

(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 7 月 13 日 (13.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/131213 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/36 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/070573

(22) 国际申请日: 2023 年 1 月 5 日 (05.01.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210006206.X 2022 年 1 月 5 日 (05.01.2022) CN
202210053441.2 2022 年 1 月 18 日 (18.01.2022) CN

(71) 申请人: 上海迈晋生物医药科技有限公司 (SHANGHAI MABGEN BIOTECH LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金滇路 18 号 5 幢第 3 层, Shanghai 201206 (CN)。

(72) 发明人: 沈立君 (SHEN, Lijun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金滇路 18 号 5 幢第 3 层, Shanghai 201206 (CN)。 赵志龙 (ZHAO, Zhilong); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金滇路 18 号 5 幢第 3 层, Shanghai 201206 (CN)。 李磊 (LI, Lei); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金滇路 18 号 5 幢第 3 层, Shanghai 201206 (CN)。 汤辰翔 (TANG, Chenxiang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金滇路 18 号 5 幢第 3 层, Shanghai 201206 (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 层程伟, 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, 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, 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))。
- 包括说明书序列表部分 (细则 5.2 (a))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ANTI-FXI/FXIA ANTIBODY AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种包含抗 FXI/FXIA 抗体的药物组合物及其用途

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising an anti-FXI/FXIA antibody and the use thereof. The specific pharmaceutical composition to which the present disclosure relates comprises an anti-FXI/FXIA antibody or an antigen-binding fragment thereof, and a buffer.

(57) 摘要: 一种包含 FXI/FXIA 抗体的药物组合物及其用途, 具体涉及的药物组合物包含抗 FXI/FXIA 抗体或其抗原结合片段以及缓冲剂。



WO 2023/131213 A1

一种包含抗 FXI/FXIa 抗体的药物组合物及其用途

本公开要求如下专利申请的优先权：申请日为 2022 年 01 月 05 日，申请号为 202210006206.X 和申请日为 2022 年 01 月 18 日，申请号为 202210053441.2，发明名称为“一种包含抗 FXI/FXIa 抗体的药物组合物及其用途”的中国专利申请；上述专利申请的全部内容通过引用结合在本公开中。

技术领域

本公开属于药物制剂领域，具体涉及一种包含抗 FXI/FXIa 抗体及其抗原结合片段的药物组合物，以及其作为药物的用途。

背景技术

FXI 基因位于人类第 4 号染色体，编码由 607 个氨基酸组成的分泌蛋白，FXI 蛋白分子包含 4 个苹果结构域(apple domains)和 1 个催化结构域(catalytic domain)，在人血液内是以同二聚体的形式存在，与 HK 形成非共价复合物的蛋白 FXI 循环在人血浆里的 FXI 浓度为约 30nM(15-45nM)，人 FXI 分子与猴和小鼠的 FXI 分子分别具有 88%、67%和 58%（两个物种，三个同源性数据）的同源性。

目前已经有多篇文献和临床试验表明，抑制 FXI 及其转化成的 FXIa 的活性能够有效的降低血栓的形成，并且不会造成可见的出血风险。从目前披露的临床结果来看，相对于现有的口服抗凝剂（NOAC），抗 FXI/FXIa 抗体有着相似或更好的抗血栓效果的同时出血风险更低，患者能够得到更安全的治疗。

治疗性蛋白例如人单克隆抗体，由于其特性，通常作为液体药物制剂来注射给药。但是，抗体药物其分子量大、结构复杂，容易降解、聚合或发生不希望发生的化学修饰等而变得不稳定。为了使抗体适合于给药，并且在储存及随后使用过程中能保持稳定，发挥更好的效果，抗体药物的稳定制剂研究显得尤为重要。本公开旨在提供一种足够稳定且更适于给药的包含抗 FXI/FXIa 抗体的药物组合物（制剂）。

发明内容

本公开提供一种药物组合物，其包含蛋白（例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段）。以及提供制备所述药物组合物的方法，及其治疗或预防疾病的方法或相关制药用途。

一些实施方案中，本公开的药物组合物中的蛋白（例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段）具有约 5.0 至约 6.6 的 PI 值，例如约 5.2 至约 6.4、约 5.3 至约 6.3、约 5.4 至约 6.2、约 5.5 至约 6.1、约 5.6 至约 6.0、约 5.7 至约 5.9（例如约 5.8），或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述 PI 值是经毛细管电泳仪（ProteinSimple 公司，Maurice）检测获得，检测条件为：

实验温度：15℃；聚焦时间：1500V 1min；3000V 6min

方法：将对照品及供试品（如脱盐，选用脱盐后供试品）配制混匀，13000 rpm 离心 5 分钟。取 80 μL 转移到 Maurice 96 孔板或者 Maurice iCIEF 进样瓶中，13000 rpm 离心 5 分钟

(针对进样瓶进样)或者 4000 rpm 离心 5 分钟(针对 96 孔板进样)。

一些实施方案中,本公开的含有蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)药物组合物具有约 100 至约 300 mS/cm 的电导率,例如约 120 至约 260 mS/cm、约 130 至约 250 mS/cm、约 140 至约 240 mS/cm、约 150 至约 220 mS/cm、约 170 至约 200 mS/cm、约 180 至约 190 mS/cm (例如约 183.7mS/cm),或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中,所述电导率是经电导率仪(梅特勒公司;FE38-Standard)测定。

一些实施方案中,本公开的含有蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)药物组合物具有约 250 至约 450 mOsmol/kg 的渗透压,例如约 270 至约 430 mOsmol/kg、约 290 至约 410 mOsmol/kg、约 300 至约 400 mOsmol/kg、约 310 至约 390 mOsmol/kg、约 320 至约 380 mOsmol/kg、约 330 至约 370 mOsmol/kg、约 340 至约 360 mOsmol/kg(例如约 350 mOsmol/kg),或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中,所述渗透压是经渗透压仪(罗泽公司;OM819.C)测定,检测方法为冰点下降法。

一些实施方案中,本公开的药物组合物中的蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)具有约 5.7 至约 5.9 的 PI 值。一些实施方案中,本公开的含有蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)的药物组合物具有约 180 至约 190 mS/cm(例如约 183.7mS/cm)的电导率,和/或具有约 320 至约 380 mOsmol/kg 的渗透压。

自缓冲体系

本公开提供一种药物组合物,其包含如上任一项所述的蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)。所述药物组合物为自缓冲体系。该组合物具有治疗或预防活性。此外,该组合物还可具有稳定性好等优势。

一些实施方案中,所述药物组合物中含有碱性氨基酸,例如组氨酸、精氨酸、赖氨酸或其任意组合。一些实施方案中,所述碱性氨基酸(例如组氨酸)与蛋白(例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段)形成自缓冲体系。

一些实施方案中,如上任一项所述的药物组合物中组氨酸浓度为约 1 至约 100mM,例如约 2mM 至约 80mM、约 5mM 至约 70mM、约 10mM 至约 60mM、约 20mM 至约 50mM、约 25mM 至约 45mM、约 30mM 至约 40mM,约 30mM 至约 100mM,约 60mM 至约 100mM,约 30mM 至约 90mM,或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中,所述组氨酸浓度为约 5mM、约 10mM、约 15mM、约 20mM、约 25mM、约 30mM、约 31mM、约 32mM、约 33mM、约 34mM、约 35mM、约 36mM、约 37mM、约 38mM、约 39mM、约 40mM、约 41mM、约 42mM、约 43mM、约 44mM、约 45mM、约 46mM、约 47mM、约 48mM、约 49mM、约 50mM,例如约 35mM。

一些实施方案中,如上任一项所述的药物组合物,其包含表面活性剂。在一些实施方案中,所述表面活性剂是非离子表面活性剂。在一些实施方案中,所述表面活性剂选自泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188)、聚山梨酯(例如聚山梨酯 20(即 PS20)、聚山梨酯 80(即 PS80))、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、乙烯与丙烯二醇的共聚物等，或其任意组合。在一些实施方案中，所述表面活性剂为聚山梨酯或泊洛沙姆。在一些实施方案中，所述表面活性剂为聚山梨酯 80、聚山梨酯 20 或泊洛沙姆 188。在一些实施方案中，所述表面活性剂为泊洛沙姆 188。

一些实施方案中，所述表面活性剂的浓度为约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL，例如约 0.2mg/mL 至约 8mg/mL、约 0.5mg/mL 至约 6mg/mL、约 0.8mg/mL 至约 5mg/mL、约 1.0mg/mL 至约 4mg/mL、约 1.2mg/mL 至约 3.8mg/mL、约 1.3mg/mL 至约 3.6mg/mL、约 1.4mg/mL 至约 3.4mg/mL、约 1.5mg/mL 至约 3.3mg/mL、约 1.6mg/mL 至约 3.2mg/mL、约 1.7mg/mL 至约 3mg/mL、约 1.8mg/mL 至约 2.8mg/mL、约 1.9mg/mL 至约 2.5mg/mL、约 1.8mg/mL 至约 2.4mg/mL、约 1.9mg/mL 至约 2.2mg/mL、约 1.8mg/mL 至约 2.2mg/mL、约 1.9mg/mL 至约 2.1mg/mL，或者为这些点值之间的任意范围。例如约 0.1mg/mL、约 0.2mg/mL、约 0.3mg/mL、约 0.4mg/mL、约 0.5mg/mL、约 0.6mg/mL、约 0.7mg/mL、约 0.8mg/mL、约 0.9mg/mL、约 1.0mg/mL、约 1.1mg/mL、约 1.2mg/mL、约 1.3mg/mL、约 1.4mg/mL、约 1.5mg/mL、约 1.6mg/mL、约 1.7mg/mL、约 1.8mg/mL、约 1.9mg/mL、约 2.0mg/mL、约 2.1mg/mL、约 2.2mg/mL、约 2.3mg/mL、约 2.4mg/mL、约 2.5mg/mL、约 2.6mg/mL、约 2.7mg/mL、约 2.8mg/mL、约 2.9mg/mL、约 3.0mg/mL、约 3.1mg/mL、约 3.2mg/mL、约 3.3mg/mL、约 3.4mg/mL、约 3.5mg/mL、约 3.6mg/mL、约 3.7mg/mL、约 3.8mg/mL、约 3.9mg/mL、约 4.0mg/mL、约 4.5mg/mL、约 5.0mg/mL、约 5.5mg/mL、约 6.0mg/mL、约 6.5mg/mL、约 7.0mg/mL、约 7.5mg/mL、约 8.0mg/mL、约 8.5mg/mL、约 9.0mg/mL、约 9.5mg/mL、约 10.0mg/mL，例如为约 2mg/mL。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，其包含渗透压调节剂。在一些实施方案中，渗透压调节剂为糖（包括单糖，二糖，三糖，多糖，糖醇，还原性糖，非还原性糖等等）、氨基酸（包括精氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、组氨酸等等）或盐类（氯化钠、氯化钾、氯化钙等）。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为糖，所述糖选自：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，木糖醇，山梨糖醇（也称山梨醇），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，麦芽糖醇，乳糖醇和异-麦芽酮糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂选自蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、精氨酸、脯氨酸、甘氨酸和氯化钠组成的组中的一种或多种。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为非还原性二糖；在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为海藻糖或蔗糖；在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为蔗糖。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物中所述渗透压调节剂的浓度约 1mg/mL 至约 300mg/mL，约 1mg/mL 至约 400mg/mL，例如约 10mg/mL 至约 400mg/mL、约 5mg/mL 至约 200mg/mL、约 10mg/mL 至约 150mg/mL、约 20mg/mL 至约 140mg/mL、约 30mg/mL 至约 130mg/mL、约 40mg/mL 至约 120mg/mL、50mg/mL 至约 200mg/mL、约 50mg/mL 至约

110mg/mL、约 60mg/mL 至约 100mg/mL、约 70mg/mL 至约 90mg/mL（例如约 80 mg/mL），或者为这些点值之间的任意范围。一些实施方案中，所述渗透压调节剂的浓度为约 10mg/mL、约 20mg/mL、约 30mg/mL、约 40mg/mL、约 50mg/mL、约 60mg/mL、约 70mg/mL、约 80mg/mL、约 90mg/mL、约 100mg/mL、约 110mg/mL、约 120mg/mL、约 130mg/mL、约 140mg/mL、约 150mg/mL、约 160mg/mL、约 170mg/mL、约 180mg/mL、约 190mg/mL、约 200mg/mL。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物的 pH 值为约 4.0 至约 8.5，例如为约 5.0 至约 8.0、约 6.0 至约 7.5、约 6.5 至约 7.5、约 6.6 至约 7.4、约 6.7 至约 7.3、约 6.8 至约 7.2、约 6.9 至约 7.1（例如为约 7.0），或者为这些点值之间的任意范围。一些 pH 值的非限制性实施例包括约 4.0、约 4.5、约 5.0、约 6.0、约 6.4、约 6.5、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、约 8.2、约 8.3、约 8.4、约 8.5。

