實施方式中，胺基酸取代可用於鑒別人TSLP的抗體的重要殘基，或增加或減少抗體對本文所述之人TSLP的親和力。

【0118】 根據某些實施方式，較佳的胺基酸取代為以下那些：(1) 降低對蛋白質水解的敏感性；(2) 降低對氧化的敏感性；(3) 改變用於形成蛋白質複合物的結合親和力；(4) 改變結合親和力和/或 (4) 賦予或改變此類多肽上的其他生理化學特性或功能特性。根據某些實施方式，可在天然存在的序列中（在某些實施方式中，在形成分子間接觸的結構域外的多肽部分中）進行單個或多個胺基酸取代（在某些實施方式中為保守胺基酸取代）。在某些實施方式中，保守胺基酸取代通常基本上不能改變親本序列的結構特性（例如替換胺基酸不應傾向於使親本序列中存在的螺旋斷裂，或破壞親本序列特徵性的其他類型二級結構）。技術公認的多肽二級和三級結構的實例描述於**Proteins, Structures and Molecular Principles** [蛋白質/結構和分子原理]（Creighton編輯, W. H. Freeman and Company [W.H.弗裡曼公司], 紐約 (1984)）；**Introduction to Protein Structure** [蛋白質結構簡介]（C.Branden和J. Tooze編輯, Garland Publishing [加蘭出版社],

紐約, 紐約州 (1991)) ; 以及Thornton等人 Nature [自然] 354:105 (1991), 將該等文獻各自藉由引用併入本文。

【0119】 與前述一致, 在一些方面中, 本揭露之組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL抗TSLP抗體 (例如泰派魯單抗)、約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽, 其中該組成物之黏度小於約20 cP (例如15 cP), 並且pH小於約5.5, 視需要, 約5.2。視需要, 該抗TSLP抗體包含 (A) 輕鏈可變結構域, 該輕鏈可變結構域包含: (i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列; (ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列; 和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列; 和 (B) 重鏈可變結構域, 該重鏈可變結構域包含: (i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列; (ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列, 和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。在示例性實例中, 該組成物包含約110 mg/mL的抗TSLP抗體, 例如泰派魯單抗, 0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80, 約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸, 以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽 (例如, 約22 mM至約26 mM、約24 mM至約26 mM), 其中該組成物的pH係約5.2, 其中該抗TSLP抗體視需要包含: (A) 輕鏈可變結構域, 該輕鏈可變結構域包含: (i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列; (ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列; 和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列; 和 (B) 重鏈可變結構域, 該重鏈可變結構域包含: (i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列; (ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列, 和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。在可替代的實例中, 該組成物包含約140 mg/mL的抗TSLP抗體, 例如泰派魯單抗, 0.01%

(w/v) 聚山梨醇酯80，約2.5% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸，以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽（例如，約24 mM至約26 mM、約25 mM至約26 mM），其中該組成物的pH係約5.2，其中該抗TSLP抗體視需要包含：(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列；和(iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列；和(B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列，和(iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、24 mM乙酸鹽、2.5% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。在多個實施方式中，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、10 mM乙酸鹽、3.0% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。

【0120】製備方法

【0121】 本文進一步提供了製備本揭露之組成物之方法。因此，進一步提供了製備穩定的液體組成物之方法，該穩定的液體組成物具有小於約24 cP的黏度並且包含小於約200 mg/mL（約100 mg/mL至約180 mg/mL）的抗TSLP抗體、界面活性劑和緩衝劑。在示例性實施方式中，該方法包括：(i) 將包含以第一濃度的抗體、乙酸鹽和脯胺酸的第一溶液與包含乙酸鹽和脯胺酸的緩衝劑組合，以獲得包含約110 mg/mL至約140 mg/mL的泰派魯單抗、脯胺酸和乙酸鹽的溶液，以及(ii) 向該溶液中添加界面活性劑以達到約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 界面活性劑的最終濃度。在示例性方面中，該穩定的液體組成物包含約110 mg/mL或約140 mg/mL的抗TSLP抗體。在一些方面中，相對於不含脯胺酸的液體組成物，該含脯胺酸的穩定的液體組成物之黏度減少。例如，在一些

情況下，該穩定的液體配製物的黏度小於約20 cP。在示例性方面中，將包含約200 mM至約300 mM脯胺酸（例如約220 mM至約280 mM、約245 mM至約275 mM、約255 mM至約265 mM、或約260 mM）的溶液與第一溶液組合。視需要，該脯胺酸係L-脯胺酸。在一些方面中，該界面活性劑係聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20。在示例性實例中，該界面活性劑係聚山梨醇酯80，並且PS80的最終濃度係約0.01%（w/v）。在示例性方面中，該緩衝劑由冰乙酸製成，並且視需要，添加氫氧化鈉後達到目標pH。在不同情況下，該緩衝劑包含約1 mM至約30 mM乙酸鹽，視需要，約5 mM至約15 mM乙酸鹽。在多個方面中，該緩衝劑的pH與穩定的液體組成物的pH相同。在示例性實例中，該穩定的液體組成物的pH係約5.2。在示例性實施方式中，該抗TSLP抗體係泰派魯單抗。

【0122】 製品、注射器、和小瓶

【0123】 本揭露提供了一種製品，該製品包含當前揭露的任一種組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約4.5 mL、約0.5 mL至約4 mL、約0.5 mL至約3.5 mL、約0.5 mL至約3 mL、約0.5 mL至約2.5 mL、約0.5 mL至約2 mL、約0.5 mL至約1.5 mL、約0.5 mL至約1 mL、約1 mL至約5 mL、約1.5 mL至約5 mL、約2 mL至約5 mL、約2.5 mL至約5 mL、約3 mL至約5 mL、約3.5 mL至約5 mL、約4 mL至約5 mL、約4.5 mL至約5 mL）的組成物。在多個方面中，該製品包含約0.64 mL至2.09 mL的當前揭露的任一種組成物。視需要，該製品包含約1.91 mL的當前揭露的任一種組成物。視需要，該組成物包含約100 mg/mL至約280 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單抗）。在多個方面中，該組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單抗）、約0.01%（w/v） \pm 0.005%（w/v）聚山梨醇酯80、約2.4%（w/v）至約2.8%（w/v）L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物之黏度小於約20 cP（例如15 cP），並且pH小於約5.5，視需要，約5.2。

【0124】本揭露還提供了一種預填充注射器（PFS），該預填充注射器包含當前揭露的任一組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約4.5 mL、約0.5 mL至約4 mL、約0.5 mL至約3.5 mL、約0.5 mL至約3 mL、約0.5 mL至約2.5 mL、約0.5 mL至約2 mL、約0.5 mL至約1.5 mL、約0.5 mL至約1 mL、約1 mL至約5 mL、約1.5 mL至約5 mL、約2 mL至約5 mL、約2.5 mL至約5 mL、約3 mL至約5 mL、約3.5 mL至約5 mL、約4 mL至約5 mL、約4.5 mL至約5 mL）的組成物。在多個方面中，該PFS包含約0.64 mL至2.09 mL的當前揭露的任一組成物。視需要，該PFS包含約1.91 mL的當前揭露的任一組成物。視需要，該組成物包含約100 mg/mL至約280 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單抗）。在多個方面中，該組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單抗）、約0.01%（w/v） \pm 0.005%（w/v）聚山梨醇酯80、約2.4%（w/v）至約2.8%（w/v）L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物之黏度小於約20 cP（例如15 cP），並且pH小於約5.5，視需要，約5.2。

【0125】還提供了一種小瓶，該小瓶包含當前揭露的任一組成物，視需要，包含約0.5 mL至約5 mL（例如，約0.5 mL至約4.5 mL、約0.5 mL至約4 mL、約0.5 mL至約3.5 mL、約0.5 mL至約3 mL、約0.5 mL至約2.5 mL、約0.5 mL至約2 mL、約0.5 mL至約1.5 mL、約0.5 mL至約1 mL、約1 mL至約5 mL、約1.5 mL至約5 mL、約2 mL至約5 mL、約2.5 mL至約5 mL、約3 mL至約5 mL、約3.5 mL至約5 mL、約4 mL至約5 mL、約4.5 mL至約5 mL）的組成物。在多個方面中，該小瓶包含約0.64 mL至2.09 mL的當前揭露的任一組成物。視需要，該小瓶包含約1.91 mL的當前揭露的任一組成物。視需要，該組成物包含約100 mg/mL至約280 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單抗）。在多個方面中，該組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL抗TSLP抗體（例如泰派魯單

抗)、約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物之黏度小於約20 cP (例如15 cP)，並且pH小於約5.5，視需要，約5.2。

【0126】套組

【0127】本揭露還提供了套組，該套組包括本文所述之組成物以及包裝插頁、包裝標籤、說明書或者指導或揭露本文中所揭露的任何方法或實施方式的其他標記。在某些實施方式中，本揭露提供了用於產生單次劑量投與單位的套組。在本揭露之某些實施方式中，包括含有單腔室和多腔室預填充式注射器 (例如液體注射器) 的套組。

【0128】使用方法

【0129】本揭露還提供了泰派魯單抗或另一個人抗TSLP單株抗體或其抗原結合部分用於製造如本文所述之用以治療需要抗TSLP單株抗體的受試者的藥物之用途。

【0130】本文預期用於治療受試者的炎性疾病之方法。在示例性實施方式中，該等方法包括向該受試者投與治療有效量的組成物，該組成物包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。在某些實施方式中，該組成物係無菌藥物組成物。

【0131】如本文所用的，「炎性疾病」係指涉及由免疫系統攻擊人體自身的細胞或組織引起的異常炎症的醫學病症，這可能導致慢性疼痛、發紅、腫脹、僵硬、以及對正常組織的損害。炎性疾病包括例如氣喘、慢性消化性潰瘍、結核病、牙周炎、竇炎、活動性肝炎、關節黏連性脊椎炎、類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、全身性紅斑狼瘡、異位性皮炎、嗜酸細胞性食管炎 (EoE)、鼻瘻肉、慢性自發性蕁麻疹、Ig驅動的疾病 (例如IgA腎病和狼瘡性腎炎)、嗜酸

細胞性胃炎、無鼻瘻肉的慢性鼻竇炎、特發性肺纖維化（IPF）等。在示例性方面中，該炎性疾病係氣喘、異位性皮炎、或COPD。在示例性方面中，該炎性疾病係氣喘，並且在一些情況下，該氣喘係重度氣喘、嗜酸細胞性氣喘、非嗜酸細胞性氣喘、或低嗜酸細胞氣喘。令人驚訝地，本文中發現用抗TSLP抗體治療有效地減少非嗜酸細胞/低嗜酸細胞群體中的氣喘症狀，如同其高嗜酸細胞群體中一般。在一些方面中，該方法降低受試者的氣喘惡化頻率。

【0132】 本文還預期治療具有Th2高氣喘概況或Th2低氣喘概況的受試者的氣喘之方法。預期抑制TSLP蛋白質與其受體複合物結合的TSLP拮抗劑將與本文所述之抗體一樣有效地治療低嗜酸細胞氣喘群體。類似地，預期抑制TSLP與其受體複合物結合的TSLP拮抗劑將有效地治療Th2低氣喘群體。

【0133】 本文提供了治療患有低嗜酸細胞氣喘的患者之方法，該方法包括投與本揭露之組成物。還預期治療患有特徵為低Th2概況的氣喘的受試者之方法，該方法包括投與包含抗TSLP抗體的本揭露之組成物。在多個實施方式中，該抗體係泰派魯單抗或本領域中描述的另一個抗TSLP抗體。示例性抗TSLP抗體包括WO 2017/042701、WO 2016/142426、WO 2010/017468、US 20170066823、US 20120020988和US 8637019（將該等文獻藉由引用併入本文）中所述之抗體。還預期用於治療受試者的慢性阻塞性肺病（COPD）之方法，該方法包括投與抗TSLP抗體或抗體變體。

【0134】 預期該受試者係人。該受試者可為成人、青少年或兒童。

【0135】 治療抗體（或抗體變體）組成物可在多個部位遞送至患者。多次投與可同時進行或可在一段時間內投與。在某些情況下，提供治療組成物的連續流動為有益的。可週期性投與其他療法，例如每小時、每日、每週、每2週、每3週、每月或以更長時間間隔。

【0136】 在多個實施方式中，既定劑量的治療劑（諸如具有兩個TSLP結合位點的二價抗體）的量可根據療法投與的個體的體型以及所治療的病症的特徵而變化。

【0137】 在示例性治療中，該組成物提供的抗TSLP抗體或抗體變體的劑量是在每日劑量約70 mg至約280 mg的範圍內。例如，該劑量能以約70 mg、210 mg、或280 mg提供。在多個實施方式中，該包含抗TSLP抗體或抗體變體的組成物能以每日劑量70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、或280 mg的劑量投與。該等濃度能以單個劑型或多個劑量投與。以上劑量每兩週或每四週給予。在多個實施方式中，該抗TSLP抗體或抗體變體以70 mg每兩週或每四週的單次劑量投與。在多個實施方式中，該抗TSLP抗體或抗體變體以210 mg每兩週或每四週的單次劑量投與。在多個實施方式中，該包含大於約100 mg/mL抗TSLP抗體的組成物以每兩週或每四週的間隔向該受試者投與。