通常，通过置换缓冲剂获得的药物组合物的 pH 与缓冲剂 pH 几乎一致。同时，本领域技术人员公知，在药物制剂的过程中，有时可能会存在 pH 漂移，但药物制剂的 pH 的漂移一般很小（ ± 0.3 范围内）。在一些实施方案中，药物制剂的 pH 的漂移在 ± 0.1 范围内。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物中的蛋白（例如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段）的浓度为约 0.1mg/mL 至约 1000mg/mL，例如约 1mg/mL 至约 500mg/mL、约 1mg/mL 至约 300mg/mL、约 10mg/mL 至约 400mg/mL、约 20mg/mL 至约 350mg/mL、约 30mg/mL 至约 300mg/mL、约 30mg/mL 至约 200mg/mL、约 130mg/mL 至约 200mg/mL、约 40mg/mL 至约 250mg/mL、约 50mg/mL 至约 200mg/mL、约 60mg/mL 至约 180mg/mL、约 50mg/mL 至约 150mg/mL、约 60mg/mL 至约 150mg/mL、约 70mg/mL 至约 130mg/mL、约 80mg/mL 至约 120mg/mL、约 90mg/mL 至约 110mg/mL，或者为这些点值之间的任意范围。例如，约 1mg/mL、约 5mg/mL、约 10mg/mL、约 15mg/mL、约 20mg/mL、约 25mg/mL、约 30mg/mL、约 35mg/mL、约 40mg/mL、约 45mg/mL、约 50mg/mL、约 55mg/mL、约 60mg/mL、约 61mg/mL、约 62mg/mL、约 63mg/mL、约 64mg/mL、约 65mg/mL、约 66mg/mL、约 67mg/mL、约 68mg/mL、约 69mg/mL、约 70mg/mL、约 71mg/mL、约 72mg/mL、约 73mg/mL、约 74mg/mL、约 75mg/mL、约 76mg/mL、约 77mg/mL、约 78mg/mL、约 79mg/mL、约 80mg/mL、约 81mg/mL、约 82mg/mL、约 83mg/mL、约 84mg/mL、约 85mg/mL、约 86mg/mL、约 87mg/mL、约 88mg/mL、约 89mg/mL、约 90mg/mL、约 91mg/mL、约 92mg/mL、约 93mg/mL、约 94mg/mL、约 95mg/mL、约 96mg/mL、约 97mg/mL、约 98mg/mL、约 99mg/mL、约 100mg/mL、约 101mg/mL、约 102mg/mL、约 103mg/mL、约 104mg/mL、约 105mg/mL、约 106mg/mL、约 107mg/mL、约 108mg/mL、约 109mg/mL、约 110mg/mL、约 111mg/mL、约 112mg/mL、约 113mg/mL、约 114mg/mL、约 115mg/mL、约 116mg/mL、约 117mg/mL、约 118mg/mL、约 119mg/mL、约 120mg/mL、约 121mg/mL、约 122mg/mL、约 123mg/mL、约 124mg/mL、约 125mg/mL、约 126mg/mL、约 127mg/mL、约 128mg/mL、约 129mg/mL、约 130mg/mL、约 131mg/mL、约 132mg/mL、约 133mg/mL、约 134mg/mL、约 135mg/mL、约 140mg/mL、约 145mg/mL、约 150mg/mL、约 155mg/mL、约 160mg/mL、约 165mg/mL、约 170mg/mL、约 175mg/mL、约 180mg/mL、约 185mg/mL、约 190mg/mL、约 195mg/mL、约 200mg/mL。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物含有 a)-g) 中任一：

a) 约 1mg/mL 至约 500mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），约 1mM 至约 100mM 的组氨酸，所述药物组合物的 pH 为约 4.0 至约 8.5；可选地，所述药物组合物可进一步含有约 1mg/mL 至约 500mg/mL 的蔗糖或海藻糖，和/或约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

b) 约 10mg/mL 至约 300mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），约 5mM 至约 80mM 的组氨酸，所述药物组合物的 pH 为约 6.0 至约 8.0；可选地，所述药物组合物可进一步含有约 10mg/mL 至约 400mg/mL 的蔗糖或海藻糖，和/或约 0.5mg/mL 至约 8.0mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

c) 约 30mg/mL 至约 200mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），和约 10mM 至约 60mM、约 20mM 至约 50mM、约 30mM 至约 40mM（例如约 35 mM）的组氨酸；

d) 约 50mg/mL 至约 150mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），和约 10mM 至约 60mM、约 20mM 至约 50mM、约 30mM 至约 40mM（例如约 35 mM）的组氨酸；

e) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），和约 10mM 至约 60mM、约 20mM 至约 50mM、约 30mM 至约 40mM（例如约 35 mM）的组氨酸；

h) 约 130mg/mL 至约 200mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），和约 30mM 至约 100mM、约 60mM 至约 100mM、约 60mM 至约 90mM 的组氨酸；

I) 约 30mg/mL 至约 200mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段），和约 30mM 至约 100mM、约 60mM 至约 100mM、约 60mM 至约 90mM 的组氨酸；

其中，c)至 e)、h)-I)中的药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5（例如约 6.7 至约 7.3，例如约 7.0）；

可选地，c)至 e)、h)-I)中的药物组合物还含有蔗糖或海藻糖，和泊洛沙姆 188 或聚山梨酯（例如聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20）；

一些实施方案中，c)至 e)、h)-I)中的药物组合物中含有蔗糖，浓度为约 40 至约 300mg/mL、约 50 至约 200mg/mL、约 60 至约 150mg/mL、约 70 至约 120mg/mL（例如约 70 mg/mL、约 80mg/mL、约 90 mg/mL、约 100 mg/mL、约 110 mg/mL、约 120mg/mL）；

一些实施方案中，c)至 e)、h)-I)中的药物组合物中含有泊洛沙姆 188，浓度为约 1.5 至约 6mg/mL、约 1.5 至约 5.0mg/mL、约 1.8 至约 3.5mg/mL、约 1.8 至约 2.8mg/mL（例如约 1.8mg/mL、约 1.9mg/mL、约 2.0mg/mL、约 2.1mg/mL、约 2.2mg/mL、约 2.3mg/mL、约 2.4mg/mL、约 2.5mg/mL 约 2.6mg/mL、约 2.7mg/mL、约 2.8mg/mL）。

f) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体），约 30mM 至约 40mM（例如约 35 mM）的组氨酸，约 60 至约 200 mg/mL 蔗糖，和约 1.8 至约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188；

g) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体），约 30mM 至约 40mM（例如约 35 mM）的组氨酸，约 80 mg/mL 蔗糖，和约 2.0mg/mL 的泊洛沙姆 188。

一些实施方案中，药物组合物含有如下中的任一：

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.0; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 35mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 6.7; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 35mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.3; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 30mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.0; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 30mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.0; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 40mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.0; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 40mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2.3mg/mL 的泊洛沙姆 188,
- 所述药物组合物的 pH 为约 7.0; 或
- (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段,
- (b) 约 40mM 的组氨酸,
- (c) 约 80mg/mL 的蔗糖,
- (d) 约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188,

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2.3mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0。

其他缓冲剂体系

本公开提供一种药物组合物，其包含抗 FXI/FXIa 抗体，以及缓冲剂。一些实施方案中，所述缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂、Tris-盐酸盐缓冲剂、Tris-柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂。该组合物具有治疗或预防活性。此外，该组合物还可具有稳定性好等优势。

一些实施方案中，所述药物组合物的 pH 值为约 4.0 至约 8.5，例如为约 5.0 至约 8.0、约 6.0 至约 7.5、约 6.5 至约 7.5、约 6.6 至约 7.4、约 6.7 至约 7.3、约 6.8 至约 7.2、约 6.9 至约 7.1（例如为约 7.0），或者为这些点值之间的任意范围。一些 pH 值的非限制性实施例包括约 4.0、约 4.5、约 5.0、约 6.0、约 6.4、约 6.5、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、约 8.2、约 8.3、约 8.4、约 8.5。

通常，通过置换缓冲剂获得的药物组合物的 pH 与缓冲剂 pH 几乎一致。同时，本领域技术人员公知，在药物制剂的过程中，有时可能会存在 pH 漂移，但药物制剂的 pH 的漂移一般很小（ ± 0.3 范围内）。在一些实施方案中，药物制剂的 pH 的漂移在 ± 0.1 范围内。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.1mg/mL 至约 1000mg/mL，例如约 1mg/mL 至约 500mg/mL、约 1mg/mL 至约 300mg/mL、约 10mg/mL 至约 400mg/mL、约 20mg/mL 至约 350mg/mL、约 30mg/mL 至约 300mg/mL、约 40mg/mL 至约 250mg/mL、约 50mg/mL 至约 200mg/mL、约 60mg/mL 至约 180mg/mL、约 50mg/mL 至约 150mg/mL、约 60mg/mL 至约 150mg/mL、约 70mg/mL 至约 130mg/mL、约 80mg/mL 至约 120mg/mL、约 90mg/mL 至约 110mg/mL、约 1mg/mL 至约 300mg/mL、约 1mg/mL 至约 200mg/mL，或者为这些点值之间的任意范围。在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体的浓度为 1mg/mL 至 100mg/mL。在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体的浓度为 40mg/mL 至 100mg/mL。在一些非限制性实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体的浓度为约 1mg/mL、约 10mg/mL、约 20mg/mL、约 30mg/mL、约 40mg/mL、约 45mg/mL、约 50mg/mL、约 55mg/mL、约 60mg/mL、约 65mg/mL、约 70mg/mL、约 80mg/mL、约 90mg/mL、约 100mg/mL、约 110mg/mL、约 120mg/mL、约 130mg/mL、

约 140mg/mL、约 150mg/mL、约 160mg/mL、约 170mg/mL、约 180mg/mL、约 190mg/mL 或约 200mg/mL。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含表面活性剂。在一些实施方案中，所述表面活性剂是非离子表面活性剂。在一些实施方案中，所述表面活性剂选自泊洛沙姆（例如泊洛沙姆 188）、聚山梨酯（例如聚山梨酯 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、乙烯与丙烯二醇的共聚物等。在一些实施方案中，所述表面活性剂为聚山梨酯或泊洛沙姆。在一些实施方案中，所述表面活性剂为聚山梨酯 80、聚山梨酯 20 或泊洛沙姆 188。在一些实施方案中，所述表面活性剂为泊洛沙姆 188。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂浓度为 0.05-mg/mL 至 10mg/mL，例如 0.1mg/mL-10mg/mL、0.05mg/mL 至 1.0mg/mL、0.1mg/mL 至 1.0mg/mL、0.2mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些实施方案中，所述表面活性剂浓度为 0.2mg/mL 至 0.6mg/mL。在一些实施方案中，所述表面活性剂浓度为 0.05mg/mL、0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL、0.5mg/mL、0.6mg/mL、0.7mg/mL、0.8mg/mL、0.9mg/mL 或 1.0mg/mL，或者为这些点值之间的任意范围。在一些实施方案中，所述表面活性剂浓度为 0.4mg/mL。在一些实施方案中，所述表面活性剂为 0.4mg/mL 的泊洛沙姆 188。在一些实施方案中，所述表面活性剂为 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，其包括渗透压调节剂。在一些实施方案中，渗透压调节剂为糖（包括单糖，二糖，三糖，多糖，糖醇，还原性糖，非还原性糖等等）、氨基酸（包括精氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、组氨酸等等）或盐类（氯化钠、氯化钾、氯化钙等）。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为糖，所述糖选自：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，木糖醇，山梨糖醇（也称山梨醇），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，麦芽糖醇，乳糖醇和异-麦芽酮糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂选自蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、精氨酸、脯氨酸、甘氨酸和氯化钠组成的组中的一种或多种。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为非还原性二糖；在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为海藻糖或蔗糖；在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂选自蔗糖，脯氨酸和蔗糖，或甘氨酸和蔗糖。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，渗透压调节剂浓度为 1mg/mL 至 300mg/mL，例如约 5mg/mL 至约 200mg/mL、约 10mg/mL 至约 150mg/mL、约 20mg/mL 至

约 140mg/mL、约 30mg/mL 至约 130mg/mL、约 40mg/mL 至约 120mg/mL、约 50mg/mL 至约 110mg/mL、约 60mg/mL 至约 100mg/mL、约 75mg/mL 至约 100mg/mL、约 70mg/mL 至约 90mg/mL、约 75mg/mL 至约 85mg/mL、约 75mg/mL 至约 80mg/mL、约 1mg/mL 至约 100mg/mL、约 1mg/mL 至约 80mg/mL、约 1mg/mL 至约 40mg/mL，或者为这些点值之间的任意范围。在一些实施方案中，渗透压调节剂浓度非限制性实施包括约 7.5mg/mL、约 11.5mg/mL、约 40mg/mL、约 60mg/mL、约 65mg/mL、约 70mg/mL、约 75mg/mL、约 80mg/mL、约 85mg/mL、约 90mg/mL、约 95mg/mL、约 100mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物为等渗制剂。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为 80mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为 40mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 10mM 至约 300mM 的脯氨酸和约 1mg/mL 至约 200mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 10mM 至约 200mM 的脯氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 50mM 至约 150mM 的脯氨酸和约 10mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 80mM 至约 120mM 的脯氨酸和约 40mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 100mM 的脯氨酸和约 40mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 10mM 至约 300mM 的甘氨酸和约 1mg/mL 至约 200mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 10mM 至约 200mM 的甘氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 50mM 至约 150mM 的甘氨酸和约 10mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 80mM 至约 120mM 的甘氨酸和约 40mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖。在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为约 100mM 的甘氨酸和约 40mg/mL 蔗糖。

在一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物，所述缓冲剂的浓度为约 5mM 至约 100mM。在一些实施方案中，所述缓冲剂的浓度为约 10mM 至约 30mM。在一些实施方案中，所述缓冲剂的浓度为约 5mM 至约 15mM。在一些实施方案中，所述缓冲剂的浓度为约 5mM、约 10mM、约 15mM、约 20mM、约 25mM、约 30mM、约 40mM、约 50mM、约 60mM、约 70mM、约 80mM、约 90mM 或约 100mM，以及这些点值之间的任一范围。在一些实施方案中，所述缓冲剂为约 10mM 组氨酸-盐酸盐。在一些实施方案中，所述缓冲剂为约 10mM 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠。在一些实施方案中，所述缓冲剂为约 10mM Tris-盐酸。

一些实施方案中，如上任一项所述的药物组合物含有 a)-i) 中任一：

a) 约 1mg/mL 至约 300mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体），和约 5mM 至约 100mM、约 10mM 至约 30mM、约 5mM 至约 15mM（例如约 10 mM）的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸；

b) 约 50mg/mL 至约 150mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体），和约 5mM 至约 100mM、约 10mM 至约 30mM、约 5mM 至约 15mM（例如约 10 mM）的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸；

c) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白（如抗 FXI/FXIa 抗体），和约 5mM 至约 100mM、约 10mM 至约 30mM、约 5mM 至约 15mM（例如约 10 mM）的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠

-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸;

其中, a)至 c)中的药物组合物的 pH 为约 4.0 至约 8.5 (例如约 6.5 至约 7.5, 例如约 7.0);

可选地, a)至 c)中的药物组合物还含有蔗糖、或海藻糖、或甘氨酸和蔗糖、或脯氨酸和蔗糖, 和泊洛沙姆 188 或聚山梨酯 (例如聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20);

一些实施方案中, a)至 c)中的药物组合物中还含有蔗糖或海藻糖, 例如浓度为约 1mg/mL 至约 300mg/mL、约 10mg/mL 至约 150mg/mL、约 75 至约 100mg/mL (例如约 70 mg/mL、约 80mg/mL、约 90 mg/mL、约 100 mg/mL、约 110 mg/mL、约 120mg/mL);

一些实施方案中, a)至 c)中的药物组合物中还含有甘氨酸和蔗糖, 例如浓度为约 10mM 至约 300mM 的甘氨酸和约 1mg/mL 至约 200mg/mL 蔗糖、约 10mM 至约 200mM 的甘氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 蔗糖、约 80mM 至约 120mM 的甘氨酸和约 40mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖 (例如约 100mM 的甘氨酸和约 40mg/mL 蔗糖、约 90mM 的甘氨酸和约 50mg/mL 蔗糖、约 110mM 的甘氨酸和约 30mg/mL 蔗糖);

一些实施方案中, a)至 c)中的药物组合物中还含有脯氨酸和蔗糖, 例如浓度为约 10mM 至约 300mM 的脯氨酸和约 1mg/mL 至约 200mg/mL 蔗糖、约 10mM 至约 200mM 的脯氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 蔗糖、约 80mM 至约 120mM 的脯氨酸和约 40mg/mL 至约 80mg/mL 蔗糖 (例如约 100mM 的脯氨酸和约 40mg/mL 蔗糖、约 90mM 的脯氨酸和约 50mg/mL 蔗糖、约 110mM 的脯氨酸和约 30mg/mL 蔗糖);

一些实施方案中, a)至 c)中的药物组合物中还含有泊洛沙姆 188 或聚山梨酯 (例如聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20), 浓度为约 0.1 至约 10mg/mL、约 1.5 至约 4.0mg/mL、约 1.8 至约 3.5mg/mL、约 1.8 至约 2.8mg/mL (例如约 1.8mg/mL、约 1.9mg/mL、约 2.0mg/mL、约 2.1mg/mL、约 2.2mg/mL、约 2.3mg/mL、约 2.4mg/mL、约 2.5mg/mL 约 2.6mg/mL、约 2.7mg/mL、约 2.8mg/mL)。

d) 约 1mg/mL 至约 300mg/mL 的蛋白 (如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 10mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 80mg/mL 的蔗糖, 和约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

e) 约 1mg/mL 至约 300mg/mL 的蛋白 (如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 10mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 100mM 的甘氨酸或脯氨酸, 约 40mg/mL 的蔗糖, 和约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

f) 约 50mg/mL 至约 150mg/mL 的蛋白 (如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 5mM 至约 100mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 4.0 至约 8.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 10mg/mL 至约 150mg/mL 的蔗糖, 和约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

g) 约 50mg/mL 至约 150mg/mL 的蛋白 (如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 5mM 至约 100mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 4.0 至约 8.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 10mM 至约 200mM 的甘氨酸或

脯氨酸, 约 10mg/mL 至约 100mg/mL 的蔗糖, 和约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

h) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白(如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 5mM 至约 15mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 80mg/mL 的蔗糖, 和约 1.5mg/mL 至约 4mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

i) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的蛋白(如抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段), 约 5mM 至约 15mM 的组氨酸-盐酸盐或磷酸二氢钠-磷酸氢二钠或 Tris-盐酸, 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5; 可选地, 所述药物组合物可进一步含有约 100mM 的甘氨酸或脯氨酸, 约 40mg/mL 的蔗糖, 和约 1.5mg/mL 至约 4mg/mL 的泊洛沙姆 188 或聚山梨酯。

本公开的药物组合物还包含溶剂。药物组合物中溶剂选自但不限于无毒性的生理学可接受的液体载体, 如生理盐水、注射用水、葡萄糖溶液(如 5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液)等。

本公开还提供一种药物组合物, 其是经 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释获得的, 或含有上述药物组合物经 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释后的可作为静脉注射剂浓度的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段、组氨酸、蔗糖、泊洛沙姆 188。在一些实施方案中, 所述药物组合物中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.01mg/mL 至约 50mg/mL。在一些实施方案中, 所述药物组合物中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.1mg/mL 至约 30mg/mL。在一些实施方案中, 所述药物组合物中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.20mg/mL 至约 13.30mg/mL。

在一些实施方案中, 本公开药物组合物中的蛋白是抗体、抗体片段或 Fc 融合蛋白。在一些实施方案中, 所述抗体、抗体片段或 Fc 融合蛋白靶向的抗原选自: 因子 VIIIc、因子 IX、因子 XI/因子 XIa (FXI/FXIa)、组织因子、血管内皮生长因子(VEGF)、肾素、生长激素、生长激素释放因子、甲状旁腺激素、促甲状旁腺激素、脂蛋白、 α -1-抗胰蛋白酶、骨衍生神经营养因子(BDNF)、神经营养蛋白-3、-4、-5、或-6(NT-3、NT-4、NT-5、或 NT-6)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)、干扰素、M-CSF、GM-CSF、G-CSF、IL-1 至 IL-10、HER2、HER3 或 HER4 受体、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM3、41BB、41BBL、OX40、OX40L、GITRL、GITR、CD25、CD27、CD70、CD80、TNFRSF25、CD40L、CD40、B7 H3、B7 H4、VISTA、TMIGD2、HLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括 BTNL2)、Siglec 家族、TIGIT 及 PVR 家族成员、KIRs、ILTs 及 LIRs、CD79、GARP、GITR、PSMA、神经纤毛蛋白(Neuropilin)、CD160、CD30 及 CD155; 和任何以上多肽的片段。在一些实施方案中, 所述药物组合物中的蛋白是抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中, 上述药物组合物中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区, 其中:

所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 7、8、9 所示的 HCDR1、HCDR2、HCDR3, 和所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 10、11、12 所示的 LCDR1、LCDR2、LCDR3。

在一些实施方案中, 药物组合物中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段可选自鼠源

抗体、嵌合抗体、人源化抗体，例如人源化抗体。

在可选实施方案中，药物组合物中所述的人源化抗 FXI/FXIa 抗体轻链和重链可变区上的轻链和重链 FR 序列分别来源于人种系轻链和重链的 FR 或其突变序列。

在一些实施方案中，药物组合物中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含抗体重链可变区和轻链可变区，其中：

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 5 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 6 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列；

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 13 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 14 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列；

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 15 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 16 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列；

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 17 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 16 或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列；

在一些具体实施方案中，药物组合物中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含抗体重链可变区和轻链可变区，其中：所述重链可变区序列如 SEQ ID NO: 17 所示，和所述轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 16 所示。

在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段进一步包含重链恒定区和轻链恒定区。在可选的实施方案中，所述重链恒定区选自人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG4P（即 IgG4 的 S241P 突变体）恒定区，所述轻链恒定区选自人 κ 和 λ 链恒定区。所述 IgG4P Fc（即包含 S241P 的 IgG4 Fc）的序列例如 SEQ ID NO: 19 所示。在一些实施方案中，所述重链 CH1 的序列如 SEQ ID NO: 18 所示或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，和/或所述轻链恒定区的序列如 SEQ ID NO: 20 所示或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列。

在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，其中：所述重链具有 SEQ ID NO: 21 所示的序列或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列，和所述轻链具有 SEQ ID NO: 22 所示的序列或与之具有至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性的序列。

本公开中，所述“至少 90% 同一性”涵盖至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 同一性。

本公开中，所述“至少 90% 同一性”涵盖至少 80%、至少 85%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 同一性。

在一些具体实施方案中，药物组合物中所述抗 FXI/FXIa 抗体包含抗体重链和轻链，其中：所述重链序列如 SEQ ID NO: 21 所示，和所述轻链序列如 SEQ ID NO: 22 所示。

在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体的抗原结合片段为 Fab、Fv、sFv、Fab'、F(ab')₂、线性抗体、单链抗体、scFv、sdAb、sdFv、纳米抗体、肽抗体 peptibody、结构域抗体和多特异性抗体（双特异性抗体、diabody、triabody 和 tetrabody、串联二-scFv、串联三-scFv），例如具体为 scFv、Fv、Fab 或 Fab' 片段。

在一些实施方案中，所述抗 FXI/FXIa 抗体的重链可变区和/或轻链可变区包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个氨基酸变化。所述氨基酸变化可以是可变区中的氨基酸残基保守性置换。

在一些实施方案中，上述抗 FXI/FXIa 抗体可以具有以下任一或任几项的特性：

防止内在凝血途径或共同凝血途径的活化；

阻断 FXI 和/或 FXIa 结合至凝血因子 IX、凝血因子 XIIa 或凝血酶中的一个或多个及凝血途径的其他组分；

阻断 FIX、FXI 及 FXIa 中的一个或多个结合至血小板受体；

具有以 $\leq 10^9$ KD 结合至人 FXI 和/或 FXIa 蛋白；

结合至 FXI/FXIa 时阻止 FXI/FXIa 催化结构域呈现活性构象；

可用于皮下给药或静脉给药。

上述亲和力的测定方式例如是 BIACORE™。

一些实施方案中，前述任一项的药物组合物，可以是静脉注射剂、皮下注射剂、腹腔注射剂或肌肉注射剂。

在一些实施方案中，本公开提供一种制备前述任一项药物组合物的方法，所述方法包括将抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段原液经缓冲剂置换的步骤。

本公开还提供一种液体制剂，其包含前述任一项所述的药物组合物。

本公开所述药物组合物已具有足够成药稳定性，可以长期稳定放置。

本公开还提供一种制备包含抗 FXI/FXIa 抗体的药物组合物的冻干制剂的方法，所述方法包括将前述药物组合物经冷冻干燥的步骤。

本公开还提供一种包含抗 FXI/FXIa 抗体的药物组合物的冻干制剂，所述冻干制剂通过将前面任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得。

在一些实施方案中，冻干制剂于 2-8℃ 避光保存，稳定至少 1 个月，至少 3 个月，至少 6 个月，至少 12 个月，至少 18 个月，至少 24 个月，至少 30 个月。

在一些实施方案中，所述冻干制剂于 25℃ 稳定至少 1 个月，至少 3 个月，至少 6 个月，至少 12 个月。

在一些实施方案中，所述冻干制剂于 40℃ 稳定至少 7 天，至少 14 天或至少 30 天。

本公开还提供一种包含抗 FXI/FXIa 抗体药物组合物的复溶溶液，所述复溶溶液是通过将前述任一项的冻干制剂经复溶制备获得。

本公开进一步提供一种制品，其包括容器，该容器中装有如上任一项所述的药物组合物、液体制剂、冻干制剂或复溶溶液。在一些实施方案中，所述容器可以为但不限于中性硼硅玻璃管制注射剂瓶。

本公开还提供如上任一项所述的药物组合物、如上任一项的液体制剂、如上任一项的冻

干制剂、如上任一项的复溶溶液或如上任一项所述的制品在制备用于治疗疾病的药物中的用途。

本公开还提供一种治疗或预防疾病的方法，包括给予有需要的受试者有效量的如上任一项所述的药物组合物、如上任一项的液体制剂、如上任一项的冻干制剂、如上任一项的复溶溶液或如上任一项所述的制品。

本公开还提供如上任一项所述的药物组合物、如上任一项的液体制剂、如上任一项的冻干制剂、如上任一项的复溶溶液或如上任一项所述的制品，其用作治疗疾病的用途。

在一些实施方案中，如上任一项所述疾病，其为血栓形成性或血栓栓塞性疾病和/或血栓形成性或血栓栓塞性并发症，或心律失常、心源性血栓栓塞、弥漫性血管内凝血。

在一些实施方案中，如上任一项所述疾病，所述血栓形成性或血栓栓塞性疾病选自但不限于：心脏冠状动脉疾病，诸如急性冠状动脉综合征(ACS)、有 ST 段升高的心肌梗死(STEMI)和无 ST 段升高的心肌梗死(非 STEMI)、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、冠状动脉介入后的再闭塞和再狭窄，以及导致外周动脉闭塞性疾病、肺栓塞、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、短暂性脑缺血发作以及血栓形成性脑卒中和血栓栓塞性脑卒中的其它血管中的血栓形成性或血栓栓塞性疾病，由慢性血栓栓塞(CTEPH)引起的肺病和肺动脉高压或其组合。

本公开提供一种治疗或预防疾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗或预防有效量的如上任一项所述的药物组合物、如上任一项的液体制剂、如上任一项的冻干制剂、如上任一项的复溶溶液或如上任一项所述的制品，其中：所述疾病为血栓形成性或血栓栓塞性疾病和/或血栓形成性或血栓栓塞性并发症，或心律失常、心源性血栓栓塞、弥漫性血管内凝血。在一些实施方案中，所述血栓形成性或血栓栓塞性疾病或其并发症选自但不限于：心脏冠状动脉疾病，诸如急性冠状动脉综合征(ACS)、有 ST 段升高的心肌梗死(STEMI)和无 ST 段升高的心肌梗死(非 STEMI)、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、冠状动脉介入后的再闭塞和再狭窄，以及导致外周动脉闭塞性疾病、肺栓塞、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、短暂性脑缺血发作以及血栓形成性脑卒中和血栓栓塞性脑卒中的其它血管中的血栓形成性或血栓栓塞性疾病，由慢性血栓栓塞(CTEPH)引起的肺病和肺动脉高压或其组合。在一些实施方案中，所述施用的方式为皮下或静脉注射。

附图说明

图 1：抗 FXI/FXIa 抗体的体外 FXIIa 介导的 FXI 活化酶活抑制试验。

图 2：人血的 aPTT/PT 抗凝血活性检测，其中，图 2A、2B 分别为抗 FXI/FXIa 抗体在人血上的 aPTT 和 PT 试验结果。1209 为本申请筛选获得的另一个抗 FXI/FXIa 抗体。