【0138】 對於抗體變體，抗體變體的量應使劑量中的TSLP結合位點的數目與上述標準二價抗體的TSLP結合位點數目係等莫耳的。

【0139】 預期該包含抗TSLP抗體或抗體變體的本揭露之組成物以每2週或每4週投與於少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期。在多個實施方式中，該投與為皮下或靜脈內。在多個實施方式中，該投與為皮下。

【0140】 預期用該抗TSLP抗體或抗體變體治療會減少受試者的血液、痰液、支氣管肺泡液或肺中的嗜酸細胞。還預期該投與將該受試者中的細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體。進一步預期投與該抗TSLP抗體會改善受試者中選自由以下組成之群組的一或多個氣喘量度：用力呼氣量（FEV）、FEV1可逆性、用力肺活量（FCV）、FeNO、氣喘控制問卷-6得分和AQLQ(S) +12得分。

【0141】 診斷和評估氣喘的量度包括以下：

【0142】 使用標準化單次呼吸的呼出氣一氧化氮分數（FeNO）（美國胸科學會（American Thoracic Society）；ATS, Am J Respir Crit Care Med.[美國呼吸與危重症醫學雜誌] 171(8):912-30, 2005）測試而評估的氣道炎症。例如，受試者經由NIOX MINO®氣道炎症監測器吸入至肺總量，接著以50 mL/sec呼出10秒（藉由視覺和聽覺提示輔助）。

【0143】 根據ATS/歐洲呼吸協會（European Respiratory Society，ERS）指南進行肺活量測定法（Miller等人, Eur Respir J.[歐洲呼吸雜誌] 26(1):153-61, 2005）。例如，在各肺活量測定期進行多次用力呼氣嘗試（至少3次，但至多8次），並且記錄滿足ATS/ERS可接受性和可重現性標準的2次最佳嘗試。最佳嘗試將基於最高FEV1。2次最佳嘗試的最大FEV1將用於分析。將使用適當參考值記錄絕對測量值（FEV1和FVC）與預測標準值百分比。不管進行最高FVC的嘗試如何（即使該嘗試未產生最高FEV1），也報告最高FVC。

【0144】 在受試者進行BD前肺活量測定法之後評估支氣管擴張劑後（BD後）肺活量測試。使用SABA，諸如舒喘寧（albuterol）（90 µg計量的劑量）或沙丁胺醇（salbutamol）（100 µg計量的劑量）或等同物，利用隔離裝置，誘發最大支氣管擴張，最多進行總共8次吹吸（Sorkness等人, J Appl Physiol.[應用生理學雜誌] 104(2):394-403, 2008）。將在4次、6次或8次吹吸之後獲得的最高BD前和BD後FEV1用於測定可逆性及進行分析。可逆性演算法如下：

【0145】 可逆性% = (BD後FEV1 - BD前FEV1) × 100 / BD前FEV1

【0146】 自第2次就診的早晨（第-4週）至第64週，使用峰流速儀，在早晨醒來時和晚上就寢前，每日進行呼吸峰流速（PEFR）的家庭峰流速測試兩次。可能時，在最後一次給予SABA拯救藥物治療之後至少6小時，應進行步行肺功能測量。

【0147】 氣喘每日日誌包括以下每日評估：氣喘症狀；拯救藥物治療的吸入；夜間由於氣喘而醒來，需要使用拯救藥物治療；氣喘相關的活動限制、氣喘相關的應力和背景藥物治療順應性。每天早上和晚上完成氣喘每日日誌。ePRO裝置中存在觸發器，用於警告受試者氣喘惡化的徵象。

【0148】 氣喘控制問卷（ACQ）6為評估氣喘症狀（即夜間醒來、醒來症狀、活動限制、呼吸淺短、喘息）和每日使用拯救支氣管擴張劑和FEV1的由患者報告的問卷（Juniper等人, 1999年10月）。ACQ-6為ACQ的縮短版本，其自初始ACQ得分省略FEV1測量。問題同等地進行加權處理且得分為0（完全控制）至6（嚴重不受控制）。平均ACQ得分為反應平均值。平均得分 ≤ 0.75 指示氣喘控制良好，得分在0.75與 ≤ 1.5 之間指示氣喘得到部分控制，且得分 > 1.5 指示氣喘不受控制（Juniper等人, *Respir Med.*[呼吸道醫學] 100(4):616-21, 2006）。認為至少0.5的個體變化為臨床上有意義的（Juniper等人, *Respir Med.*[呼吸道醫學] 99(5):553-8, 2005）。

【0149】 標準化氣喘生活品質問卷（AQLQ[S]）+12（AQLQ(S)+12）為測量氣喘患者所經歷的HRQoL的32項問卷（Juniper等人, *Chest.*[胸]115(5):1265-70, 1999年5月）。該問卷包含4個獨立領域（症狀、活動限制、情緒功能和環境刺激）。要求受試者回憶其在前2週期間的經歷且基於在7（無損害）至1（重度損害）範圍內的7點量表，對32個問題中的每個問題得分。總得分計為對所有問題的平均反應。4個單獨的領域得分（症狀、活動限制、情緒功能和環境刺激）為對各領域中問題的反應的平均值。總得分與單獨領域得分的0.5的個體改善已被鑒別為最小重要變化，其中得分變化 ≥ 1.5 鑒別為大的有意義的變化（Juniper等人, *J Clin Epidemiol.*[臨床流行病學雜誌] 47(1):81-7, 1994）。

【0150】 氣喘改善可被測量為以下中的一或多個：AER（年惡化率）降低；氣喘的住院治療/重度惡化減少；首次氣喘惡化（在開始用抗TSLP抗體治

療後)的時間自基線的變化(增加);在治療過程、例如52週中具有一或多次氣喘惡化或重度惡化的受試者的比例相對於安慰劑減少;FEV₁和FVC(支氣管擴張劑前和支氣管擴張劑後)自基線的變化(增加);血液或痰液的嗜酸細胞(或若獲得切片或BAL流體,則為肺嗜酸細胞)自基線的變化(減少);FeNO自基線的變化(減少);IgE自基線的變化(減少);如藉由包括ACQ和變體、AQLQ和變體、SGRQ和氣喘症狀日誌的PRO所測量,氣喘症狀和控制有所改善;拯救藥物治療的使用變化(減少);全身性皮質類固醇的使用減少;血液中Th2/Th1細胞比率下降。大部分/所有該等量度應在總群體和亞群中,包括高和低嗜酸細胞(大於或等於250為高;小於250為低)、過敏性和非過敏性、Th2高和低、骨膜蛋白高和低(與中位數值相比)和FeNO高和低(大於或等於24或小於24)。

【0151】 如藉由氣喘症狀日誌所測量,治療還改善氣喘的一或多種症狀。症狀包括但不限於白天及夜間症狀頻率及嚴重度、活動避免及限制、氣喘相關的應力和疲勞以及拯救氣喘藥物治療的使用)、以及如藉由省略FEV₁的氣喘控制問卷(ACQ-6)所測量的氣喘控制的其他量度。

【0152】 在多個實施方式中,與未接受抗TSLP抗體的受試者相比,用該包含抗TSLP抗體的本揭露之組成物治療延遲達到氣喘惡化的時間。

【0153】 本揭露中還預期投與多種藥劑,諸如抗體組成物結合如本文所述之第二藥劑,包括但不限於消炎劑或氣喘療法。

【0154】 但是,預期在多個實施方式中,該投與降低受試者中共同投與的療法的頻率或水平。示例性共同投與的療法包括但不限於吸入型皮質類固醇(ICS)、長效β₂促效劑(LABA)、白三烯受體拮抗劑[LTRA]、長效抗毒蕈鹼藥[LAMA]、色甘酸鈉、短效β₂促效劑(SABA)、以及茶鹼或口服皮質類固醇。在多個實施方式中,該投與消除對皮質類固醇療法的需要。

【0155】 提供以下實例用於說明而不意欲限制本發明之範圍。

實例

【0156】 貫穿本文中所提供的實例，使用以下縮寫：DF，滲濾；PS80，聚山梨醇酯80；PS20，聚山梨醇酯20；SEC，尺寸排阻層析，CEX，陽離子交換層析，rCE，降低的毛細管電泳，F#，配製物編號。另外，貫穿該等實例，提供了用於製造包含泰派魯單抗的最終配製物的DF緩衝劑的組成以及最終配製物的組分的估計濃度。所分析的（例如，視需要在儲存後，針對穩定性、黏度）最終配製物的某些組分之最終濃度與DF或透析緩衝劑的濃度不同，視存在或不存在反離子而定。不存在反離子時，配製物具有低離子強度。在這種情況下，乙酸鹽與泰派魯單抗共濃縮，使得最終配製物包含相對於DF或透析緩衝劑的濃度而言更高的乙酸鹽濃度。例如，當DF緩衝劑或最終配製物都不包含低離子（例如HCl）且因而具有低離子強度時，使用包含10 mM乙酸鹽的DF緩衝劑導致包含110 mg/mL泰派魯單抗的配製物（pH 5.2）中存在約20 mM至約28 mM（例如，約25 mM）乙酸鹽。類似地，不存在低離子時（例如HCl），包含10 mM乙酸鹽的DF緩衝劑導致包含140 mg/mL泰派魯單抗的配製物（pH 5.2）中存在約20 mM至約28 mM（例如，約25 mM）乙酸鹽。當存在低離子（例如HCl）時，乙酸鹽不與泰派魯單抗共濃縮，並且因此DF緩衝劑的乙酸鹽濃度和最終組成物的乙酸鹽濃度一般相等。另外，賦形劑可受到體積排阻，或可受到非特異性相互作用影響。例如，在110 mg/mL泰派魯單抗配製物中，脯胺酸濃度可比DF緩衝劑中指示的濃度低多達約16.67%，並且在140 mg/mL泰派魯單抗配製物中，脯胺酸濃度可比DF緩衝劑中指示的濃度低多達約10%至約13.3%。根據上文，貫穿以下實例，在考慮以上所描述的賦形劑排阻和乙酸鹽共濃縮效應的情況下，提供了最終配製物的組分的濃度。

實例1

【0157】 該實例描述了產生高濃度泰派魯單抗配製物之示例性方法。

【0158】 使用包括實驗室規模的切向流過濾（TFF）系統的方法製備了泰派魯單抗的高濃度配製物。在該方法中，使用滲濾緩衝劑經由滲濾（DF）對含有70 mg/mL泰派魯單抗的初始低濃度溶液進行完全緩衝劑交換。除非在以下實例中另有說明，否則滲濾緩衝劑包含約10 mM乙酸鹽和約3%（w/v）L-脯胺酸。滲濾緩衝劑使用冰乙酸製備，使用氫氧化鈉滴定至DF緩衝劑pH。滲濾緩衝劑的pH變化取決於配製物的目標pH。在緩衝劑交換步驟後，將泰派魯單抗溶液濃縮至等於或高於目標泰派魯單抗濃度的泰派魯單抗濃度。如果需要，然後可使用稀釋緩衝劑將濃縮的泰派魯單抗溶液稀釋至目標泰派魯單抗濃度。除非在以下實例中另外指出，否則稀釋緩衝劑包含與滲濾緩衝劑相同的組成，並且包含約10 mM乙酸鹽和約3%（w/v）L-脯胺酸，其中除非另有說明，否則目標pH為5.2。稀釋步驟後，添加界面活性劑。在一些情況下，該界面活性劑係聚山梨醇酯80（PS80）並在一些情況下，將PS80以0.01%（w/v）的最終PS80的濃度添加到每種配製物中。在其他情況下，該界面活性劑係聚山梨醇酯20（PS20），並將PS20以0.004%（w/v）至0.015%（w/v）的最終濃度添加到每種配製物中。

【0159】 藉由用於評估產品品質的一系列測定法或其組合測試了高濃度配製物的黏度、儲存時的穩定性。使用旋轉黏度計在約20°C至約25°C的溫度下測量黏度，並且所報告的黏度值是在約900 1/s至約1000 1/s的剪切速率。除非另有說明，否則黏度係在沒有界面活性劑的情況下測量的。出於穩定性，將各配製物的樣本填充至容器並在-30°C至約40°C的溫度下儲存長達36個月（例如，在約-30°C下儲存36個月，在2°C至約8°C下儲存24個月，在約25°C下儲存6個月，在約30°C下儲存2個月，在40°C下儲存1-3個月）。經由尺寸排阻層析法（SEC）測試樣本，以確定配製物在多個儲存時間點的穩定性。報告了配製物