图 3：猴血的 aPTT/PT 抗凝血活性检测，其中，图 3A、3B 分别为抗 FXI/FXIa 抗体在猴血上的 aPTT 和 PT 试验结果。

图 4：抗 FXI/FXIa 抗体在食蟹猴上的动物实验检测，其中，图 4A 为抗体 3882 在食蟹猴体内的 aPTT、血浆药物浓度、FXI:C%和游离 FXI 的变化曲线，图 4B 为抗体 3882 在食蟹猴体内的血栓生成抑制作用，图 4C 和图 4D 为抗体 3882 在食蟹猴体内的安全性测试，分别出

血时间测定和 PT 检测结果。

图 5: 抗 FXI/FXIa 抗体在食蟹猴上体内药效学 (PD) 试验结果, 其中, 图 5A 为 APTT(s) 检测结果, 图 5B 为 FXI: C(%) 检测结果, 3882 (1mg/kg) 为静脉给药和皮下给药两种方式, 对照 BAY1213790 (1mg/kg) 为静脉给药方式。

图 6: 抗 FXI/FXIa 抗体制剂缓冲体系 pH 值的筛选, 其中, 图 6A、6B、6C 分别为不同 pH/ buffer 40℃ 条件下 SEC、NRCE、iCIEF 变化趋势。

图 7: 抗 FXI/FXIa 抗体制剂中 pH、辅料和表面活性剂浓度的细筛, 其中, 图 7A、7B、7C 分别为不同 pH/ buffer 40℃ 条件下 SEC、NRCE、CEX 变化趋势。

图 8: 抗 FXI/FXIa 抗体制剂缓冲体系和表面活性剂种类的筛选, 其中, 图 8A、8B 分别为不同表面活性剂在 40℃ 条件下 SEC、CEX 变化趋势。

具体实施方式

术语

为了更容易理解本公开, 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公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

“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、草酸盐、乳酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、甘氨酸甘氨酸和其它有机酸缓冲剂。

“组氨酸缓冲剂”是包含组氨酸离子的缓冲剂。组氨酸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-盐酸盐缓冲剂。组氨酸-盐酸盐缓冲剂是组氨酸与盐酸或组氨酸与组氨酸盐酸盐配制而成。

“自缓冲的”是指在没有其它缓冲剂的情况下, 物质如药物蛋白 (例如抗体或其抗原结合片段; 一些实施方案中, 为抗 FXI/FXIa 抗体, 例如为本公开的 3882 抗体) 足以抵制某个应用的 pH 变化的能力。

“Tris-柠檬酸盐缓冲剂”是包括柠檬酸根离子的缓冲剂。Tris-柠檬酸盐缓冲剂的实例包括组 Tris-盐酸盐, Tris-醋酸盐, Tris-磷酸盐, Tris-硫酸盐, Tris-柠檬酸盐等缓冲剂等, 优选 Tris-柠檬酸盐。

“Tris-盐酸盐缓冲剂”是包括盐酸根离子的缓冲剂。Tris-盐酸盐缓冲剂的实例包括 Tris-盐酸盐, Tris-醋酸盐, Tris-磷酸盐, Tris-硫酸盐, Tris-柠檬酸盐等缓冲剂等。优选的柠檬酸盐缓冲剂为 Tris-盐酸盐缓冲剂。

“磷酸盐缓冲剂”是包括磷酸离子的缓冲剂。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-磷酸二氢钾等。优选的磷酸盐缓冲剂为磷酸氢二钠-磷酸二氢钠缓冲剂。

“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为醋酸-醋酸钠缓冲剂。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/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。本文中，“药物组合物”和“制剂”并不互相排斥。

本公开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。

本文所用术语“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。

本公开所述的药物组合物能够达到一种稳定的效果：其中的抗体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，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。

稳定的药物抗体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℃)保存至少 3 个月、优选 6 个月、更优选 1 年，且甚至更优选地最长达 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℃ 保存包括 1 个月、3 个月、6 个月或在 40℃ 保存 1 个月在内的时段后表现出期望的特征。稳定性的典型的可接受的标准如下：通过 SEC-HPLC 测得，通常不超过约 10%、优选不超过约 5% 的抗体单体发生降解。通过视觉分析，药物抗体制剂是无色或黄色、澄清至微乳光。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% 的截短，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，抗体没有显示出显著的聚集增加、沉淀和/或变性，那么所述抗体在药物制剂中“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的蛋白，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 SDS-PAGE 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，那么所述抗体在药物制剂中“保留它的生物活性”。抗体的生物活性可以例如通过抗原结合测定来确定。

“因子 XI”在本文中也称为“凝血因子 XI”、“FXI”或“fXI”，其是分子量为约 160

千道尔顿(kD)的双链糖蛋白。两条链可为相同的经二硫键连接的分子量为约 80,000 道尔顿的多肽。FXI 含有 4 个“苹果结构域(apple domains)”(来自 N-末端的 A1-A4, 重链)和 C-末端催化结构域(轻链)。不希望受限于特定理论, 认为四个苹果结构域包含对其它蛋白的 FXI 结合位点, 诸如 A1 对凝血酶; A2 对 HK, A3 对因子 IX(FIX)、GPIb 和肝素, A4 对 FXIIa。FXI 可通过因子 XIIa(FXIIa)转化为其活性形式, 凝血因子 XIa(FXIa)。丝氨酸蛋白酶 FXIa 转化凝血因子 IX 为 IXa, 后者随后激活凝血因子 X(Xa)。Xa 随后可介导凝血因子 II/凝血酶激活。

本公开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。

“抗体”或“免疫球蛋白”以最广义使用, 并且涵盖各种抗体结构, 包括但不限于传统的抗体(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抗体), 以及具有抗原结合活性的 Fab、Fv、sFv、F(ab')₂、线性抗体、单链抗体、scFv、sdAb、sdFv、纳米抗体、肽抗体 peptibody、结构域抗体(重链(VH)抗体、轻链(VL)抗体)和多特异性抗体(双特异性抗体、diabody、triabody 和 tetrabody、串联二-scFv、串联三-scFv)。本公开中使用的术语“抗体”包括全长抗体、其单个的链及其任意具有抗原结合活性的部分(也即抗原结合片段)、结构域或片段以及包含其单个的链及任意具有抗原结合活性的部分、结构域或片段的多特异性抗体(包括但不限于抗原结合结构域或片段, 分别例如 VHH 结构域或 VH/VL 结构域)。传统的抗体或免疫球蛋白通常是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。重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同, 据此, 可将免疫球蛋白分为五类, 或称为免疫球蛋白的同种型, 即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE, 其相应的重链分别为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链、和 ϵ 链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别, 又可分为不同的亚类, 如 IgG 可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。轻链通过恒定区的不同分为 κ 链或 λ 链。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有 κ (kappa)链或 λ (lambda)链。在一些实施例中, 本披露的抗体特异性地或基本上特异性地结合到人 FXI/FXIa。

抗体重链和轻链靠近 N 端的约 110 个氨基酸的序列变化很大, 为可变区(Fv 区); 靠近 C 端的其余氨基酸序列相对稳定, 为恒定区。可变区包括 3 个高变区(HVR)和 4 个序列相对保守的骨架区(FR)。3 个高变区决定抗体的特异性, 又称为互补性决定区(CDR)。每条轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR)由 3 个 CDR 区 4 个 FR 区组成, 从氨基端到羧基端依次排列的顺序为: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4。轻链的 3 个 CDR 区指 LCDR1、LCDR2、和 LCDR3; 重链的 3 个 CDR 区指 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。本公开所述的抗体或抗原结合片段的 LCVR 区和 HCVR 区的 CDR 氨基酸残基在数量和位置符合已知的 Kabat 编号规则(LCDR1-3, HCDR2-3), 或者符合 kabat 和 chothia 的编号规则(HCDR1)。

本公开的抗体包括鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体, 优选人源化抗体。

术语“嵌合抗体(chimeric antibody)”, 是将鼠源性抗体的可变区与人抗体的恒定区融合而成的抗体, 可以减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体, 要先建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤, 然后从小鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因, 再根据需要克隆人抗体

的恒定区基因，将小鼠可变区基因与人恒定区基因连接成嵌合基因后插入人载体中，最后在真核工业系统或原核工业系统中表达嵌合抗体分子。在本公开一个优选的实施方案中，所述的 FXI 嵌合抗体的抗体轻链进一步包含人源 κ 、 λ 链或其变体的轻链恒定区。所述的 FXI 嵌合抗体的抗体重链进一步包含人源 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其变体的重链恒定区。

术语“人源化抗体(humanized antibody)”，也称为 CDR 移植抗体(CDR-grafted antibody)，是指将小鼠的 CDR 序列移植到人的抗体可变区框架，即不同类型的人种系抗体构架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量小鼠蛋白成分，从而诱导的强烈的抗体可变抗体反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共 DNA 数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可以在“VBase”人种系序列数据库（在因特网 www.mrccpe.com.ac.uk/vbase 可获得），以及在 Kabat, E.A.等人，1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版中找到。为避免免疫原性下降的同时，引起的活性下降，可对所述的人抗体可变区框架序列进行最少反向突变或回复突变，以保持活性。本公开的人源化抗体也包括进一步由噬菌体展示对 CDR 进行亲和力成熟后的人源化抗体。

本公开中所述的突变序列中的“突变”包括但不限于“回复突变”、“保守修饰”或“保守置换或取代”。本公开中所述的“保守修饰”或“保守置换或取代”是指具有类似特征(例如电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等)的其它氨基酸置换蛋白中的氨基酸，使得可频繁进行改变而不改变蛋白的生物学活性。本领域技术人员知晓，一般而言，多肽的非必需区域中的单个氨基酸置换基本上不改变生物学活性(参见例如 Watson 等 (1987)Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub.Co., 第 224 页，(第 4 版))。另外，结构或功能类似的氨基酸的置换不大可能破坏生物学活性。

本公开所述的“突变序列”是指对本公开的核苷酸序列和/或氨基酸序列进行适当的替换、插入或缺失等突变修饰情况下，得到的与本公开的核苷酸序列和/或氨基酸序列具有不同百分比序列同一性程度的核苷酸序列和/或氨基酸序列。本公开中所述的序列同一性可以至少为 85%、90%或 95%，例如至少为 95%。非限制性实施例包括 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99%，100%。两个序列之间的序列比较和同一性百分比测定可以通过 National Center For Biotechnology Institute 网站上可得的 BLASTN/BLASTP 算法的默认设置来进行。

本公开的术语“与 FXI/FXIa 结合”，指能与 FXI/FXIa 或其表位相互作用，所述 FXI/FXIa 或其表位可以是人源的。本公开的术语“抗原结合位点”指抗原上不连续的，由本公开抗体或抗原结合片段识别的三维空间位点。

术语“特异性结合”指如通过本领域可用的技术，例如竞争 ELISA、BIAcore®测定或 KINEXA®测定所测定的。该术语还适用于当例如本公开抗体的抗原结合结构域对许多抗原携带的特定表位特异的情况，在该情况下携带抗原结合结构域的抗体能够特异性结合携带该表位的多种抗原。

“保守修饰”或“保守置换或取代”是指具有类似特征（例如电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等）的其它氨基酸置换蛋白中的氨基酸，使得可频繁进行改变而不改变蛋白的生物学活性。本领域技术人员知晓，一般而言，多肽的非必需区域中的单个氨基酸

置换基本上不改变生物学活性（参见例如 Watson 等（1987）*Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub.Co., 第 224 页,（第 4 版））。另外, 结构或功能类似的氨基酸的置换不大可能破坏生物学活性。

氨基酸序列“同一性”是指两个蛋白或多肽之间的序列相似性。当两个比较序列中的位置均被相同氨基酸残基占据时, 例如如果两个多肽的一个位置都被同一个氨基酸残基占据时, 那么所述分子在该位置是一致的。适于确定序列同一性百分比和序列相似性百分比的算法的实例是 BLAST 和 BLAST2.0 算法, 它们分别描述于 Altschul et al.(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 和 Altschul et al.(1977) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402。用于执行 BLAST 分析的软件可在美国国家生物技术信息中心公开获取 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。

现有技术中熟知生产和纯化抗体和抗原结合片段的方法, 如冷泉港的抗体实验技术指南, 5-8 章和 15 章。发明所述的抗体或抗原结合片段用基因工程方法在非人源的 CDR 区加上一个或多个个人源 FR 区。人 FR 种系序列可以通过比对 IMGT 人类抗体可变区种系基因数据库和 MOE 软件, 从 ImMunoGeneTics(IMGT)的网站 <http://imgt.cines.fr> 得到, 或者从免疫球蛋白杂志, 2001ISBN012441351 上获得。

本公开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。通过表达与人 FXI 特异性结合的抗体得到稳定的克隆。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, 用含调整过的缓冲剂的 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℃, 或者冻干。

“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, 例如包含本公开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

管本公开的实施方案（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。

“T_m 值”是指蛋白质热变性温度，即一半蛋白去折叠时的温度，此时蛋白的空间结构被破坏，所以 T_m 值越高，蛋白热稳定性越高。

实施例

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如冷泉港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。

实施例 1. 抗 FXI/FXIa 的杂交瘤单克隆抗体的筛选和制备

1、人 FXI/FXIa 抗原及检测蛋白的制备

人 FXI/FXIa 蛋白 (Uniprot Acc No.P03951) 作为本公开涉及的抗原及检测用蛋白，购自 Enzyme research laboratories (FXI: Cat. HFXI1111; FXIa: HFXIa 1111a)。以下 FXI/FXIa 抗原未特殊说明的均指人 FXI/FXIa。

>人 FXI/FXIa 的氨基酸序列：

```
ECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYQCQVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPTRWFTCVLKD  
SVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTD  
DVHCHFFTYATRQFPSEHRNICLLKHTQTGTPTTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIF  
PNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHPGCLFFTFSSQEWPKESQRNLCLLKTSESGLPST  
RIKKSKALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNAVRCQFF  
TYTPAQASCNEGKKGKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGT  
ASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCCGGSIIQNQWILTAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEI  
KEDTSFFGVQEIIIHDQYKMAESGYDIALKLETTVNYTDSQRPICLPKGDNRNVIYTDWV  
TGWGYRKLRLDKIQNTLQKAKIPLVTNEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSG  
GPLSCKHNEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV
```

(SEQ ID NO: 1)

同时人工合成以下 KLH 偶联的 FXIa 特异性多肽用于小鼠免疫。

KLH- CFYGVESPKILRVYSGIL (SEQ ID NO: 2)

KLH- CGYRKLRLDKIQNTLQKAKIPL (SEQ ID NO: 3)

KLH- CGVQEIIIHDQYKMAESGYDI (SEQ ID NO: 4)

2、FXI/FXIa 相关重组蛋白的纯化，以及杂交瘤抗体、重组抗体的纯化

(1) 鼠杂交瘤上清分离纯化/ProteinG 亲和层析：

对于小鼠杂交瘤上清纯化, 首选 ProteinG 填料(KANEKA: Cat.KanCapTMG)进行亲和层析, 将培养所得杂交瘤离心取上清, 装有 ProteinG 填料的重力柱用来纯化, 首先利用 6M 盐酸胍(Sigma: Cat. G3272-1KG)再生 3-5 倍柱体积, 然后利用纯水清洗 3-5 倍柱体积; 再用 1×PBS(pH7.4) (Sangon Biotech(Shanghai) co., Ltd.: Cat.E607016-0500)缓冲体系作为平衡缓冲剂对层析柱平衡 3-5 倍柱体积; 细胞上清利用低流速上样结合, 控制流速使保留时间约 1min 或更长时间; 利用 1×PBS (pH7.4) 洗涤层析柱 3-5 倍柱体积至紫外吸收回落至基线; 利用 0.1M Glycine (pH3.0) (Sigma: Cat. 410225-250G) 缓冲剂进行样品洗脱, 根据紫外检测收集洗脱峰, 洗脱产物利用 1M Tris-HCl (pH8.0) (Vetec, Cat. V900483) 快速调节 pH 至 7-8, 暂存。对于洗脱产物可以利用本领域技术人员熟知的方法进行溶液置换, 如利用超滤管进行超滤浓缩及溶液置换至所需的缓冲体系, 或者利用分子排阻如 G-25 脱盐替换成所需的缓冲体系。

(2) Protein A 亲和层析提取带人 Fc 标签的融合蛋白或者抗体:

首先, 将表达 Fc 融合蛋白或者抗体的细胞培养上清进行高速离心, 收取上清。ProteinA(GE, Cat:17-5474-99) 亲和柱用 0.1M NaOH(Sigma: Cat: 71687-500g) 再生 5 倍柱体积, 然后用 1×PBS(pH7.4) (Sangon Biotech(Shanghai) co., Ltd.: Cat.E607016-0500)清洗平衡 5 倍柱体积。细胞上清利用低流速上样结合, 控制流速使保留时间约 1min 或更长时间, 结合完毕后利用 1×PBS (pH7.4) 冲洗层析柱 5 倍柱体积至紫外吸收回落至基线。利用 0.1M Glycine (pH3.0) (Sigma: Cat. 410225-250G) 缓冲剂进行样品洗脱, 根据紫外检测收集洗脱峰, 洗脱产物利用 1M Tris-HCl (pH8.0) (Vetec, Cat. V900483) 快速调节 pH 至 7-8, 暂存。对于洗脱产物可以利用本领域技术人员熟知的方法进行溶液置换, 如利用超滤管进行超滤浓缩及溶液置换至所需的缓冲体系, 或者利用分子排阻如 G-25 脱盐替换成所需的缓冲体系。

(3) 阴离子层析精纯抗体:

首先, 用平衡缓冲剂 20mM Tris pH 8.0 (Vetec, Cat. V900483) 稀释样品至电导小于 3ms/cm, Q HP(GE, Cat:17-1014-01) 阴离子层析柱用 0.5M NaOH(Sigma: Cat: 71687-500g) 再生 5 倍柱体积, 然后用 20mM Tris pH 8.0 (Vetec, Cat. V900483) 清洗平衡 15 倍柱体积。样品低流速上样结合, 控制流速使保留时间约 2min 或更长时间, 结合完毕后利用 20mM Tris pH 8.0 (Vetec, Cat. V900483) 冲洗层析柱 10 倍柱体积至紫外吸收回落至基线。用洗脱缓冲剂 20mM Tris pH 8.0 (Vetec, Cat. V900483) 0.5M NaCl (Vetec, Cat. V900058) 进行梯度 0-100% 洗脱, 根据 SEC-UPLC(Column: Waters ACQUITY UPLC®Protein BEH SEC column 200Å, 1.7um, Cat. 186005225)纯度检测收集洗脱峰。对于洗脱产物可以利用本领域技术人员熟知的方法进行溶液置换, 如利用超滤管进行超滤浓缩及溶液置换至所需的缓冲体系, 或者利用分子排阻如 G-25 脱盐替换成所需的缓冲体系。

3、抗体筛选

取 5 只 SJL 白小鼠, 5 只 Balb/c 白小鼠, 分别用 25μg 的 FXIa 抗原和 3 个 KLH 偶联的多肽与佐剂混合免疫。时间为第 0、14、35 天。第 0 天腹腔内(IP)注射 25 μg/只的乳化后抗原。第 14、35 天注射 12.5ug/只。于第 21、42 天取血, 用 ELISA 方法确定小鼠血清中的抗体滴度。在第 4-5 次免疫以后, 选择血清中抗体滴度高并且滴度趋于平台的小鼠进行脾细胞融合。

采用优化的 PEG 介导的融合步骤将脾淋巴细胞与骨髓瘤细胞 Sp2/0-Ag14 细胞进行融合得到杂交瘤细胞。根据杂交瘤细胞生长密度, 用结合 ELISA 方法对杂交瘤培养上清进行纯

化、细胞结合实验和细胞阻断实验，阳性的孔细胞及时进行扩增冻存保种和测序。ELISA 方法对杂交瘤细胞进一步筛选后获得杂交瘤克隆，然后制备并纯化抗体。

获得阳性克隆 3807，对应的抗体可变区氨基酸序列如下：

>3807-VH:

EVQLQQSGAELVRPGTSVKLSCIASGFNIKDDYMHVWKQRPEQGLEWIGWIDPENGDT
EYASKFQGKATITADTSANTAYLQFSSLTSEDVAVYYCLYGNFYFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 5

>3807-VL:

QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSINYMHVYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYCHQRSFSPLTFGAGTKLELK

SEQ ID NO: 6

表1. 抗体3807的重链及轻链CDR区序列

重链可变区 (VH)		轻链可变区 (VL)	
HCDR1	DDYMH (SEQ ID NO: 7)	LCDR1	SASSSINYMH (SEQ ID NO: 10)
HCDR2	WIDPENGDT EYASKFQG (SEQ ID NO: 8)	LCDR2	DTSKLAS (SEQ ID NO: 11)
HCDR3	GNFYFDY (SEQ ID NO: 9)	LCDR3	HQRSFSPLT (SEQ ID NO: 12)

实施例 2. 抗 FXI/FXIa 杂交瘤抗体的人源化和免疫原性的改造

1、人源化

通过对抗体分子 3807 进行三维同源建模，结合 V-base 人种系序列数据库，IMGT 人类抗体重链可变区种系基因数据库进行比对的结果，挑选与筛选出来的抗体同源性高的重链可变区种系基因作为模板，将小鼠来源单克隆抗体的 CDR 移植到相应的人源模块中。对移植后的抗体再次进行三维结构模拟并分析，将 FR 区中影响 CDR 区结构形态的特定位置点进行恢复突变。其中氨基酸残基由 Kabat 编号系统确定并注释。

杂交瘤克隆 3807 人源化架构的轻链模板为 IGKV3-11*01，重链模板为 IGHV1-69-2*01，人源化可变区序列如下（下划线为 CDR）：

>3807VH-CDR graft

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDDYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
EYASKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNFYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 13

>3807VL-CDR graft

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSINYMHVYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSG
SGSGTDFTLTISLPEPDFAVYYCHQRSFSPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 14

杂交瘤克隆 3807 的回复突变位点和突变方式设计如表 2。

表 2. 各重链可变区及轻链可变区序列

3807-VH	
3807-VH1	Y27F, T28N, F29I, T30K, A93L, R94Y
3807-VH2	Y27F, T28N, F29I, T30K, A93L, R94Y, E73T
3807-VH3	Y27F, T28N, F29I, T30K, A93L, R94Y, E73T, V67A
3807-VH4	Y27F, T28N, F29I, T30K, A93L, R94Y, E73T, R66K, V67A
3807-VH5	Y27F, T28N, F29I, T30K, A93L, R94Y, E73T, T75A, T76N
3807-VL	
3807-VL1	无回复突变
3807-VL2	L47W, I58V
3807-VL3	R45K, L46R, L47W, I58V
3807-VL4	L47W, I58V, F71Y

其中 3807-VH1 和 3807-VL3 具体序列如下。

>3807-VH1:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDDYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGD
EYASKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLYGNFYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 15

>3807-VL3:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSINYMHWYQQKPGQAPKRWIYDTSKLASGVPARFSG
SGSGTDFLTISSLEPEDFAVYYCHQRSFSPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 16

抗体 3871 的 VH 为 3807-VH1, VL 为 3807-VL3。

2、免疫原性改造

对 3871 进行基因改造, 使抗体具有更高的稳定性, 更低的免疫原性。仅对重链可变区 FR 区进行了改造, 轻链可变区未变动。

人源化抗体 3871 基因改造的重链可变区序列如下 (轻链不变):

>3807-VH1(GTFS)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDDYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGD
TEYASKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLYGNFYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 17

抗体 3882 的 VH 为 3807-VH1(GTFS), VL 为 3807-VL3。

将以上各重链可变区与对应的人源抗体重链 CH1 (SEQ ID NO: 18) 和人抗体 IgG4 的 Fc (含 S241P 突变) (SEQ ID NO: 19) 融合, 轻链可变区与人源 kappa (SEQ ID NO: 20) 融合, 组成重组嵌合抗体进行后续检测。

>人抗体重链 CH1:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDKPSNTKVDKRV

SEQ ID NO: 18

>人抗体 IgG4PFc (即含 S241P 突变):

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK

AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 19

>人抗体轻链 C_κ:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 20

以 3882 示例抗体全长序列。

>3882-HC:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDDYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT
TEYASKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLYGNFYFDYWGQGTTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 21

>3882-LC:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSINYMHWYQQKPGQAPKRWIYDTSKLASGVPARF
SGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCHQRSFSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 22

经常规方法制备抗体的表达载体，转染 CHO 细胞，分离，纯化，检测，获得目的抗体。

实施例 3. 抗 FXI/FXIa 抗体功能验证

1. 亲和力测定

采用 Biacore 方法。用 Protein A 生物传感芯片 (Cat. # 29127556, GE) 亲和捕获一定量的待测抗体，然后于芯片表面流经一系列浓度梯度下的人 FXI/FXIa，利用 Biacore 仪器 (Biacore T200, GE) 实时检测反应信号从而获得结合和解离曲线。在每个循环解离完成后，用人抗体捕获试剂盒里配置的再生溶液或 pH1.5 的甘氨酸-盐酸再生溶液 (Cat. # BR-1003-54, GE) 将生物芯片洗净再生。实验中用到的缓冲剂为 HBS-EP+ 10×缓冲溶液 (Cat. # BR-1006-69, GE) 用 D. I. Water 稀释至 1× (pH 7.4)

实验得到的数据用 BIAevaluation version 4.1, GE 软件以 (1:1) Langmuir 模型进行拟合，得出亲和力数值，测试结果见表 3。

表 3. 抗 FXI/FXIa 抗体的亲和力测定

抗体	抗原	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD(M)
3871	FXI	1.32E+06	2.66E-05	2.00E-11
3882	FXI	1.973E+6	5.846E-5	2.963E-11
3807	FXIa	1.59E+06	2.35E-04	1.48E-10

3871	FXIa	1.24E+06	7.08E-04	5.70E-10
3882	FXIa	1.06E+06	3.87E-04	3.64E-10

2、体外 FXIIa 介导的 FXI 活化酶活抑制试验

检测抗 FXI/FXIa 抗体与胰蛋白酶原 FXI 结合阻断 FXIIa 对 FXI 酶切的能力。

预先设置 SpectraMax M5 酶标仪到 37℃，冰上预冷 384 孔板后，加入分别用缓冲剂 (20mM HEPES, pH 7.4, 150mM NaCl 和 0.1% BSA) 稀释的 10ul FXI(12ug/mL)、10ul FXIIa(7.8ug/mL)、10ul 的 FXI/FXIa 待测抗体(300ug/mL)、10ul 的 Dextran(100ug/mL)，在 37℃ 孵育 60min，然后放冰上孵育 5min，加入 10ul S-2366(8mM)(Chromogenix, S821090) 后，酶标仪检测。结果见图 1，其中，使用人 IgG 同种型作为阴性对照 (NC)。

3、人血/猴血的 aPTT/PT 抗凝血活性检测

用枸橼酸钠管新鲜采集人血/猴血，3000rpm 离心 15min，取上层血浆。

用 Sysmex 试剂盒测定在不同浓度的候选抗体(PBS 稀释)的存在下的活化部分凝血活酶时间(aPTT)，将所要测试的候选抗体用血浆在 37℃ 下孵育 3 分钟，然后通过加入 25mM 氯化钙试剂启动凝血，测定发生凝血时的时间。测定使 aPTT 延长 50% 的候选抗体的浓度 (EC50)，部分抗体测试结果见图 2A、图 3A 和表 4。其中，1209 为本申请筛选获得的另一个抗 FXI/FXIa 抗体。

用 Sysmex 试剂盒测定在不同浓度的候选抗体(PBS 稀释)存在下的凝血酶原时间(PT)，将所要测试的候选抗体用血浆在 37℃ 下孵育 3 分钟，然后通过加入促凝血酶原激酶启动凝血，测定发生凝血时的时间。部分抗体测试结果见图 2B 和图 3B。