的主峰百分比並反映了在指定的儲存時間後剩餘的泰派魯單抗（單體形式）的量。

實例2

【0160】 該實例描述了不同賦形劑對配製物黏度的影響之最初評估。

【0161】 為了評估蔗糖和L-脯胺酸對配製物黏度的影響，作為蛋白質（泰派魯單抗）濃度的函數，用不同濃度的泰派魯單抗製備了包含該等賦形劑之一的兩系列泰派魯單抗配製物。每個系列的泰派魯單抗濃度範圍從約50 mg/mL至>200 mg/mL。基本上如實例1所述製備含脯胺酸的配製物，其中DF緩衝劑包含約10 mM乙酸鹽和3%（w/v）L-脯胺酸，並且pH為4.5（用NaOH滴定）。沒有將界面活性劑添加到含脯胺酸的配製物中。因為含有70 mg/mL泰派魯單抗的初始低濃度溶液包含蔗糖，所以不需要經由滲濾進行緩衝劑交換步驟來製備含蔗糖的配製物。藉由將初始低濃度溶液濃縮至較高濃度，然後用包含約10 mM乙酸鹽，約9.0%（w/v）蔗糖，pH 5.2的稀釋緩衝劑稀釋，來製備含蔗糖的配製物。稀釋緩衝劑使用冰乙酸製成，使用氫氧化鈉滴定至pH 5.2。沒有將界面活性劑添加到含蔗糖的配製物中。

【0162】 基本上如實例1中所述測試每個系列的每種配製物的樣本的黏度，並且結果在下表1中提供。

[表1]

	泰派魯單抗濃度 (mg/mL)	在20°C下的黏度 (cP)
脯胺酸	51.54	2.41
蔗糖	52.17	3.96
脯胺酸	66.08	3.3
蔗糖	72.36	5.11
脯胺酸	109.98	6.68
蔗糖	110.82	12.82
蔗糖	137.27	29

	泰派魯單抗濃度 (mg/mL)	在20°C下的黏度 (cP)
脯胺酸	141.09	16.29
蔗糖	150.02	40.41
脯胺酸	151.02	23.99
蔗糖	171.34	79.29
脯胺酸	188.19	74.58
蔗糖	193.07	184.56
脯胺酸	208	124
蔗糖	221.05	448.44

【0163】結果也以圖形方式表示在圖1A中。該圖提供了繪製含有脯胺酸的配製物的黏度隨蛋白質（泰派魯單抗）濃度而變化的圖。出於比較目的，將每種含有蔗糖的配製物的黏度繪製在圖上。如圖1A所示，當泰派魯單抗濃度超過100 mg/mL時，蔗糖配製物的黏度急劇增加，而當將泰派魯單抗與L-脯胺酸一起配製時，黏度曲線發生偏移。包含脯胺酸和濃度在約110 mg/mL至約180 mg/mL範圍內的泰派魯單抗的配製物展示出的黏度約為包含類似泰派魯單抗濃度的蔗糖配製物之黏度的一半。

【0164】該實例證明，相對於含蔗糖的配製物，含脯胺酸的配製物表現出明顯更低的黏度。

實例3

【0165】該實例描述了不同賦形劑對高濃度泰派魯單抗配製物的黏度和穩定性的影響。

【0166】脯胺酸對泰派魯單抗的高濃度配製物具有顯著的降黏作用。但是，其對蛋白質穩定性的影響尚不十分清楚。由於難以製備材料而無法在高濃度穩定性研究中將蔗糖配製物用作對照，因此將脯胺酸配製物的穩定性與包含山梨糖醇的配製物（另一種常用的賦形劑）的穩定性進行了比較。

【0167】基本上如實例1中所述製備約130 mg/mL的泰派魯單抗的高濃度配製物。對於含山梨糖醇的配製物，DF緩衝劑包含約5% (w/v) 山梨糖醇和約10 mM乙酸鹽。對於含脯胺酸的配製物，DF緩衝劑包含約3% (w/v) L-脯胺酸和約10 mM乙酸鹽。將每種DF緩衝劑用氫氧化鈉滴定至pH 4.6。除pH外，稀釋緩衝劑與DF緩衝劑相同。向各配製物中添加PS20，最終濃度為0.01% (w/v)。

【0168】基本上如實例1所述測試各配製物之樣本的黏度。觀察到，與包含山梨糖醇的配製物相比，含有脯胺酸的配製物展示出更低的溶液黏度。在25°C下，與山梨糖醇配製物相比，含脯胺酸的配製物的黏度為10.2 cP，而在相同條件下，山梨糖醇配製物的黏度為15.3 cP。

【0169】基本上如實例1所述測試各配製物的樣本在三種儲存條件之一的穩定性：(A) 在40°C下在玻璃注射器中儲存長達3個月，(B) 在2°C - 8°C下在玻璃注射器中儲存約24個月，或 (C) 在30°C下在玻璃注射器中儲存長達24個月。進行尺寸排阻層析法 (SEC)，以監測泰派魯單抗的物理穩定性 (即聚集)。與山梨糖醇對照相比，含脯胺酸的配製物在整個儲存溫度範圍內均表現出可接受的穩定性。將結果顯示於圖1B中。如圖1B所示，含脯胺酸的泰派魯單抗配製物的物理穩定性與含山梨糖醇的配製物一樣好。在冷凍或冷藏溫度下儲存24個月後，存在超過98%的主峰。

實例4

【0170】該實例描述了賦形劑鹽在含有脯胺酸的泰派魯單抗配製物中的作用。

【0171】其他人已經顯示出鹽賦予高濃度抗體配製物的優點。已經假設該鹽充當遮罩物，以中斷導致聚集的蛋白質-蛋白質 (抗體-抗體) 相互作用。鹽也被認為降低了黏度。為了研究鹽的添加是否改善了L-脯胺酸的降黏作用，

製備了含或不含賦形劑鹽的三種配製物，該配製物包含2%至3%的L-脯胺酸和130 mg/mL泰派魯單抗。在這項研究中測試的鹽包括乙酸鈣（25 mM）和乙酸鎂（25 mM）。基本上如實例1所述製備各配製物，且用於製備各配製物的DF緩衝劑示於表2中。向各配製物中添加PS20至最終濃度為0.01%（w/v）。

[表2]

鹽	脯胺酸% (w/v)	乙酸鹽	pH
25 mM乙酸鈣	2	15 mM	5.0
25 mM乙酸鎂	2	15 mM	5.0
無	3	10 mM	4.6

將DF緩衝劑用NaOH滴定至注明的pH。

【0172】 每種配製物的樣本在玻璃注射器中在40°C下儲存長達3個月。在儲存0、0.5、1、2和3個月時進行尺寸排阻層析法（SEC），以監測泰派魯單抗的物理穩定性（即聚集）。將結果顯示於圖2中。如圖2所示，相對於不含鹽的配製物，在乙酸鈣或乙酸鎂的存在下，含有脯胺酸的泰派魯單抗配製物的物理穩定性（即聚集）降低。儲存3個月後，既不包含乙酸鈣也不包含乙酸鎂的配製物展示出超過95%的主峰，而包含該等鹽中的一種的配製物展示出小於94%的主峰，這指示超過5%的抗體已經去穩定或被降解。

【0173】 還目測檢查各配製物。與包含不含任何鹽的脯胺酸的配製物相比，包含乙酸鈣和乙酸鎂的每種配製物更渾濁（turbid或cloudy）。

【0174】 基本上如實例1所述測量各配製物的樣本的黏度，並證明添加鹽（乙酸鈣和乙酸鎂）降低了黏度。

【0175】 儘管添加鹽降低了泰派魯單抗高濃度配製物的黏度，但是添加鹽降低了泰派魯單抗配製物的穩定性。鑒於已知向高濃度抗體配製物中添加鹽可減少蛋白質聚集，因此該研究的結果令人驚訝且出乎意料。

實例5

【0176】 該實例證明了界面活性劑和pH對不同的泰派魯單抗配製物的穩定性的影響。

【0177】 基本上如實例1所述製備包含110 mg/mL泰派魯單抗的第一系列高濃度泰派魯單抗配製物。表3描述了用於製備每種配製物的DF緩衝劑。如所指示，該泰派魯單抗來源於兩個批次（批次A或批次B）中的一個。如實例1所述將界面活性劑、聚山梨酸酯20（PS20）或聚山梨酸酯80（PS80）以從約0.005%（w/v）至約0.015%（w/v）的濃度範圍添加到該配製物中。該配製物的pH在4.9至5.4之間變化。

[表3]

估計最終配製物*	DF緩衝劑組成
110 mg/mL泰派魯單抗、批次A、2.75%（w/v）± 0.25%（w/v）L-脯胺酸、21 mM ± 1 mM乙酸鹽、pH 5.2，0.01%（w/v）PS20	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
110 mg/mL泰派魯單抗、批次A、2.75%（w/v）± 0.25%（w/v）L-脯胺酸、21 mM ± 1 mM乙酸鹽、pH 5.2，0.01%（w/v）PS80	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
110 mg/mL泰派魯單抗、批次A、2.75%（w/v）± 0.25%（w/v）L-脯胺酸、21 mM ± 1 mM乙酸鹽、pH 5.2，0.01%（w/v）PS20	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5

110 mg/mL泰派魯單抗、批次 A、2.75% (w/v) \pm 0.25% (w/v) L-脯胺酸、21 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.005% (w/v) PS20	3% (w/v) L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
110 mg/mL泰派魯單抗、批次 A、2.75% (w/v) \pm 0.25% (w/v) L-脯胺酸、21 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.015% (w/v) PS20	3% (w/v) L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
110 mg/mL泰派魯單抗、批次 B、2.75% (w/v) \pm 0.25% (w/v) L-脯胺酸、21 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 4.9、0.005% (w/v) PS20	3% (w/v) L-脯胺酸、15 mM乙酸鹽、pH 4.1
110 mg/mL泰派魯單抗、批次 B、2.75% (w/v) \pm 0.25% (w/v) L-脯胺酸、21 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.01% (w/v) PS20	3% (w/v) L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
110 mg/mL泰派魯單抗、批次 B、2.75% (w/v) \pm 0.25% (w/v) L-脯胺酸、21 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.4、0.015% (w/v) PS20	3% (w/v) L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 5.0

將PS20或PS80添加至注明的最終濃度。除非標有*，否則儲存在玻璃注射器中。將緩衝劑用NaOH滴定至最終pH。

【0178】 將各配製物的樣本填充至容器（玻璃注射器或小瓶）中，並在2°C-8°C下儲存長達24個月。進行SEC以確定各配製物在2°C-8°C下儲存0、3、6、12和24個月時的穩定性。圖3顯示了所指示的配製物中泰派魯單抗的主峰%。如圖3所示，包含PS20或PS80的各配製物（跨pH範圍）在儲存24個月後均

表現出蛋白質穩定性。配製物之間主峰%起始水平的差異可能是由於所使用的泰派魯單抗的批次變化造成的。

實例6

【0179】 該實例證明了在冷凍溫度下儲存的泰派魯單抗配製物的穩定性。

【0180】 大規模製備三批泰派魯單抗，每批包含約140 mg/mL泰派魯單抗。簡而言之，在細胞培養和純化之後，藉由超濾/滲濾（UF/DF）將材料滲濾到最終配製物中。滲濾過程中使用的緩衝劑係10 mM乙酸鹽（來自乙酸）、260 mM L-脯胺酸，用氫氧化鈉滴定至pH 4.5。交換緩衝劑後，將材料過度濃縮至180 mg/mL，並使用10 mM乙酸酯（來自乙酸）、260 mM L-脯胺酸稀釋至140 mg/mL泰派魯單抗，用氫氧化鈉滴定至pH 4.5。藉由添加聚山梨醇酯80以達到0.01%（w/v）的最終濃度來製備最終材料。最後，將材料過濾並在-30°C下長期儲存。

【0181】 每一批的說明描述於表4中。

[表4]

批次	估計最終配製物*	DF緩衝劑組成
1	140 mg/mL泰派魯單抗、2.65%（w/v） \pm 0.05%（w/v）L-脯胺酸、24 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.01%（w/v）PS80	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
2	140 mg/mL泰派魯單抗、2.65%（w/v） \pm 0.05%（w/v）L-脯胺酸、24 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.01%（w/v）PS80	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5
3	140 mg/mL泰派魯單抗、2.65%（w/v） \pm 0.05%（w/v）L-脯胺酸、24 mM \pm 1 mM乙酸鹽、pH 5.2、0.01%（w/v）PS80	3%（w/v）L-脯胺酸、10 mM乙酸鹽、pH 4.5

將PS80添加至注明的最終濃度。將DF緩衝劑用NaOH滴定至目標pH。

【0182】 將各樣本填充至容器（單次使用的系統（SUS）袋）中，並在-30°C下儲存長達36個月。進行SEC以確定各配製物在儲存0、3、6、9、12、18、24、30和36個月後的穩定性。圖4顯示了各批的中泰派魯單抗的主峰%。如圖4所示，每個批次在-30°C下儲存36個月後，存在超過99%的主峰。泰派魯單抗批次在-30°C下儲存後表現出出色的穩定性。該等結果令人驚訝且出乎意料，因為脯胺酸不被稱為冷凍保護劑。還令人驚訝的是，不需要其他賦形劑（例如蔗糖、山梨醇）即可達到在-30°C下所需的穩定性。