表 4. 抗 FXI/FXIa 抗体的 aPTT/PT 测定

抗体	血浆	aPTT1.5(ug/mL)	EC ₅₀ (ug/mL)
3882	人血	0.91	1.24
3882	猴血	0.98	1.25

4、食蟹猴体内药代动力学 (PK) /药效学 (PD) 试验

正常成年雄性食蟹猴(体重在 4.0-4.7 kg 范围)，按照体重分配入组(体重第 1、4、5 入一组，体重第 2、3、6 入另一组)，每组 3 只，观察 14 天。

给药前一天以枸橼酸钠采血管采集血样，作为给药前样本，测定 aPTT、PT、血浆药物浓度、血浆活性 XI 因子(Factor XI, FXI)比例(FXI:C%，即有凝血活性的 FXI 的比例)和血浆游离 FXI 浓度；同时测定每只动物的出血时间。两组动物中，其中一组空白不给药；另一组给药 3882，5 毫克/千克体重(mg/kg, mpk)。药物按照 5 毫克/毫升(mg/mL)浓度溶于磷酸盐缓冲剂(PBS)，静脉推注给药。

空白对照组于给药后 15 分钟(min)、3 小时(h)分别观测出血时间；于给药后 15 min、3 h、6 h 和 1 天(d)分别按照上述方法采集血浆并观测 aPTT 和 PT。给药组于给药后 15 min、3 h、2 d、4 d、1 周(w)、2 w 和 3 w 分别观测出血时间；于给药后 15 min、3 h、6 h、1 d、2 d、4 d、1 w、2 w、3 w、4 w、5 w 和 6 w 分别按照上述方法采集血浆并观测 aPTT、PT、血浆药物浓度、血浆 FXI:C%和血浆游离 FXI 浓度。两组动物均于给药 1 d 后进行 AV-shunt 造栓，造栓时间 10 min，造栓后称取栓净重。

其中 aPTT、PT 和血浆 FXI:C%以凝血仪和相应试剂盒测定，血浆游离 FXI 浓度和血浆

药物浓度以 ELISA 方法测定。血栓重量以给药组与对照组进行对比，以 t 检验进行统计分析。

抗体测试结果参见图 4A-图 4D，其中，阴性对照（NC）为未给药。结果显示，5mpk 良好的抑制了血栓生成，同时，延长了内源性凝血时间，但对动物出血时间和外源性凝血时间没有显著影响，PK 结果显示半衰期为 20 天左右。

5、食蟹猴体内药效学（PD）试验

正常成年雄性食蟹猴(体重在 7-9 kg 范围)6 只，随机分为 3 组，分别为：BAY1213790 静脉给药 1 毫克/千克体重(mg/kg)组; 3882 静脉给药 1 毫克/千克体重(mg/kg)组; 3882 皮下给药 1 毫克/千克体重(mg/kg)组。静脉给药组动物在给药前及给药后 5 min, 1 h、1 d、2 d、3 d、5 d、1 w、2 w、3 w、4 w，皮下给药组在给药前及给药后 1 h、1 d、2 d、3 d、5 d、1 w、2 w、3 w、4 w，以枸橼酸钠采血管采集血样，以凝血仪和相应试剂盒测定 aPTT 和血浆 FXI:C%。

测试结果参见图 5A，5B。结果显示，3882 皮下给药和静脉给药均能显著延长内源性凝血时间，抑制 FXI 的活性。在等剂量给药条件下，3882 和 BAY1213790 相比，3882 对内源性凝血时间的延长维持时间更长，对 FXI 的抑制作用更强。

>BAY1213790 的重链：

EVQLLES GGGVLPQGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWVRQAPGKGLEWVSGIGPSGG
STVYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYGMDVWGQGT
TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO: 23)

>BAY1213790 的轻链：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADSFVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 24)

实施例4至实施例9中的抗FXI/FXIa抗体均为重链序列如SEQ ID NO: 21所示，轻链序列如SEQ ID NO: 22所示的3882。

实施例 4. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂缓冲体系 pH 值的筛选

配制表 5 中缓冲剂，制备抗 FXI/FXIa 抗体浓度为 120mg/mL 的抗体制剂，取样品进行高温 40℃、振摇和冻融稳定性研究。

表 5. 抗 FXI/FXIa 抗体 pH/和缓冲剂筛选结果

缓冲体系	条件	外观	SEC %	NRCE %	iCIEF %		
			主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
10mM 醋酸-醋酸	T0	C, CL, 无颗粒	97.6	97.8	18.4	68.6	13.0

钠, pH4.5 (编号: F1-4.5)	振摇 5D	C, WO, 无颗粒	96.7	97.5	19.0	68.5	12.5
	冻融 5cycle	C, CL, P+	96.3	97.8	18.3	67.4	14.4
	40°C-15D	C, WO, P++	91.5	96.9	19.1	63.2	17.7
10mM 醋酸-醋酸钠, pH5.0 (编号: F2-5.0)	T0	C, SO, 无颗粒	97.1	97.8	19.3	67.1	13.6
	振摇 5D	C, SO, 无颗粒	96.9	97.8	19.0	68.2	12.8
	冻融 5cycle	C, SO, P+	96.6	97.9	20.0	66.4	13.7
	40°C-15D	C, SO, P+++	93.9	97.9	21.9	62.9	15.3
10mM 组氨酸-盐酸组氨酸, pH6.0 (编号: F3-6.0)	T0	C, SO, 无颗粒	98.4	97.8	19.0	67.9	13.1
	振摇 5D	C, SO, 无颗粒	97.5	97.8	18.7	68.5	12.9
	冻融 5cycle	C, SO, P+++	97.2	97.7	19.1	67.9	13.0
	40°C-15D	C, SO, P+++	96.1	97.3	25.5	63.2	11.3
10mM 组氨酸-盐酸组氨酸, pH6.5 (编号: F4-6.5)	T0	C, CL, 无颗粒	97.7	97.7	18.6	68.3	13.2
	振摇 5D	C, WO, 无颗粒	97.0	97.9	19.6	67.3	13.1
	冻融 5cycle	C, CL, P+	96.7	97.8	19.6	66.9	13.5
	40°C-15D	C, WO, P++	96.1	97.4	26.0	63.0	11.0
10mM 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠, pH7.0 (编号: F5-7.0)	T0	C, CL, 无颗粒	97.5	97.6	19.0	67.9	13.1
	振摇 5D	C, WO, 无颗粒	96.5	97.8	19.5	67.7	12.8
	冻融 5cycle	C, CL, P+	96.0	97.7	19.4	67.8	12.8
	40°C-15D	C, WO, P++	95.5	97.0	33.9	55.9	10.2
10mM Tris-盐酸, pH7.5 (编号: F6-7.5)	T0	C, SO, 无颗粒	97.7	97.5	19.3	67.6	13.1
	振摇 5D	C, SO, 无颗粒	96.8	97.7	18.7	69.1	12.2
	冻融 5cycle	C, SO, P++	96.3	97.7	19.6	67.1	13.3
	40°C-15D	C, SO, P+++	95.4	97.7	25.6	62.9	11.5
10mM Tris-盐酸, pH8.0 (编号: F7-8.0)	T0	C, CL, 无颗粒	97.3	97.8	19.2	67.8	13.0
	振摇 5D	C, CL, 无颗粒	96.5	97.9	20.9	65.6	13.5
	冻融 5cycle	C, CL, P+++	96.1	97.7	20.4	66.4	13.3
	40°C-15D	C, CL, P+++	95.8	95.7	43.4	46.6	10.0
10mM Tris-盐酸, pH8.5 (编号: F8-8.5)	T0	C, CL, 无颗粒	97.4	97.7	19.7	66.7	13.7
	振摇 5D	C, CL, 无颗粒	96.5	97.5	22.5	65.5	12.0
	冻融 5cycle	C, CL, P++	96.0	97.5	20.4	66.7	12.9
	40°C-15D	C, CL, P+++	94.6	94.8	53.8	37.6	8.6

注: C=无色; CL=澄清; WO=微乳光; SO=强乳光; P+ (少量颗粒); P++(很多颗粒); P+++ (大量颗粒)

外观结果显示: 振摇5D所有处方均无颗粒产生; 冻融5cycle 所有处方均有颗粒产生, 其中10mM 醋酸-醋酸钠 pH4.5和pH5.0体系、10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.5体系及10mM 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠 pH 7.0体系产生颗粒较少; 40°C 15D 所有处方的外观均产生颗粒, 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.5和10mM 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠 pH 7.0体系产生的颗粒数少于其余两种体系。

SEC (图6A) 结果显示: 40°C-15D 所有处方的聚集体均有所增加; 40°C-15D在pH 4.5-6.5范围内, 随着pH的升高, SEC聚集体明显降低; 40°C-15D当pH从8.0增加至8.5, SEC聚集体明显增加; 当pH在6.0-8.0之间时, 40°C-15D SEC和T0相比, 聚集体增加<2.5%, 在可接受范围内。

NRCE (图6B) 结果显示: 40°C-15D NRCE纯度下降; 在10mM Tris-盐酸体系内, 随着pH

的升高 (pH 7.5-8.5), NRCE纯度明显下降, 在pH4.5-7.5范围的其他buffer体系中, NRCE纯度无明显差异。

iCIEF (图6C) 结果显示: 在同一buffer体系内, 随着pH升高, 酸性峰明显增加。

综合外观、SEC、NRCE和iCIEF结果, pH 6.5-7.5的缓冲体系 (组氨酸-盐酸组氨酸、磷酸二氢钠-磷酸氢二钠和Tris-盐酸体系) 较为适合。

实施例 5. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂中 pH、辅料和表面活性剂浓度的筛选

在 pH 6.5-7.5 范围内, 选择 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸、10mM 磷酸二氢钠-磷酸氢二钠、10mM Tris-柠檬酸和 10mM Tris-盐酸缓冲体系, 制备含 120mg/mL 抗 FXI/FXIa 抗体, 不同种类辅料和不同种类表面活性剂的制剂。将样品放置于 40±2℃、75±5%RH 培养箱中, 考察稳定性。结果显示, 3882 抗体对离子强度较敏感, 高离子强度下抗体稳定性偏低, 且容易出现颗粒。

选择 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5、7.0 和 10mM Tris-盐酸 pH7.0、7.5 的缓冲体系, 制备含 60mg/mL 抗 FXI/FXIa 抗体, 0.4-0.8mg/mL 聚山梨酯 80, 辅料为 80mg/mL 蔗糖或者 100mM 甘氨酸+40mg/mL 蔗糖或者 100mM 脯氨酸+40mg/mL 蔗糖的制剂, 进行高温 40℃、振摇和冻融稳定性研究:

F2) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F3) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5, 0.6mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F4) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5, 0.8mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F5) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 100mM 甘氨酸+40mg/mL 蔗糖;

F6) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH6.5, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 100mM 脯氨酸+40mg/mL 蔗糖;

F7) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH7.0, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F8) 10mM 组氨酸-盐酸组氨酸 pH7.0, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 100mM 脯氨酸+40mg/mL 蔗糖;

F10) 10mM Tris-盐酸 pH7.0, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F11) 10mM Tris-盐酸 pH7.5, 0.4mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

表 7. 抗 FXI/FXIa 抗体中 pH、辅料和表面活性剂浓度细筛结果

编号	条件	实际 pH	外观	SEC %	NRCE %	CEX %		
				主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F2	T0	6.50	C, CL, 无颗粒	99.2	96.8	7.6	51.4	41.0
	振摇 3D		C, CL, 无颗粒	99.2	96.5	7.8	51.5	40.7
	冻融 5cycle		C, CL, P+++	99.2	96.6	7.4	53.0	39.5
	40℃-2W		C, WO, P+	98.8	96.4	11.9	51.4	36.7
	40℃-1M		C, WO, P+++	97.1	95.1	19.8	49.6	30.5
F3	T0	6.51	C, CL, 无颗粒	99.3	96.6	7.6	51.5	40.9
	振摇 3D		C, CL, 无颗粒	99.2	96.1	7.8	51.6	40.6

	冻融 5cycle		C, CL, P+++	99.2	96.2	7.5	53.0	39.6
	40℃-2W		C, WO, P+++	98.8	96.4	11.7	51.6	36.7
	40℃-1M		C, WO, P+++	97.3	94.9	19.3	49.8	31.0
F4	T0	6.50	C, CL, 无颗粒	99.2	96.7	7.7	51.4	40.9
	振摇 3D		C, CL, P+++	99.2	96.7	7.8	51.7	40.5
	冻融 5cycle		C, CL, P+++	99.2	96.3	7.8	51.4	40.8
	40℃-2W		C, WO, P+++	98.8	96.5	11.8	51.9	36.3
	40℃-1M		C, WO, P+++	97.3	94.2	19.0	50.2	30.8
F5	T0	6.49	C, CL, 无颗粒	99.2	96.1	7.8	51.5	40.8
	振摇 3D		C, CL, 无颗粒	99.2	96.8	7.8	51.5	40.7
	冻融 5cycle		C, CL, P+++	99.2	96.6	7.3	53.3	39.4
	40℃-2W		C, WO, P+++	98.9	96.1	12.2	51.6	36.2
	40℃-1M		C, WO, P+++	97.0	94.6	20.6	49.7	29.7
F6	T0	6.54	C, CL, 无颗粒	99.2	96.8	7.1	53.3	39.6
	振摇 3D		C, CL, P+++	99.2	96.9	7.7	51.6	40.7
	冻融 5cycle		C, CL, P+++	99.2	96.6	7.9	51.3	40.8
	40℃-2W		C, WO, P+++	99.0	96.0	11.7	52.0	36.3
	40℃-1M		C, WO, P+++	97.7	95.6	18.5	50.7	30.8
F7	T0	6.81	C, CL, 无颗粒	99.2	96.8	7.9	51.3	40.9
	振摇 3D		C, CL, 无颗粒	99.3	96.9	7.9	51.8	40.4
	冻融 5cycle		C, CL, P+	99.2	96.8	7.9	51.6	40.5
	40℃-2W		C, CL, 无颗粒	98.9	96.4	13.4	51.4	35.3
	40℃-1M		C, CL, P+	97.4	94.7	22.6	48.9	28.5
F8	T0	6.80	C, CL, 无颗粒	99.2	96.6	7.9	51.6	40.5
	振摇 3D		C, CL, 无颗粒	99.2	97.0	8.0	51.6	40.5
	冻融 5cycle		C, CL, 无颗粒	99.2	96.1	7.9	51.6	40.5
	40℃-2W		C, CL, 无颗粒	99.0	95.7	13.4	51.7	34.9
	40℃-1M		C, CL, P	97.6	94.8	22.8	49.2	28.1
F10	T0	6.98	C, CL, 无颗粒	99.2	96.4	7.4	53.2	39.5
	振摇 3D		C, CL, P+	99.2	96.8	8.1	51.4	40.5
	冻融 5cycle		C, CL, P+	99.2	95.6	7.4	53.3	39.4
	40℃-2W		C, CL, P	98.9	95.1	13.5	51.5	35.0
	40℃-1M		C, CL, P+	98.5	94.6	21.7	49.4	29.0
F11	T0	7.37	C, CL, 无颗粒	99.3	95.7	7.9	51.5	40.6
	振摇 3D		C, SO, P+	99.2	96.9	8.1	51.5	40.3
	冻融 5cycle		C, WO, P+	99.2	96.5	7.5	53.3	39.2
	40℃-2W		C, SO, P+++	98.9	95.7	15.4	51.1	33.5
	40℃-1M		C, SO, P+++	98.6	94.9	25.3	48.5	26.2

注：C=无色；CL=澄明；WO=微乳光；SO=强乳光；P（几个颗粒）；P+（少量颗粒）；P++（很多颗粒）；P+++（大量颗粒）；

外观结果显示：冻融5cycle，10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.5体系均产生大量颗粒；其中F4、F6处方在振摇3D后也出现大量颗粒，F2、F3和F5振摇后无颗粒产生；10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 7.0体系（F7、F8）在振摇3D均无颗粒产生，冻融5cycle后，仅F7产生少量颗粒；40℃ 2W 仅F7和F8无颗粒产生，其余处方均产生颗粒，其中，F3（8%蔗糖+0.06%聚山

梨酯80)、F4 (8%蔗糖+0.08%聚山梨酯80)、F5 (100mM Gly+4%蔗糖+0.04%聚山梨酯80)、F6 (100mM Pro+4%蔗糖+0.04%聚山梨酯80) 均产生大量颗粒, F2 (8%蔗糖+0.04% 聚山梨酯80) 仅少量颗粒; 40℃ 1M, 所有处方均产生颗粒, F7和F8处方仍然表现较好, F7处方少量颗粒, F8几个颗粒, 10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 7.0体系明显优于10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.5和10mM Tris-盐酸体系; 40℃ 1M, F2-F6均产生大量颗粒, 表明加入甘氨酸、脯氨酸以及增加聚山梨酯80浓度对外观无明显改善。

SEC (图7A) 结果显示: 冻融、振摇条件下, SEC与T0相比无明显差异; 高温后不同处方SEC与T0相比均有所下降; F2-F8 (10mM 组氨酸-盐酸组氨酸体系) 处方间没有明显差异; F10、F11 (10mM Tris-盐酸体系) 处方SEC纯度略高于10mM组氨酸-盐酸组氨酸体系。

NRCE (图7B) 结果显示: 冻融、振摇条件下, NRCE与T0相比无明显差异; 高温后不同处方NRCE与T0相比均有所下降, 处方间无明显差异。

CEX (图7C) 结果显示: 冻融、振摇条件下, 酸性峰与T0相比无明显差异; 高温后不同处方酸性峰与T0相比均有所增加, 在同一buffer体系内, 随着pH升高, 酸性峰明显增加。

综合外观、SEC、NRCE和CEX结果, 纯度检项略有变化, 均在可接受范围内。就外观而言, 10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 7.0体系优于10mM组氨酸-盐酸组氨酸 pH 6.5和10mM Tris-盐酸体系。根据pH/Buffer筛选和辅料、表面活性剂筛选的结果, 抗体在pH 6.5-7.5范围稳定性较好, 组氨酸-盐酸组氨酸体系优于磷酸二氢钠-磷酸氢二钠、Tris-盐酸、醋酸-醋酸钠和Tris-柠檬酸等体系, 且3882抗体对离子强度较为敏感。我们采用组氨酸-抗体自缓冲体系进一步优化制剂。

实施例 6. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂缓冲体系和表面活性剂种类筛选

选择组氨酸-抗体自缓冲体系 pH7.0, 制备含 60mg/mL 蛋白, 辅料为 80mg/mL 蔗糖, 表面活性剂为泊洛沙姆 188 或聚山梨酯 80 的抗 FXI/FXIa 抗体制剂。样品放置 40±2℃、75±5%RH 培养箱中, 考察稳定性:

F1) 35mM 组氨酸 pH7.0, 1mg/mL 聚山梨酯 80, 80mg/mL 蔗糖;

F2) 35mM 组氨酸 pH7.0, 1mg/mL 泊洛沙姆 188, 80mg/mL 蔗糖;

F3) 35mM 组氨酸 pH7.0, 2mg/mL 泊洛沙姆 188, 80mg/mL 蔗糖;

表 8. 缓冲体系确认和表面活性剂种类筛选

编号	条件	实际 pH	外观	SEC %	NRCE %	CEX %		
				主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F1	T0	7.02	C, CL, 无颗粒	98.7	97.3	7.4	55.7	36.9
	40℃-2W	N/A	C, CL, 无颗粒	96.9	94.9	20.0	50.1	29.9
	40℃-4W	N/A	Y+, CL, 无颗粒	94.7	94.2	31.1	68.87 无法分离)	
F2	T0	7.01	C, CL, 无颗粒	98.7	97.3	8.0	54.0	38.0
	40℃-2W	N/A	C, CL, 无颗粒	98.1	96.7	16.7	52.8	30.6
	40℃-4W	N/A	Y, CL, 无颗粒	97.4	93.3	26.1	49.8	24.2
F3	T0	7.00	C, CL, 无颗粒	98.7	97.2	7.9	53.9	38.2
	40℃-2W	N/A	C, CL, 无颗粒	98.1	96.8	16.5	52.9	30.6

	40℃-4W	N/A	Y, CL, 无颗粒	97.3	93.6	26.2	49.4	24.5
--	--------	-----	------------	------	------	------	------	------

注：C=无色； Y=微黄色； Y+=黄色； CL=澄明

外观结果显示： 40℃ 2W 和 40℃ 4W 所有处方均无颗粒产生。

SEC(图 8A)结果显示：高温后不同处方 SEC 与 T0 相比均有所下降，其中 F1 处方(35mM His+8%蔗糖+0.1%聚山梨酯 80) 下降最多，明显低于 F2 (35mM His+8%蔗糖+0.1%泊洛沙姆 188) 和 F3 (35mM His+8%蔗糖+0.2%泊洛沙姆 188)。

NRCE 结果显示：高温后不同处方 NRCE 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

CEX (图 8B) 结果显示：高温后不同处方酸性峰与 T0 相比均有所增加，其中 F1 处方增加最多，明显高于 F2 和 F3。

综合外观、SEC、NRCE 和 CEX 结果，当使用组氨酸-抗体自缓冲体系时，pH 能维持在 7.0 左右，所有处方 40℃均无颗粒产生，使用表面活性剂聚山梨酯 80 的处方纯度检项与 T0 差异显著。因此，确定 pH/buffer 为组氨酸-抗体自缓冲体系 pH7.0，表面活性剂优选为泊洛沙姆 188。

实施例 7. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂缓冲体系确认和表面活性剂浓度筛选

考虑到药物的最终剂量，将抗 FXI/FXIa 抗体浓度提高，选择组氨酸-抗体自缓冲体系 pH7.0，制备含 80mg/mL 蛋白，辅料为 80mg/mL 蔗糖，表面活性剂为 1-2mg/mL 泊洛沙姆 188 的制剂。样品放置-35℃/室温冻融 5 轮、40℃-2W、40℃-4W、振摇 3 天(25℃，300rpm)，考察稳定性：

F1) 35mM 组氨酸 pH7.0，1mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖；

F2) 35mM 组氨酸 pH7.0，1.5mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖；

F3) 35mM 组氨酸 pH7.0，2mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖；

表 9. 抗 FXI/FXIa 抗体缓冲体系确认和表面活性剂浓度筛选结果

编号	条件	实际 pH	外观	SEC %	NRCE %	CEX %		
				主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F1	T0	7.00	Y, WO, 无颗粒	99.4	96.0	7.4	63.0	29.6
	振摇 3D	N/A	Y, WO, 无颗粒	99.6	96.1	7.8	63.7	28.5
	冻融 5cycle	N/A	Y, WO, P+	99.6	96.3	7.6	63.4	29.1
	40℃-2W	6.91	Y, WO, 无颗粒	98.7	95.5	17.4	60.6	22.1
	40℃-4W	6.90	Y, WO, P+	98.0	91.2	26.8	53.0	20.1
F2	T0	7.00	Y, WO, 无颗粒	99.4	96.1	7.5	62.6	29.9
	振摇 3D	N/A	Y, WO, 无颗粒	99.6	96.2	7.8	63.5	28.7
	冻融 5cycle	N/A	Y, WO, P+	99.7	96.2	7.6	63.2	29.1
	40℃-2W	6.93	Y, WO, 无颗粒	98.7	95.5	17.3	60.4	22.2
	40℃-4W	6.90	Y, WO, P+	97.9	90.6	27.0	52.9	20.1
F3	T0	7.00	Y, WO, 无颗粒	99.4	95.9	7.5	62.8	29.7
	振摇 3D	N/A	Y, WO, 无颗粒	99.6	96.2	7.7	63.9	28.4
	冻融 5cycle	N/A	Y, WO, 无颗粒	99.6	96.2	7.6	63.2	29.2
	40℃-2W	6.93	Y, WO, 无颗粒	98.7	95.6	17.6	60.2	22.2
	40℃-4W	6.88	Y, WO, 无颗粒	97.9	90.8	27.2	53.2	19.7

注：Y=微黄色； WO=微乳光； SO=强乳光； P+（少量颗粒）

外观结果显示：振摇 3D 所有处方均无颗粒产生；冻融 5cycle，F1（35mM His，0.1%泊洛沙姆 188）、F2（35mM His，0.15%泊洛沙姆 188）有少量颗粒产生； 40℃ 2W 所有处方均无颗粒产生；40℃ 4W，F1、F2 有少量颗粒产生。

SEC 结果显示：冻融、振摇条件下，SEC 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 SEC 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

NRCE 结果显示：冻融、振摇条件下，NRCE 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 NRCE 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

CEX 结果显示：冻融、振摇条件下，酸性峰与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方酸性峰与 T0 相比均有所增加，处方间无明显差异。

综合外观、SEC、NRCE 和 CEX 结果，确定 pH/buffer 为组氨酸-抗体自缓冲体系 pH7.0，表面活性剂为 0.2%泊洛沙姆 188。

实施例 8. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂中抗体浓度的筛选

选择组氨酸-抗体自缓冲体系 pH7.0，制备含 60mg/mL-100mg/mL 抗 FXI/FXIa 抗体，2mg/mL 泊洛沙姆 188，辅料为 80mg/mL 蔗糖的制剂。样品放置-35℃/室温冻融 5 轮、40℃-2W、40℃-4W、振摇 3 天（25℃，300rpm），考察稳定性：：

- F1) 35mM 组氨酸 pH7.0，2mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，60mg/mL 蛋白；
- F2) 35mM 组氨酸 pH7.0，2mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，80mg/mL 蛋白；
- F3) 35mM 组氨酸 pH7.0，2mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，100mg/mL 蛋白；

表 10. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂蛋白浓度筛选结果

编号	条件	实际 pH	外观	SEC %	NRCE %	CEX %		
				主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F1	T0	7.17	Y，WO，无颗粒	99.7	96.3	7.9	62.9	29.2
	振摇 3D	N/A	Y，WO，无颗粒	99.8	96.5	7.9	61.6	30.4
	冻融 5cycle	N/A	Y，WO，无颗粒	99.8	96.5	7.4	61.5	31.0
	40℃-2W	7.06	Y，WO，无颗粒	99.2	94.6	16.8	57.9	25.3
	40℃-4W	7.11	Y，WO，无颗粒	99.0	92.7	26.1	52.9	21.0
F2	T0	7.10	Y，WO，无颗粒	99.7	96.2	8.0	62.7	29.4
	振摇 3D	N/A	Y，WO，无颗粒	99.7	96.4	8.0	61.4	30.7
	冻融 5cycle	N/A	Y，WO，无颗粒	99.8	96.5	7.8	61.3	30.9
	40℃-2W	7.06	Y，WO，无颗粒	99.0	94.8	16.8	58.0	25.2
	40℃-4W	7.05	Y，WO，无颗粒	98.3	93.4	25.5	53.2	21.3
F3	T0	7.00	Y，WO，无颗粒	99.7	96.3	8.0	62.5	29.5
	振摇 3D	N/A	Y，WO，无颗粒	99.7	96.5	7.9	61.5	30.6
	冻融 5cycle	N/A	Y，WO，无颗粒	99.8	96.5	7.7	61.3	31.0
	40℃-2W	7.00	Y，WO，无颗粒	98.9	94.9	16.6	57.5	26.0
	40℃-4W	6.98	Y，WO，无颗粒	98.6	93.1	25.1	53.1	21.8

注：Y=微黄色； WO=微乳光

外观结果显示：振摇 3D，冻融 5cycle， 40℃ 2W 及 40℃ 4W 所有处方均无颗粒产生；

SEC 结果显示：冻融、振摇条件下，SEC 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 SEC 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

NRCE 结果显示：冻融、振摇条件下，NRCE 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 NRCE 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

CEX 结果显示：冻融、振摇条件下，酸性峰与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方酸性峰与 T0 相比均有所增加，处方间无明显差异。

综合外观、SEC、NRCE 和 CEX 结果，处方初步确定为 35mM 组氨酸，80mg/mL 蔗糖，2mg/mL 泊洛沙姆 188，pH 7.0，抗 FXI/FXIa 抗体浓度 80mg/mL。