實例7

【0183】 該實例證明了在不同時間和溫度下儲存後不同批次的泰派魯單抗配製物的穩定性。

【0184】 大規模製備了幾批泰派魯單抗，每批包含約110 mg/mL泰派魯單抗。簡而言之，將在-30°C下儲存的包含140 mg/mL泰派魯單抗的主體泰派魯單抗解凍並使用10 mM乙酸鹽（來自乙酸）、3%（w/v）L-脯胺酸、0.01%（w/v）聚山梨醇酯80稀釋至110 mg/mL泰派魯單抗，使用氫氧化鈉滴定至5.2。稀釋後，將材料過濾並填充到玻璃小瓶或注射器中。

【0185】 使用10 mM乙酸鹽和3.0%（w/v）脯胺酸將包含140 mg/mL泰派魯單抗的濃縮的泰派魯單抗溶液稀釋至110 mg/mL泰派魯單抗，添加PS80使最終濃度為0.01%（w/v）。各配製物的最終pH為5.2。

【0186】 在第一個系列研究中，將一批的大量的（1.91 mL）泰派魯單抗配製物放入體積容量為2.25 mL的玻璃預填充注射器（PFS）中，並在不同條件（如表5中所示）下水平放置。

【0187】 在另一系列研究中，將一批的大量的（0.64 mL至2.09 mL，例如1.91 mL）泰派魯單抗配製物放入具有13 mm密封件和13 mm塞子的5 cc玻璃小瓶中。將裝滿的小瓶在不同的條件（如表6中所示）下儲存。

【0188】 總體而言，在不同的儲存時間和溫度下儲存了幾批次泰派魯單抗配製物，該等條件總結在表7中。

[表5]

研究#	最長儲存時間 (月)	儲存溫度(°C)	圖
1	1	40	5A
2	2	30	5B
3	6	25	6A
4	36	2-8C	6B
5	36	-30	4

【0189】 經由尺寸排阻層析法（SEC）測試儲存材料的樣本，以確定配製物在多個儲存時間點和在多種儲存溫度下的穩定性。所示的泰派魯單抗主峰的百分比示於指示的圖中。總體而言，圖4、5A、5B、6A和6B證明在各種條件下儲存後，泰派魯單抗保持物理穩定。綜合起來，證明了泰派魯單抗配製物在-30°C至40°C的溫度範圍下長達36個月的穩定性。即使在壓力儲存條件下，儲存1個月後大於或等於主峰的94%仍存在（圖5A）。

實例8

【0190】 該實例證明了儲存條件對包含乙酸鹽、脯胺酸和PS80的泰派魯單抗配製物的影響。

【0191】 為了研究在不同溫度和不同時間下泰派魯單抗配製物對穩定性的影響，以及評估該配製物的穩健性，製備了15種包含乙酸鹽、脯胺酸、聚山梨醇酯80和約110 mg/ml泰派魯單抗的配製物，然後進行了模擬運輸測試。

【0192】 對於每種配製物，將包含140 mg/mL泰派魯單抗的初始溶液在獨特的滲濾（DF）緩衝劑中透析，以實現完全的緩衝劑交換。更換緩衝劑後，將

溶液濃縮至目標泰派魯單抗濃度，並在必要時使用稀釋緩衝劑進行稀釋。除非另有說明，否則稀釋緩衝劑與DF緩衝劑相同。濃縮（或濃縮和稀釋）後，添加界面活性劑。

【0193】表6和表7中分別顯示了研究中使用的每種配製物（或緩衝劑，如果注明）的目標和最終（測定）組成。

[表6]

目標pH和賦形劑濃度以進行穩健性研究

配製物編號	pH	蛋白質 (mg/mL)	乙酸鹽 (mM) ^a	L-脯胺酸 (% w/v) ^a	聚山梨醇酯80 (% w/v)
1 (靜態) ^b	5.2	110	10	3.0	0.010
2	5.2	110	10	3.0	0.010
3	5.2	110	10	3.0	0.010
4	4.9	99	10	2.7	0.010
5	5.5	99	10	2.7	0.010
6	4.9	99	10	3.3	0.010
7	5.5	99	10	3.3	0.010
8	4.9	121	10	2.7	0.010
9	5.5	121	10	2.7	0.010
10	4.9	121	10	3.3	0.010
11	5.5	121	10	3.3	0.010
12	5.2	110	20	3.0	0.010
13	5.2	110	10	3.0	0.010
14	5.2	110	10	3.0	0.005
15	5.2	110	10	3.0	0.015

^a表中列出的賦形劑水平表示滲濾稀釋緩衝劑中的賦形劑濃度。

^b非運輸中心點配製物樣本

[表7]

測量的pH和賦形劑濃度以進行穩健性研究

配製物編號	pH	蛋白質 (mg/mL)	乙酸鹽 (mM)	L-脯胺酸 (% w/v) ^a	L-脯胺酸 (mM) ^a	聚山梨醇酯80 (% w/v)
1 (靜態) ^b	5.2	110.3	24.5	2.4	206	0.009
2	5.2	112.0	24.5	2.5	217	0.009
3	5.2	110.6	24.5	2.4	205	0.008
4	5.0	101.3	25.6	2.2	192	0.008
5	5.5	99.9	20.1	1.8	157	0.010
6	5.0	100.0	27.2	2.9	254	0.008
7	5.5	99.2	20.6	2.7	231	0.008
8	5.1	119.3	28.7	2.1	185	0.008

9	5.5	119.5	22.0	2.0	175	0.009
10	5.1	122.3	29.2	2.8	240	0.009
11	5.5	118.4	22.1	2.6	227	0.009
12	5.2	115.4	31.3	1.9	161	0.009
13	5.2	119.7	23.4	2.3	199	0.010
14	5.2	121.0	23.5	2.4	206	0.005
15	5.2	120.3	23.4	2.4	207	0.015

^a以% w/v和mM計的L-脯胺酸濃度係等效的。

^b非運輸中心點配製物樣本

【0194】 藉由用於評估產品品質的一系列測定法或其組合測試了配製物的儲存時的穩定性。在預填充注射器（PFS）和小瓶上均進行了分析。比較配製物1至15，以分析蛋白質濃度、pH、乙酸鹽、L-脯胺酸和PS80濃度對蛋白質的組合影響隨時間的變化。進行統計分析以評估產品品質指標：SE UHPLC（HMW和主峰）、CEX-UHPLC（酸性峰、主峰和鹼性峰）和rCE SDS（HC + LC）。經由尺寸排阻層析法（SEC）和CEX測試樣本，以確定配製物在多個儲存時間點的穩定性。報告了每種配製物的高分子量（HMW）物質的百分比和主峰的百分比。主峰百分比反映了在指定的儲存時間後剩餘的泰派魯單抗（單體形式）的量。毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉（CE-SDS）用於在非還原（nrCE-SDS）或還原條件（rCE-SDS）下分離變性的蛋白質大小變體。在rCE-SDS下，測量了%重鏈和%輕鏈的總和。

【0195】 基於從零開始的每個時間點的峰值百分比變化進行分析。出於穩定性，將各配製物的樣本填充至容器並在約2°C-8°C至約25°C的溫度下儲存長達6個月（例如，1週、2週、4週、3個月、6個月），或在40°C的溫度下儲存1個月。

【0196】 SEC和CEX結果如圖7至9所示。SEC結果報告為主峰（單體）的百分比（%）（圖7A、圖7B）和高分子量（HMW）物質（圖8A、圖8B）。CEX結果報告為主峰的百分比（%）（圖9A、圖9B）。rCE-SDS結果報告為重

鏈+輕鏈 (HC + LC) 的百分比 (圖10A、圖10B)。在2°C至8°C下儲存6個月的樣本僅顯示微小變化。

【0197】 還藉由HIAC (高精度液體顆粒計數) 和微流成像 (MFI) 測量了顆粒形成。在2°C到8°C的溫度下未觀察到亞可見的顆粒趨勢，並且確定大多數顆粒與用於儲存材料的主要容器有關。在任何配製物中均未觀察到可見的蛋白質顆粒。

【0198】 雖然研究表明在25°C下儲存6個月的樣本的降解對pH和乙酸鹽濃度存在統計學上的顯著的依賴性，但與時間導致的降解速率相比，觀察到的總體變化較小。當pH、蛋白質濃度、聚山梨醇酯80的量、乙酸鹽和脯胺酸各自在中心點附近變化時，藥物產品配製物對配製物組成的微小變化具有穩健性。如預期的那樣，當在2°C-8°C的建議儲存溫度下儲存6個月時，這15種配製物在物理和化學上都穩定。蛋白質濃度、乙酸鹽和脯胺酸濃度、pH值和聚山梨醇酯80濃度以及儲存容器等參數的變化均未顯示顯著影響。

【0199】 預計熟悉該項技術者能夠想到如以上說明性實例中所闡述的本發明之許多修改和變化。因此，僅將申請專利範圍中出現的此類限制施加於本發明上。

【符號說明】

【0200】 無

【生物材料寄存】

【0201】 無

【序列表】

<110> 美商安進公司 (Amgen Inc.)

<120> 人抗TSLP抗體之配製物及其使用方法

<130> 32053/55238

<140> TW 110105518

<141> 2021-02-18

<150> US 62/978,201

<151> 2020-02-18

<160> 14

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 743

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> 尚未歸類的特徵

<223> TSLP

<220>

<221> CDS

<222> (200)..(676)

<400> 1

gcagccagaa agctctggag catcaggag actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60

taaggcttc ctgtggactg gcaatgagag gcaaacctg gtgcttgagc actggccct 120

aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tgggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg 180

tggaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tea 232

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser

1 5 10

gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta 280

Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu

15 20 25

act tac gac ttc act aac tgt gac ttt gag aag att aaa gca gcc tat 328

Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
 35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
 50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
 65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
 85 90 95

Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly
 100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg
 115 120 125

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu
 130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln
 145 150 155

<210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> LCDR1

<400> 3

Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His
 1 5 10

<210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> LCDR2

<400> 4

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> LCDR3

<400> 5

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> HCDR1

<400> 6

Thr Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 7
 <211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<223> HCDR2

<400> 7

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<223> HCDR3

<400> 8

Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 9
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<223> 重鏈VH

<400> 9

cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcactgggt ccgccagget 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180

gcagactccg tgaaggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcccct 300
 cagtgggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacccgc 360
 tcttca 366

<210> 10
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> 重鏈VH

<400> 10

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Thr Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 11
 <211> 325
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> 輕鏈VL

<400> 11
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacct tggaaagtaaa agtgtgact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300
 cggaggggacc aagctgaccg tccta 325

<210> 12
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 尚未歸類的特徵
 <223> 輕鏈VL

<400> 12

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Gly Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<400> 13

Asp Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 14
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<400> 14

His Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
 1 5 10 15

Val Lys Gly

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組成物，該組成物包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑，

其中該抗TSLP抗體包含

(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:3中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:4中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR2序列；和 (iii) 含有SEQ ID NO:5中所示的胺基酸序列之輕鏈CDR3序列；以及

(B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含：(i) 含有SEQ ID NO:6中所示的胺基酸序列之重鏈CDR1序列；(ii) 含有SEQ ID NO:7中所示的胺基酸序列之重鏈CDR2序列，和 (iii) 含有SEQ ID NO:8中所示的胺基酸序列之重鏈CDR3序列。

【請求項2】 如請求項1所述之組成物，其中該抗TSLP抗體包含：

(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

- i. 與SEQ ID NO:12具有至少80%同一性的胺基酸序列；
- ii. 由與SEQ ID NO:11具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
- iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者

(B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

- i. 與SEQ ID NO:10具有至少80%同一性的胺基酸序列；
- ii. 由與SEQ ID NO:9具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者

(C) (A) 的輕鏈可變結構域和 (B) 的重鏈可變結構域。

【請求項3】 如請求項1或2所述之組成物，其中該抗TSLP抗體係IgG2抗體。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之組成物，其中該抗TSLP抗體包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈、或者含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、和含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之組成物，其中該抗TSLP抗體與SEQ ID NO: 2的胺基酸29-159中所示的TSLP多肽特異性結合。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之組成物，其中該抗TSLP抗體的兩個結合位點具有與TSLP的相同的結合。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述之組成物，其中該抗TSLP抗體以小於約200 mg/mL的濃度存在於該組成物中。

【請求項8】 如請求項7所述之組成物，其中該抗TSLP抗體以小於約150 mg/mL的濃度存在於該組成物中。

【請求項9】 如請求項8所述之組成物，其中該抗TSLP抗體以約110 mg/mL至約140 mg/mL的濃度存在於該組成物中。

【請求項10】 如請求項9所述之組成物，其中該抗TSLP抗體以約110 mg/mL \pm 10%的濃度存在於該組成物中。

【請求項11】 如請求項9所述之組成物，其中該抗TSLP抗體以約140 mg/mL \pm 10%的濃度存在於該組成物中。

【請求項12】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該界面活性劑係兩親性的和非離子性的。

【請求項13】如請求項12所述之組成物，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯。

【請求項14】如請求項13所述之組成物，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80、或其混合物。

【請求項15】如請求項12至14中任一項所述之組成物，該組成物包含濃度小於或約0.005% (w/v) 至約0.015% (w/v) 的界面活性劑。

【請求項16】如請求項15所述之組成物，該組成物包含約0.010% (w/v) \pm 0.0025% (w/v) 界面活性劑。

【請求項17】如請求項15所述之組成物，該組成物包含約0.005% (w/v)、0.010% (w/v)、或0.015% (w/v) 界面活性劑。

【請求項18】如前述請求項中任一項所述之組成物，該組成物包含小於約3.0% (w/v) 脯胺酸。

【請求項19】如前述請求項中任一項所述之組成物，該組成物包含約2.4% (w/v) 至約2.8% (w/v) 脯胺酸或約2.5% (w/v) 至約2.8% (w/v) 脯胺酸。

【請求項20】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該脯胺酸係L-脯胺酸。

【請求項21】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中脯胺酸係存在於該組成物中的唯一胺基酸。

【請求項22】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該緩衝劑選自由以下組成之群組：琥珀酸鹽、麩胺酸鹽、組胺酸、和乙酸鹽。

【請求項23】如請求項22所述之組成物，其中該緩衝劑係乙酸鹽。

【請求項24】如前述請求項中任一項所述之組成物，該組成物包含約10 mM至約30 mM緩衝劑。

【請求項25】如請求項24所述之組成物，該組成物包含約20 mM至約28 mM緩衝劑，視需要，約23 mM至約28 mM或約24 mM至約28 mM。

【請求項26】如請求項25所述之組成物，該組成物包含約24 mM至約26 mM緩衝劑。

【請求項27】如前述請求項中任一項所述之組成物，該組成物包含不超過0.001% (w/v) 的糖或檸檬酸鹽，視需要，其中該糖係二糖，例如海藻糖和蔗糖。

【請求項28】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中該組成物係液體。

【請求項29】如請求項28所述之組成物，其中pH小於約6.0，視需要，小於約5.5。

【請求項30】如請求項29所述之組成物，其中該pH係約4.5至約5.5。

【請求項31】如請求項30所述之組成物，其中該pH係約4.8至約5.4。

【請求項32】如請求項31所述之組成物，其中該pH係約4.9、5.2、或5.4。

【請求項33】如請求項28至32中任一項所述之組成物，該組成物之特徵在於相對於不包含脯胺酸的液體組成物，黏度降低。

【請求項34】如請求項28至33中任一項所述之組成物，該組成物之特徵在於當該抗TSLP抗體之濃度小於155 mg/mL時，在約20°C至約25°C下的黏度小於約24 cP，視需要，當該抗TSLP抗體之濃度係約110 mg/mL時，黏度係約6 cP，或者當該抗TSLP抗體之濃度係約140 mg/mL時，黏度係約15 cP。

【請求項35】如請求項29所述之組成物，該組成物之特徵在於黏度係約5 cP至約20 cP，視需要約15 cP。

【請求項36】如請求項28至35中任一項所述之組成物，其中該組成物係等滲的或者具有處於約200 mOsm/kg至約500 mOsm/kg、或約225 mOsm/kg至約400 mOsm/kg、或約250 mOsm/kg至約350 mOsm/kg範圍內的滲透壓。

【請求項37】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中如藉由尺寸排阻層析法（SEC）確定的，在2°C至8°C下儲存約24個月至約36個月後，小於5%的該抗體被降解，視需要，其中在2°C至8°C下儲存24個月或36個月後，小於2%的該抗體被降解。

【請求項38】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中如藉由SEC確定的，在約25°C下儲存至少2週之後（視需要，至少1個月之後、至少2個月之後、至少3個月之後、至少4個月之後、至少5個月之後或至少6個月之後），小於5%的該抗體被降解。

【請求項39】如前述請求項中任一項所述之組成物，其中如藉由SEC確定的，在2°C至8°C下儲存約24個月至約36個月後，隨後在約25°C下儲存至少2週或至少1個月或至少2個月後，小於5%的該抗體被降解。

【請求項40】一種組成物，該組成物包含約110 mg/mL至約140 mg/mL泰派魯單抗、約0.01%（w/v） \pm 0.005%（w/v）聚山梨醇酯80、約2.4%（w/v）至約2.8%（w/v）L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物之黏度小於約20 cP，並且pH小於約5.5。

【請求項41】如請求項40所述之組成物，其中該pH係5.2，視需要，其中在約20°C至約25°C下的黏度係約15 cP。

【請求項42】一種組成物，該組成物包含約110 mg/mL的抗TSLP抗體、0.01%（w/v）聚山梨醇酯80、約2.4%（w/v）至約2.8%（w/v）L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物的pH係約5.2。

【請求項43】 如請求項42所述之組成物，該組成物包含約22 mM至約26 mM。

【請求項44】 如請求項43所述之組成物，該組成物包含約24 mM至約26 mM乙酸鹽。

【請求項45】 如請求項42至44中任一項所述之組成物，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、24 mM乙酸鹽、2.5% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。

【請求項46】 如請求項1所述之組成物，該組成物包含110 mg/mL抗TSLP抗體、10 mM乙酸鹽、3.0% (w/v) L-脯胺酸、和0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80，pH為5.2。

【請求項47】 一種組成物，該組成物包含約140 mg/mL的抗TSLP抗體、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯80、約2.5% (w/v) 至約2.8% (w/v) L-脯胺酸、以及約20 mM至約28 mM乙酸鹽，其中該組成物的pH係約5.2。

【請求項48】 如請求項47所述之組成物，該組成物包含約25 mM至約26 mM乙酸鹽。

【請求項49】 一種製品，該製品包含如前述請求項中任一項所述之組成物，該製品視需要包含約0.5 mL至約5 mL的組成物。

【請求項50】 如請求項49所述之製品，該製品包含約1 mL至約3 mL的組成物。

【請求項51】 一種預填充注射器，該預填充注射器包含如前述請求項中任一項所述之組成物，該預填充注射器包含約0.5 mL至約5 mL的組成物。

【請求項52】 如請求項51所述之預填充注射器，該預填充注射器包含約1 mL至約3 mL的組成物。

【請求項53】 一種小瓶，該小瓶包含如前述請求項中任一項所述之組成物，該小瓶視需要包含約0.5 mL至約5 mL的組成物。

【請求項54】 如請求項53所述之小瓶，該小瓶包含約1 mL至約3 mL的組成物。

【請求項55】 一種自動注射器，該自動注射器包含如前述請求項中任一項所述之組成物，該自動注射器包含約0.5 mL至約5 mL。

【請求項56】 如請求項55所述之自動注射器，該自動注射器包含約1 mL至約3 mL的組成物。

【請求項57】 如請求項55或56所述之自動注射器，其中該自動注射器係 Ypsomed YpsoMate®。

【請求項58】 如請求項55至57中任一項所述之自動注射器，其中該自動注射器揭露於WO 2018/226565、WO 2019/094138、WO 2019/178151、WO 20120/072577、WO2020/081479、WO 2020/081480、PCT/US20/70590、PCT/US20/70591、PCT/US20/53180、PCT/US20/53179、PCT/US20/53178、或 PCT/US20/53176。

【請求項59】 一種用於治療受試者的炎性疾病之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如前述請求項中任一項所述之組成物。

【請求項60】 如請求項59所述之方法，其中該炎性疾病選自由以下組成之群組：氣喘、異位性皮炎、慢性阻塞性肺病（COPD）、嗜酸細胞性食管炎（EoE）、鼻瘻肉、慢性自發性蕁麻疹、Ig驅動的疾病、IgA腎病、狼瘡性腎炎、嗜酸細胞性胃炎、無鼻瘻肉的慢性鼻竇炎和特發性肺纖維化（IPF）。

【請求項61】 如請求項60所述之方法，其中該炎性疾病係氣喘。

【請求項62】 如請求項59或60所述之方法，該方法包括以每2週的間隔投與該組成物。

【請求項63】如請求項59或60所述之方法，該方法包括每4週投與該組成物。

【請求項64】如請求項59至63中任一項所述之方法，其中將該組成物投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期。

【請求項65】如請求項59至64中任一項所述之方法，其中皮下投與該組成物。

【請求項66】如請求項61至65中任一項所述之方法，其中該氣喘係重度氣喘。

【請求項67】如請求項61至66中任一項所述之方法，其中該氣喘係嗜酸細胞性氣喘或非嗜酸細胞性氣喘。

【請求項68】如請求項61至67中任一項所述之方法，其中該氣喘係低嗜酸細胞氣喘。

【請求項69】如請求項59至68中任一項所述之方法，其中該受試者係成年人。

【請求項70】如請求項59至68中任一項所述之方法，其中該受試者係兒童或青少年。

【請求項71】如請求項59至70中任一項所述之方法，其中該投與減少該受試者的血液、痰液、支氣管肺泡液或肺中的嗜酸細胞。

【請求項72】如請求項59至71中任一項所述之方法，其中該投與將該受試者中的細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體。

【請求項73】如請求項59至72中任一項所述之方法，其中該投與改善受試者中選自由以下組成之群組的一或多個氣喘量度：用力呼氣量（FEV）、FEV1可逆性、用力肺活量（FCV）、FeNO、氣喘控制問卷-6得分和AQLQ(S)+12得分。

【請求項74】如請求項59至73中任一項所述之方法，其中如藉由氣喘症狀日誌測量的，該投與改善氣喘的一或多種症狀。

【請求項75】一種製備穩定的液體抗體組成物之方法，該穩定的液體抗體組成物具有小於約24 cP的黏度並且包含小於約200 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑和緩衝劑，所述方法包括：(i) 將包含以第一濃度的抗體、乙酸鹽和脯胺酸的第一溶液與包含乙酸鹽和脯胺酸的緩衝劑組合，以獲得包含約110 mg/mL至約140 mg/mL泰派魯單抗、脯胺酸和乙酸鹽的溶液，以及(ii) 添加界面活性劑以達到約0.01% (w/v) \pm 0.005% (w/v) 界面活性劑的最終濃度。

【請求項76】如請求項75所述之方法，其中該穩定的液體抗體組成物包含約140 mg/mL的抗TSLP抗體。

【請求項77】如請求項75或76所述之方法，其中相對於不含脯胺酸的穩定的液體組成物，該含脯胺酸的穩定的液體組成物之黏度減少。

【請求項78】如請求項75至77中任一項所述之方法，其中該穩定的液體組成物之黏度小於約20 cP。

【請求項79】如請求項75至78中任一項所述之方法，其中將包含約200 mM至約300 mM脯胺酸的溶液與第一溶液組合。

【請求項80】如請求項75至79中任一項所述之方法，其中該脯胺酸係L-脯胺酸。

【請求項81】如請求項75至80中任一項所述之方法，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20。

【請求項82】如請求項81所述之方法，其中該界面活性劑係聚山梨醇酯80。

【請求項83】如請求項75至82中任一項所述之方法，其中該緩衝劑由冰乙酸製成。

【請求項84】如請求項75至83中任一項所述之方法，其中該緩衝劑組成物包含約1 mM至約30 mM乙酸鹽，視需要，約5 mM至約15 mM乙酸鹽。

【請求項85】如請求項75至84中任一項所述之方法，其中該穩定的液體抗體組成物的pH係約5.2。

【請求項86】如請求項75至85中任一項所述之方法，其中該抗TSLP抗體包含：

(A) 輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

iv. 與SEQ ID NO:12具有至少80%同一性的胺基酸序列；

v. 由與SEQ ID NO:11具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

vi. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者

(B) 重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域選自由以下組成之群組：

iv. 與SEQ ID NO:10具有至少80%同一性的胺基酸序列；

v. 由與SEQ ID NO:9具有至少80%同一性的多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或者

vi. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成的多核苷酸互補序列雜交的多核苷酸編碼的胺基酸序列；或者

(C) (A) 的輕鏈可變結構域和 (B) 的重鏈可變結構域。

【請求項87】如請求項86所述之方法，其中該抗TSLP抗體係IgG2抗體。

【請求項88】如請求項86或87所述之方法，其中該抗TSLP抗體包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈、或者含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列之重鏈、和含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列之輕鏈。

【請求項89】一種製備穩定的液體抗體組成物之方法，該穩定的液體抗體組成物具有小於約24 cP的黏度並且包含小於約200 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑和緩衝劑，所述方法包括用包含約10 mM至約20 mM乙酸鹽和約2.7% (w/v) 至約3.3% (w/v)，pH約4.9至約5.5的緩衝劑配製抗TSLP抗體，以及(ii) 添加界面活性劑以達到約0.005% (w/v) \pm 0.015% (w/v) 界面活性劑的最終濃度。

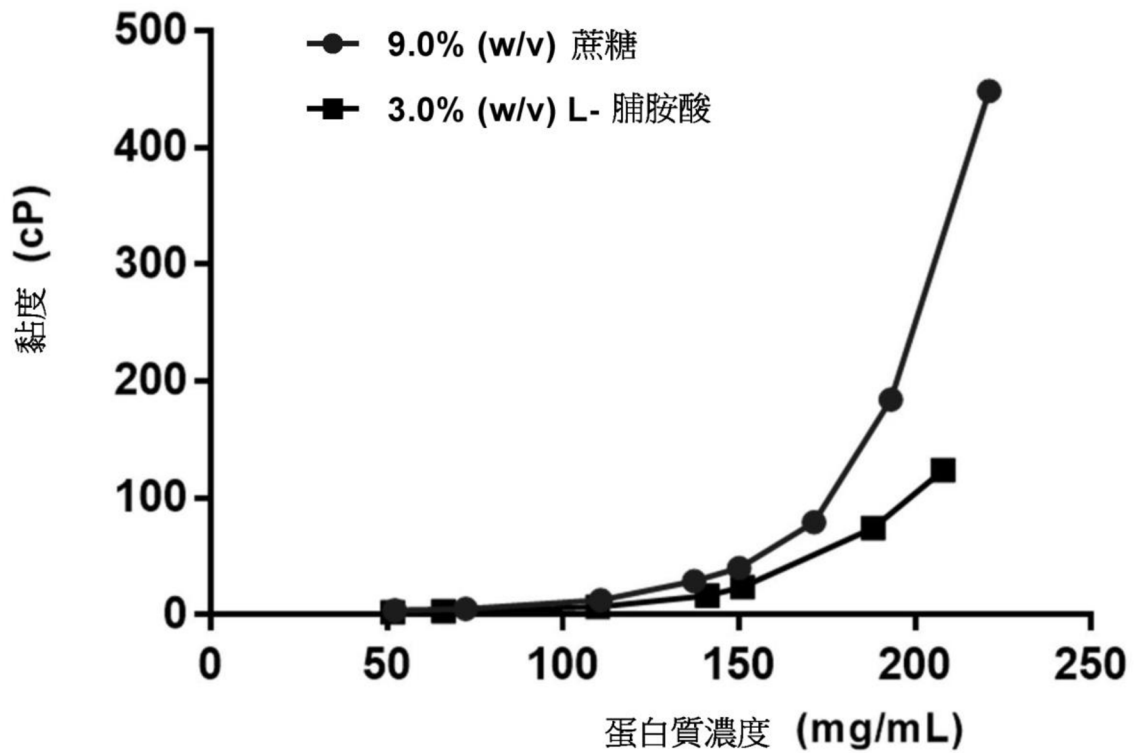
【請求項90】如請求項89所述之方法，其中該緩衝劑使用冰乙酸製成。

【請求項91】如請求項89或90所述之方法，其中將緩衝劑使用氫氧化鈉滴定至pH 5.2。

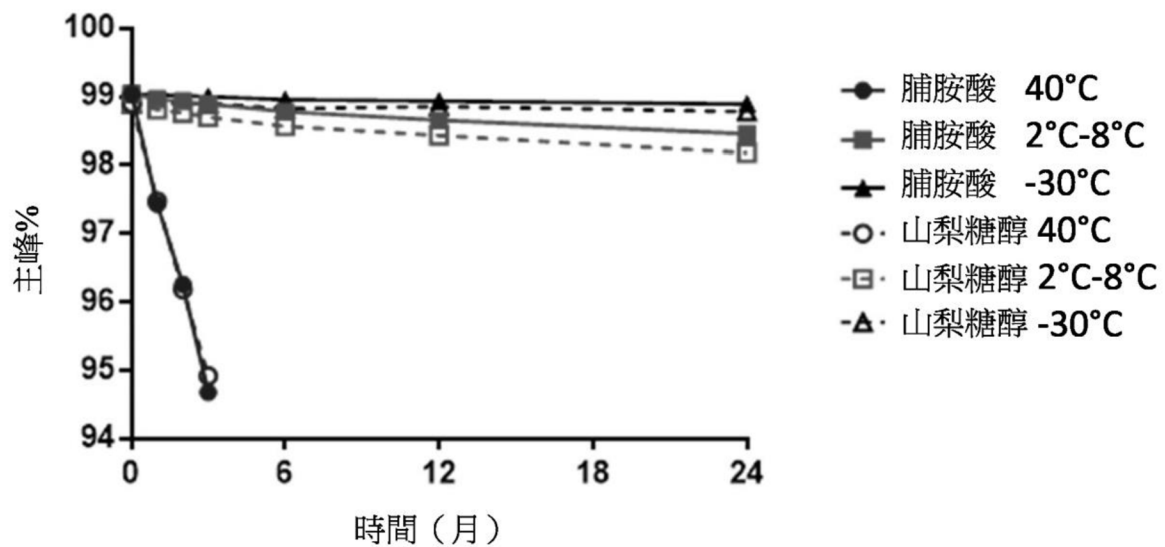
【請求項92】一種用於注射的溶液，該溶液 (i) 包含約 110 mg/mL至約115 mg/mL泰派魯單抗、約24 mM至約26 mM使用冰乙酸製成的乙酸鹽、約2.4%至約2.6% (w/v) L-脯胺酸、約0.01 聚山梨醇酯80、氫氧化鈉、和注射用水，(ii) 具有約5.2的pH和約3年的保質期。

【請求項93】一種預填充注射器，該預填充注射器包含約1.91 mL的如請求項92所述之穩定的液體抗體組成物。

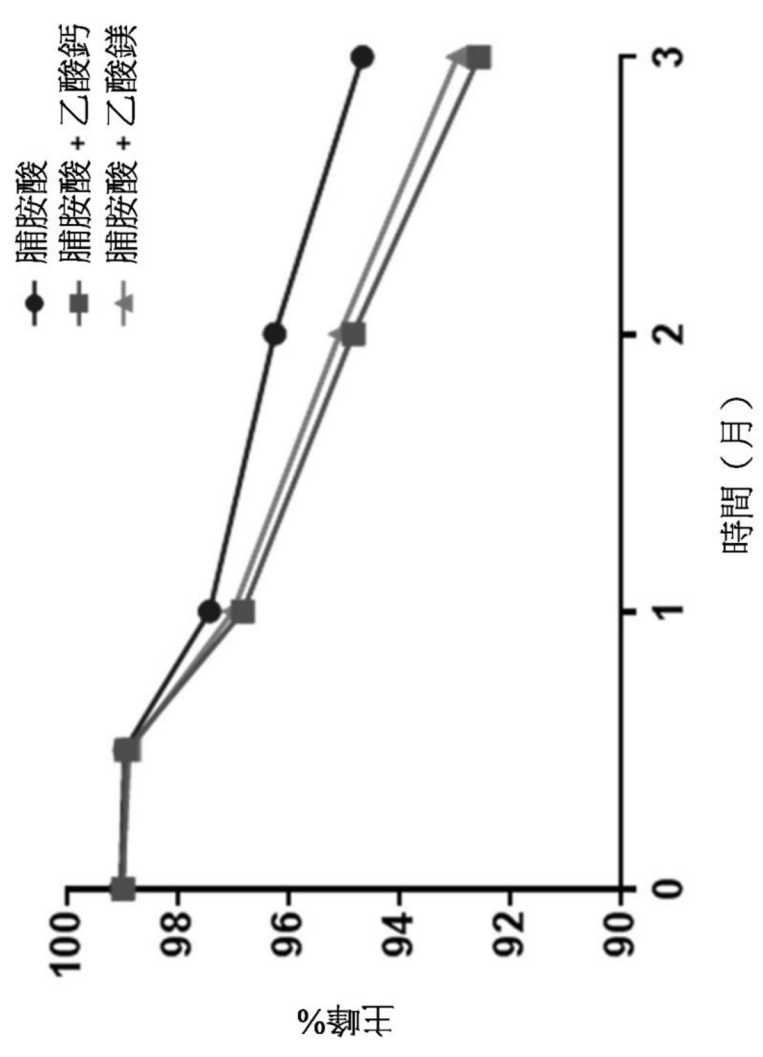
【發明圖式】



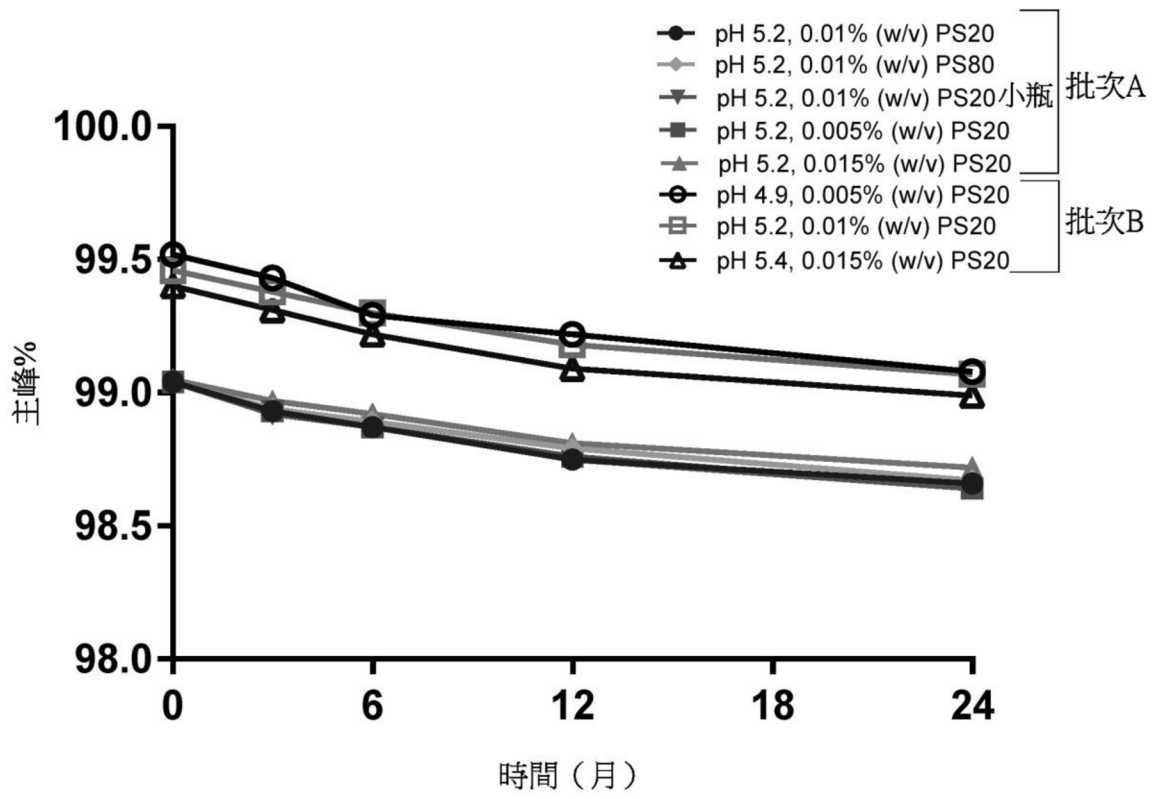
【圖 1A】



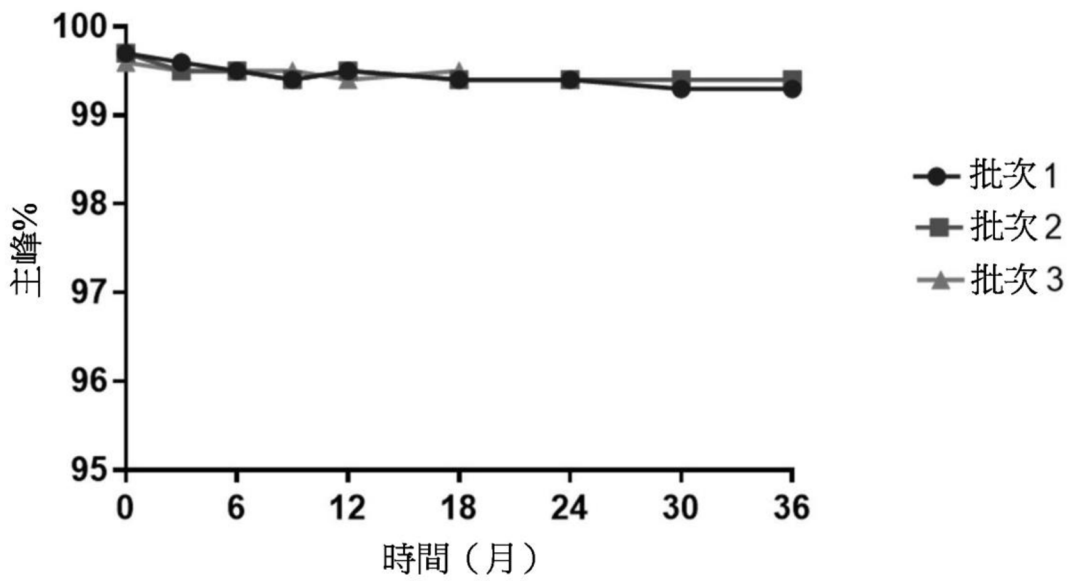
【圖 1B】



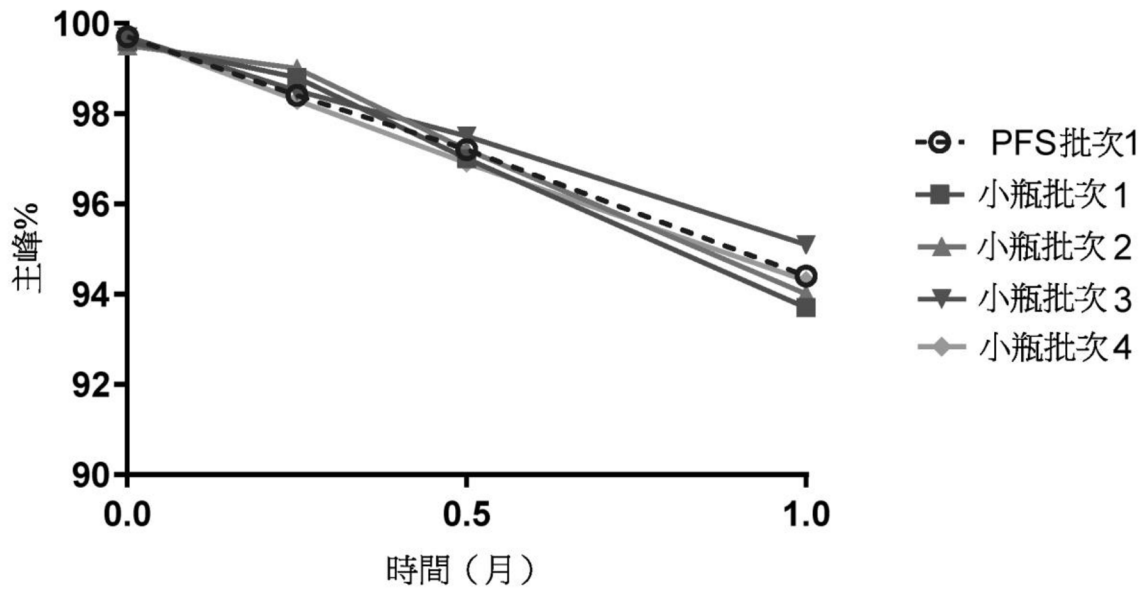
【圖 2】



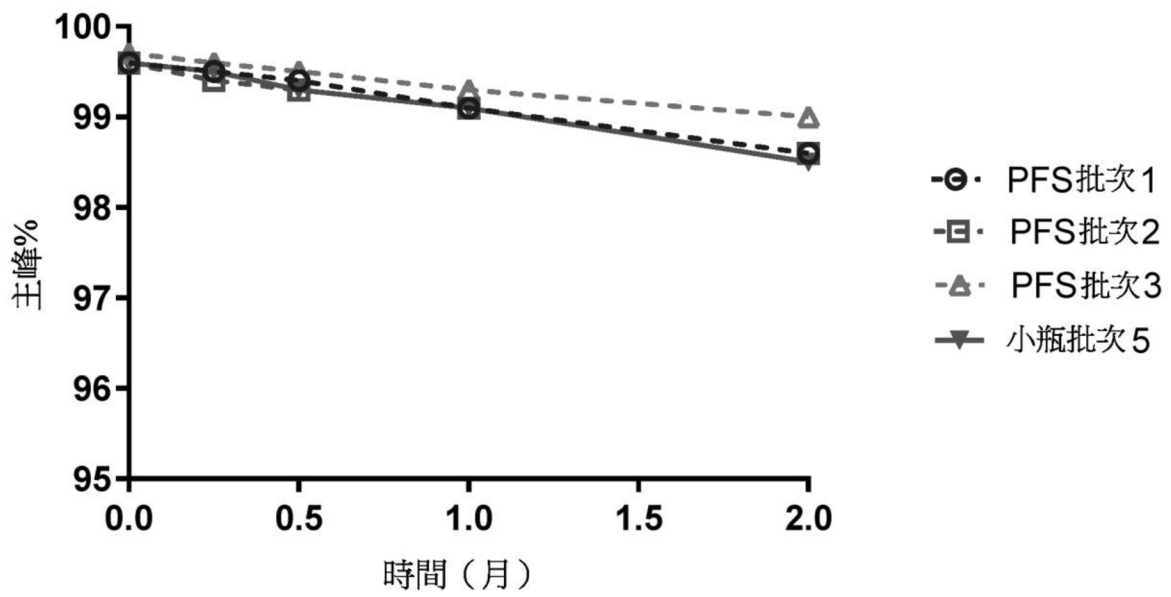
【圖 3】



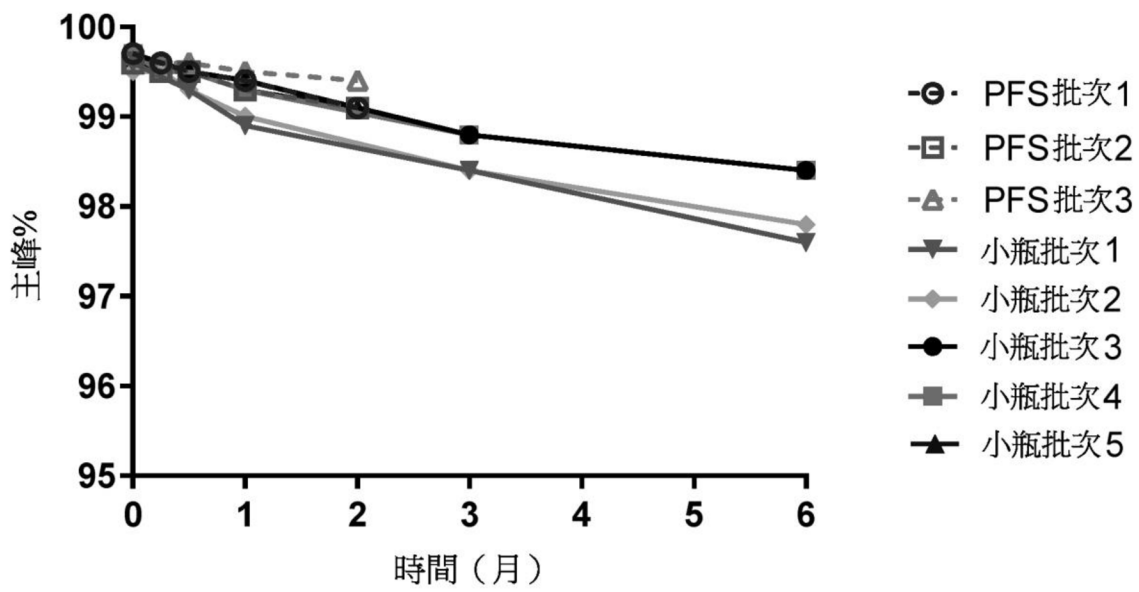
【圖 4】



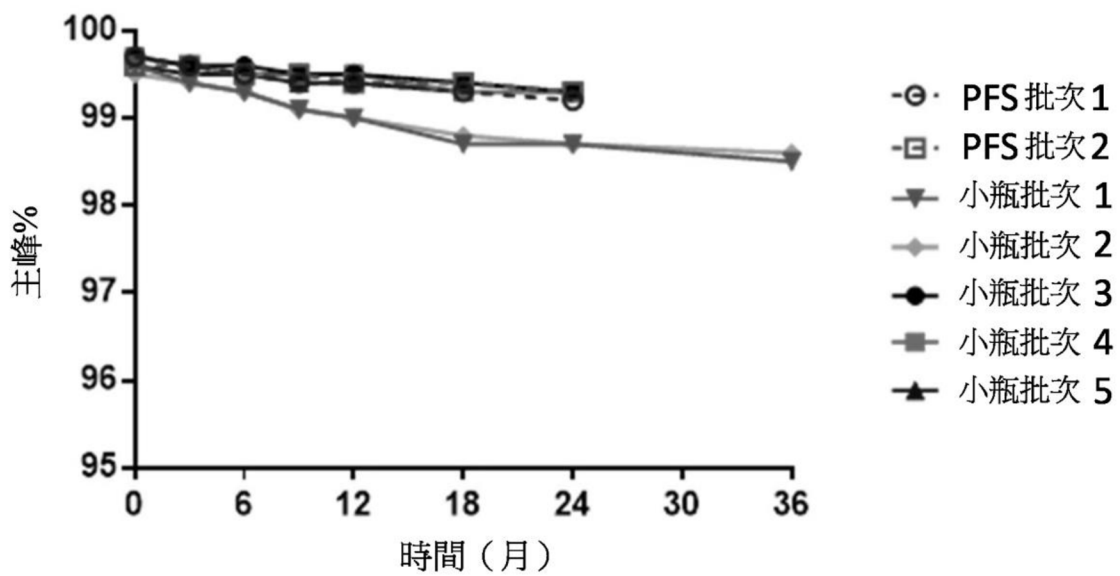
【圖5A】



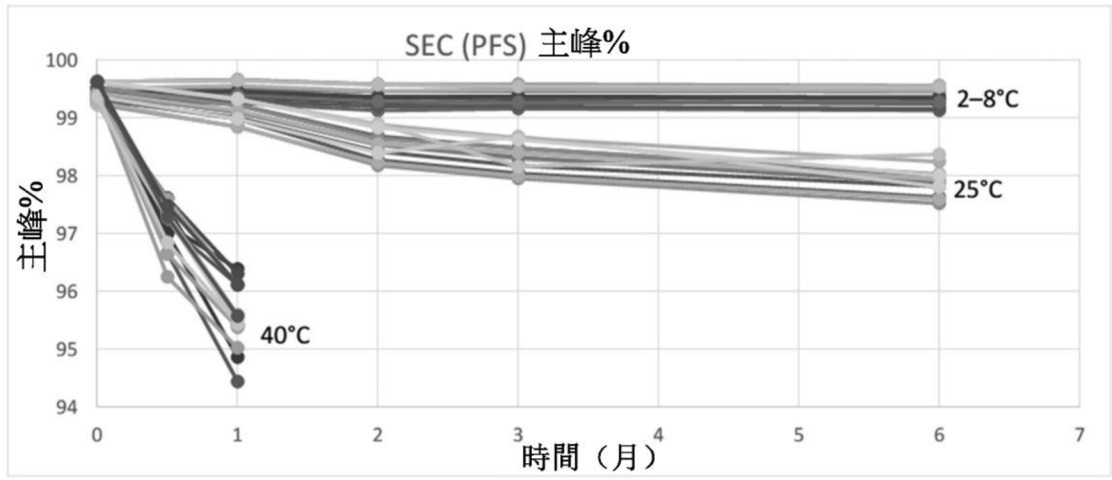
【圖5B】



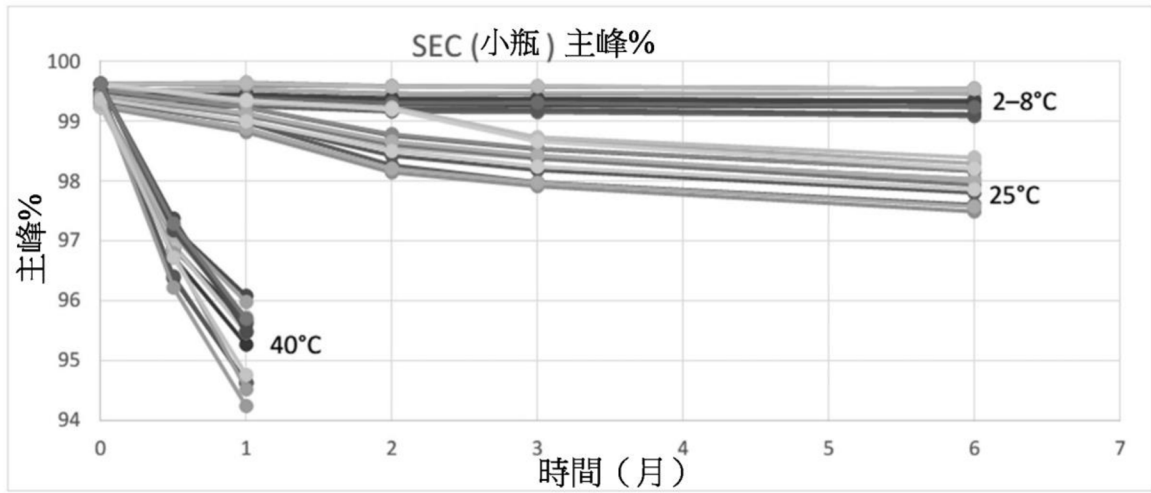
【圖6A】



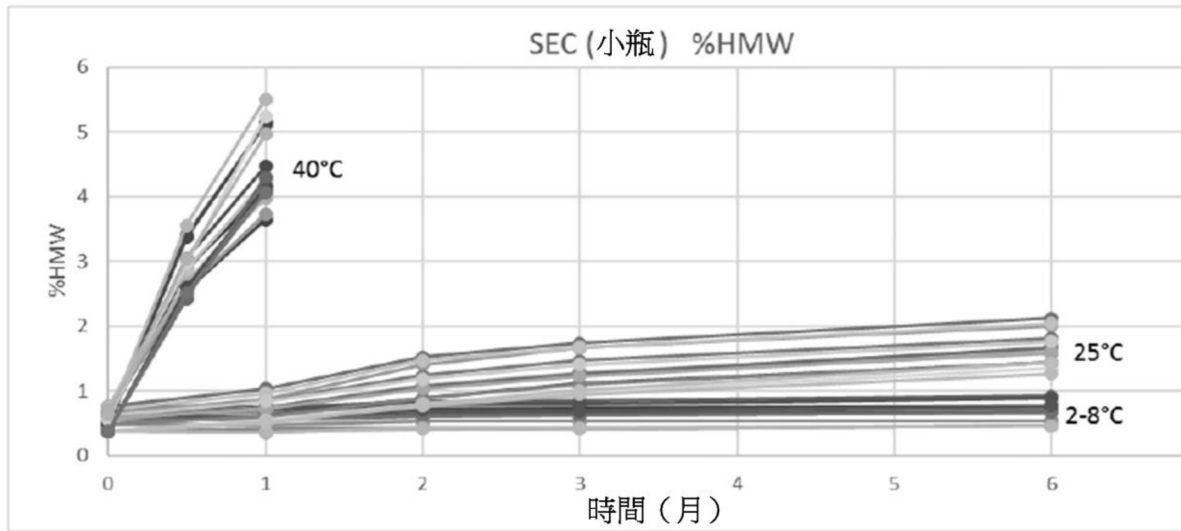
【圖6B】



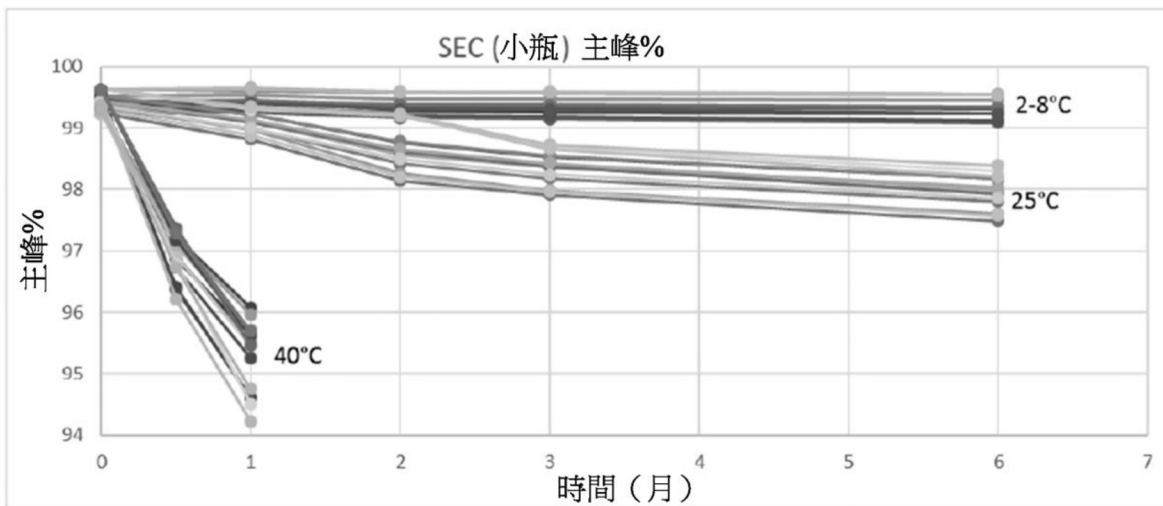
【圖7A】



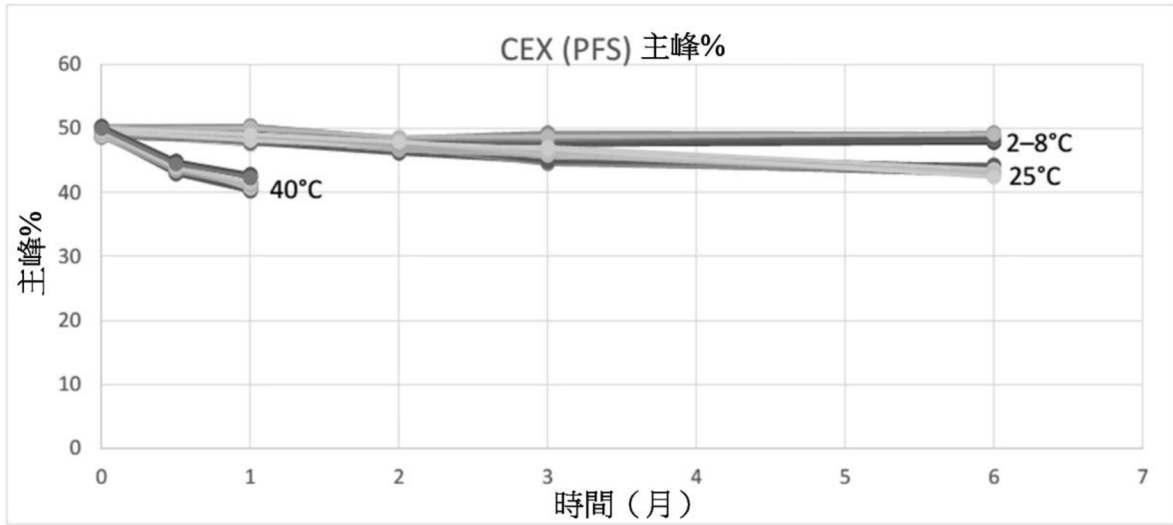
【圖7B】



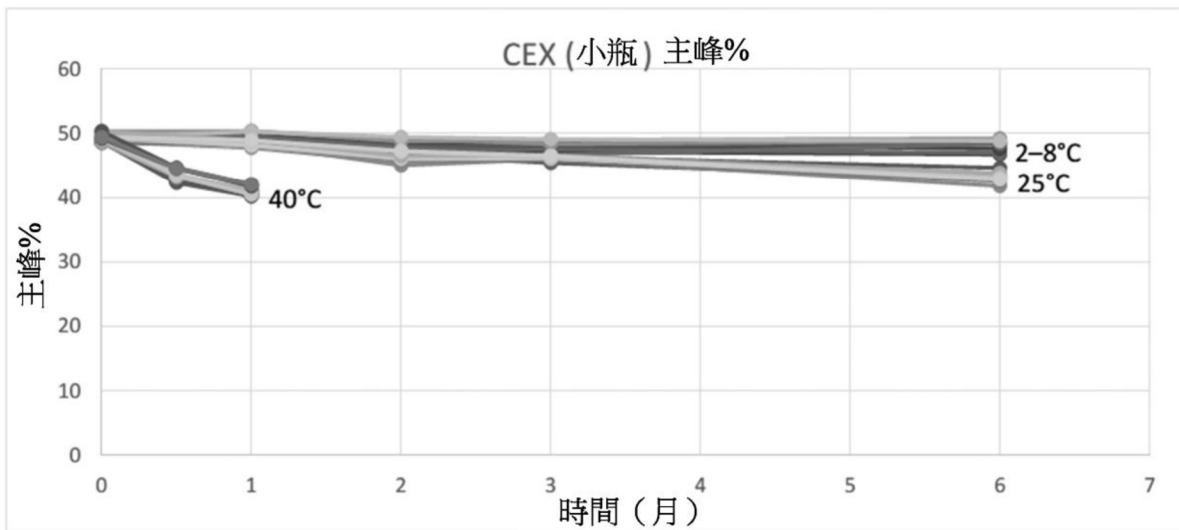
【圖8A】



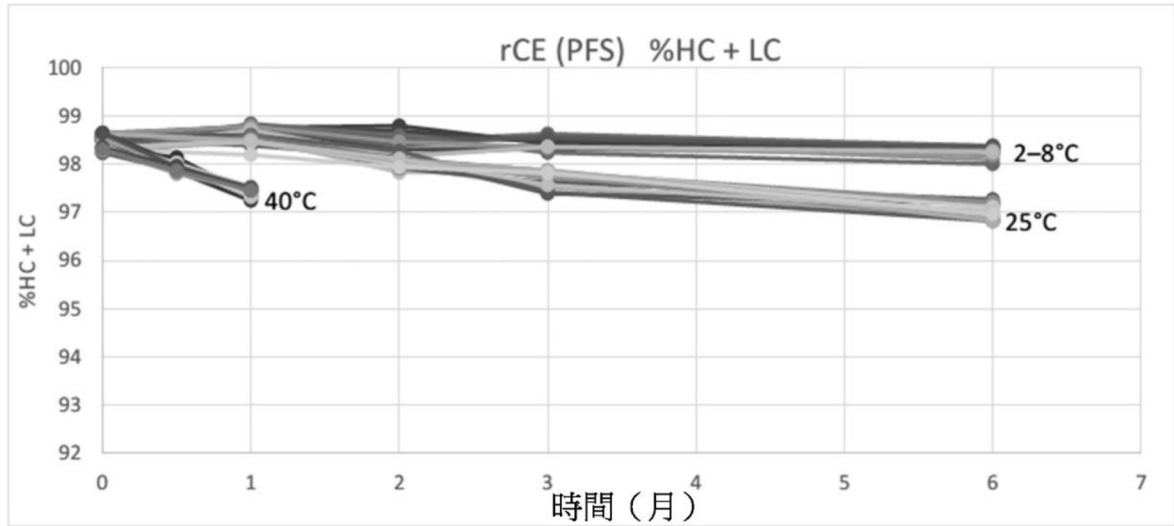
【圖8B】



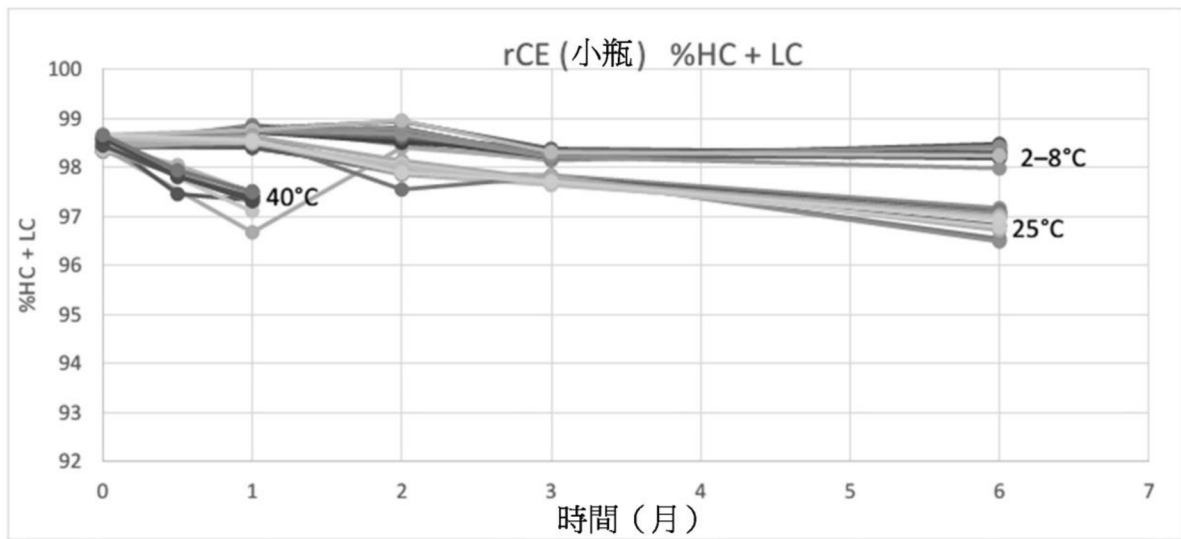
【圖9A】



【圖9B】



【圖10A】



【圖10B】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 人抗TSLP抗體之配製物及其使用方法

【英文發明名稱】 FORMULATIONS OF HUMAN ANTI-TSLP

ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE SAME

【中文】 本文提供了包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑的組成物，該等組成物包含大於約100 mg/mL的抗TSLP抗體、界面活性劑、脯胺酸、和緩衝劑。還提供了用於治療受試者的炎性疾病之方法。

【英文】 Provided herein are compositions comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer comprising greater than about 100 mg/mL of an anti-TSLP antibody, a surfactant, proline, and a buffer. Methods for treating an inflammatory disease in a subject are further provided.

【指定代表圖】 圖1A

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無