实施例 9. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂处方稳健性考察

考虑到生产的可操作性，使用组氨酸-蛋白自缓冲体系，组氨酸浓度、蛋白浓度和泊洛沙姆 188 浓度为变量进行 DoE 设计，因子水平为组氨酸浓度 30-40mM、蛋白浓度 70-130mg/mL、泊洛沙姆 188 浓度 1.8-2.8g/L，应用 Minitab 软件进行 DoE 实验，得到一系列处方，样品放置-35℃/室温冻融 5 轮、40℃-2W、40℃-26D、振摇 3 天（25℃，300rpm），考察稳定性：

- F1) 30mM 组氨酸 pH7.0，1.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，70mg/mL 蛋白；
- F2) 30mM 组氨酸 pH7.0，1.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，130mg/mL 蛋白；
- F3) 30mM 组氨酸 pH7.0，2.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，70mg/mL 蛋白；
- F4) 30mM 组氨酸 pH7.0，2.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，130mg/mL 蛋白；
- F5) 40mM 组氨酸 pH7.0，1.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，70mg/mL 蛋白；
- F6) 40mM 组氨酸 pH7.0，1.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，130mg/mL 蛋白；
- F7) 40mM 组氨酸 pH7.0，2.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，70mg/mL 蛋白；
- F8) 40mM 组氨酸 pH7.0，2.8mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，130mg/mL 蛋白；
- F9) 35mM 组氨酸 pH7.0，2.3mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，100mg/mL 蛋白；
- F10) 35mM 组氨酸 pH7.0，2.3mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，100mg/mL 蛋白；
- F11) 35mM 组氨酸 pH7.0，2.3mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，100mg/mL 蛋白；
- F12) 35mM 组氨酸 pH7.0，2mg/mL 泊洛沙姆 188，80mg/mL 蔗糖，120mg/mL 蛋白；

表 11. 抗 FXI/FXIa 抗体制剂处方稳健性结果

编号	条件	实际 pH	外观	SEC %	NRCE %	CEX %		
				主峰	主峰	酸性峰	主峰	碱性峰
F1	T0	6.99	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.1	8.0	60.7	31.2
	振摇 3D	7.00	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.2	60.6	31.2
	冻融 5cycle	7.02	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.5	7.8	61.8	30.4
	40℃-2W	7.07	C-Y,CL,无颗粒	99.3	95.8	16.6	58.0	25.4
	40℃-26D	7.10	C-Y,CL,无颗粒	99.0	93.1	24.5	53.6	22.0
F2	T0	6.85	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.1	60.8	31.1
	振摇 3D	6.87	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.0	8.2	60.8	31.0

	冻融 5cycle	6.89	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.5	7.9	61.7	30.4
	40℃-2W	6.94	C-Y,CL,无颗粒	99.0	95.9	15.9	57.9	26.2
	40℃-26D	6.94	C-Y,CL,无颗粒	98.5	93.0	23.0	53.9	23.0
F3	T0	7.01	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.1	60.8	31.1
	振摇 3D	7.01	C-Y,CL,无颗粒	99.1	97.1	8.3	60.7	31.0
	冻融 5cycle	7.02	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.5	7.9	61.3	30.8
	40℃-2W	7.09	C-Y,CL,无颗粒	99.3	96.3	16.8	57.9	25.2
	40℃-26D	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.0	93.2	24.5	53.6	21.9
F4	T0	6.86	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.1	8.0	60.5	31.5
	振摇 3D	6.85	C-Y,CL,无颗粒	99.0	97.1	8.3	60.8	31.0
	冻融 5cycle	6.85	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.4	8.0	61.8	30.3
	40℃-2W	6.94	C-Y,CL,无颗粒	99.0	96.0	16.0	57.9	26.1
	40℃-26D	6.94	C-Y,CL,无颗粒	98.5	92.9	23.2	53.9	22.9
F5	T0	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.1	8.1	60.6	31.2
	振摇 3D	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.4	60.7	30.9
	冻融 5cycle	7.07	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.3	7.7	61.6	30.7
	40℃-2W	7.17	C-Y,CL,无颗粒	99.4	96.1	17.7	57.5	24.8
	40℃-26D	7.12	C-Y,CL,无颗粒	99.0	92.9	25.9	53.0	21.1
F6	T0	6.93	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.3	8.1	60.6	31.3
	振摇 3D	6.92	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.0	8.3	60.8	31.0
	冻融 5cycle	6.94	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.0	8.0	61.3	30.6
	40℃-2W	7.01	C-Y,CL,无颗粒	99.0	95.4	16.9	57.5	25.6
	40℃-26D	6.96	C-Y,CL,无颗粒	98.6	92.7	24.7	53.3	22.0
F7	T0	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.1	60.7	31.2
	振摇 3D	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.0	8.4	60.3	31.4
	冻融 5cycle	7.08	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	7.8	61.5	30.7
	40℃-2W	7.15	C-Y,CL,无颗粒	99.4	95.9	17.7	57.7	24.6
	40℃-26D	7.11	C-Y,CL,无颗粒	99.0	92.8	26.1	52.9	21.0
F8	T0	6.91	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.2	8.1	60.8	31.1
	振摇 3D	6.94	C-Y,CL,无颗粒	99.0	97.0	8.3	60.8	30.9
	冻融 5cycle	6.94	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.0	8.1	61.8	30.1
	40℃-2W	7.04	C-Y,CL,无颗粒	99.1	95.7	16.8	57.7	25.5
	40℃-26D	7.00	C-Y,CL,无颗粒	98.6	92.8	24.5	53.4	22.1
F9	T0	6.95	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.1	8.1	60.4	31.5
	振摇 3D	6.96	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.3	60.9	30.8
	冻融 5cycle	6.97	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.1	61.7	30.3
	40℃-2W	7.04	C-Y,CL,无颗粒	99.1	95.9	17.1	57.9	25.1
	40℃-26D	7.02	C-Y,CL,无颗粒	98.7	92.6	24.9	53.2	21.8
F10	T0	6.99	C-Y,CL,无颗粒	99.3	97.1	8.2	60.7	31.2

	振摇 3D	6.95	C-Y,CL,无颗粒	99.0	97.0	8.3	60.8	30.9
	冻融 5cycle	6.97	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.0	61.6	30.4
	40℃-2W	7.09	C-Y,CL,无颗粒	99.1	95.8	17.0	57.6	25.4
	40℃-26D	7.02	C-Y,CL,无颗粒	98.7	92.6	24.7	53.4	21.9
F11	T0	6.99	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.1	8.1	60.7	31.2
	振摇 3D	6.97	C-Y,CL,无颗粒	99.2	97.0	8.2	60.8	31.0
	冻融 5cycle	6.97	C-Y,CL,无颗粒	99.2	96.9	8.1	61.5	30.4
	40℃-2W	7.04	C-Y,CL,无颗粒	99.1	95.9	16.8	57.9	25.3
	40℃-26D	7.03	C-Y,CL,无颗粒	98.7	92.7	24.6	53.5	21.9
F12	T0	6.89	C-Y,CL,无颗粒	99.8	97.2	7.6	61.1	31.4
	振摇 3D	6.99	C-Y,CL,无颗粒	99.0	97.4	7.8	61.6	30.6
	冻融 5cycle	7.01	C-Y,CL,无颗粒	99.8	98.2	7.7	61.0	31.4
	40℃-2W	6.97	C-Y,CL,无颗粒	99.4	96.8	16.1	58.8	25.2
	40℃-4W	6.94	C-Y,CL,无颗粒	98.2	95.9	23.7	54.4	21.9

注：C=无色；Y=微黄色；CL=澄明

外观结果显示：振摇 3D，冻融 5cycle，40℃ 2W 及 40℃ 26D 所有处方均无颗粒产生；

SEC 结果显示：冻融、振摇条件下，SEC 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 SEC 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

NRCE 结果显示：冻融、振摇条件下，NRCE 与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方 NRCE 与 T0 相比均有所下降，处方间无明显差异。

CEX 结果显示：冻融、振摇条件下，酸性峰与 T0 相比无明显差异；高温后不同处方酸性峰与 T0 相比均有所增加，处方间无明显差异。

综合外观、SEC、NRCE 和 CEX 结果，即抗 FXI/FXIa 抗体在 70~130mg/mL、组氨酸浓度 30-40mM、泊洛沙姆 188 浓度为 1.8-2.8g/L 范围之内纯度项差异不显著，制剂稳定性均较好。

实施例 10. 抗 FXI 抗体制剂使用中稳定性

取抗 FXI 抗体制剂成品，分别使用 0.9%生理盐水注射液（输液袋材质：聚丙烯）和 5%葡萄糖注射液（输液袋材质：聚丙烯）在输液袋中分别稀释至 0.20mg/mL、13.30mg/mL，同时考察稀释后药液在一次性输液管路（管路材质：聚丙烯，滤膜材质：聚醚砜）中 2~8℃ C 24 h+室温光照 6 h 的稳定性。实验结果见表 12。

抗 FXI 抗体制剂使用 5%葡萄糖和 0.9%生理盐水稀释后（0.20~13.30mg/mL）在 2~8℃ 24h+室温光照 6 h，所考察检项均在可接受标准范围内。因此，稀释后药液与输液系统相容性良好，可以在输液系统中稀释后于 2~8℃ 24h+室温 6 h 内使用。

表 12. 抗 FXI 抗体制剂使用中稳定性结果

稀释 介质	浓度	条件	外观	蛋白含量 (mg/mL)	不溶性微粒		SEC (%)	NRCE (%)	CEX (%)		结合活性 (%)	细菌内毒素 (EU/mg)
					≥ 10 μm	≥ 25 μm			主峰			
0.9% 生理 盐水	接受标准		C-Y, CL, 无颗粒	目标含量± 10%	≥10μm: ≤6000/瓶	≥25μm: ≤600/瓶	≥95%	≥90%	≥50%	对假品活 性±30%	<0.25EU/mg	
					0h	C-Y, CL, 无颗粒	0.21	100	100	99.8	96.8	62.5
	13.30 mg/mL	24h+6h	C-Y, CL, 无颗粒	0.22	100	100	99.7	96.6	62.4	103%	符合标准	
		0h	C-Y, CL, 无颗粒	13.94	200	100	99.8	97.0	62.5	86%	N/A	
5%葡 萄糖	0.20 mg/mL	24h+6h	C-Y, CL, 无颗粒	13.80	200	100	99.7	97.1	62.6	85%	符合标准	
		0h	C-Y, CL, 无颗粒	0.22	100	100	99.8	97.5	61.9	83%	N/A	
	13.30 mg/mL	24h+6h	C-Y, CL, 无颗粒	0.22	200	100	99.8	97.1	62.0	95%	符合标准	
		0h	C-Y, CL, 无颗粒	13.97	200	100	99.7	97.3	62.5	83%	N/A	
		24h+6h	C-Y, CL, 无颗粒	14.06	100	100	99.7	97.0	62.7	99%	符合标准	

注：C=无色，Y=微黄色，CL=澄清；

权利要求书：

1. 一种药物组合物，其包含抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，以及缓冲剂，所述缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂、Tris-盐酸盐缓冲剂、Tris-柠檬酸盐缓冲剂和磷酸盐缓冲剂中的一种或多种；

优选地，所述缓冲剂为组氨酸盐缓冲剂、Tris-盐酸盐缓冲剂或磷酸盐缓冲剂。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述缓冲剂或所述药物组合物的 pH 值为约 4.0 至约 8.5，优选为约 6.5 至约 7.5，更优选为约 7.0。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，所述缓冲剂的浓度为约 5mM 至约 100mM，优选为约 10mM 至约 30mM，更优选为约 5mM 至约 15mM。

4. 如权利要求 1 至 3 任一项所述的药物组合物，其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 1mg/mL 至约 300mg/mL，优选为约 50mg/mL 至约 150mg/mL。

5. 如权利要求 1 至 4 任一项所述的药物组合物，其中还包括表面活性剂；

优选地，所述表面活性剂为泊洛沙姆 188、聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其中所述表面活性剂的浓度为约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL，优选为约 1.5mg/mL 至约 4mg/mL，优选为约 0.4mg/mL 至约 0.8mg/mL。

7. 如权利要求 1 至 6 任一项所述的药物组合物，其中还包括渗透压调节剂；

优选地，所述渗透压调节剂选自蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、精氨酸、脯氨酸、甘氨酸和氯化钠组成的一种或更多种；

更优选地，所述渗透压调节剂选自蔗糖，脯氨酸和蔗糖，或甘氨酸和蔗糖。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物，其中所述渗透压调节剂选自：

约 10mg/mL 至约 150mg/mL 的蔗糖，

约 10mM 至 200mM 的甘氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 的蔗糖，或

约 10mM 至 200mM 的脯氨酸和约 10mg/mL 至约 100mg/mL 的蔗糖；

优选地，所述渗透压调节剂选自：

约 80mg/mL 的蔗糖，

约 100mM 的甘氨酸和约 40mg/mL 的蔗糖，或

约 100mM 的脯氨酸和约 40mg/mL 的蔗糖。

9. 一种药物组合物，其包含抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，所述药物组合物为自缓冲体系；优选地，所述药物组合物中包含碱性氨基酸；更优选地，所述碱性氨基酸为组氨

酸。

10. 如权利要求 9 所述的药物组合物，其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 1mg/mL 至约 300mg/mL，优选为约 30mg/mL 至约 200mg/mL，更优选为约 70mg/mL 至约 130mg/mL。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的药物组合物，所述碱性氨基酸的浓度为约 1mM 至约 100mM，优选 10mM 至约 60mM，更优选为约 30mM 至约 40mM，最优选为约 35mM。

12. 如权利要求 9 至 11 任一项所述的药物组合物，其 pH 值为约 4.0 至约 8.5，优选为约 6.5 至约 7.5，更优选为约 6.7 至约 7.3，最优选为约 7.0。

13. 如权利要求 9 至 12 任一项所述的药物组合物，其中还包括渗透压调节剂；
优选地，所述渗透压调节剂选自蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、精氨酸、脯氨酸、甘氨酸和氯化钠中的一种或多种；
更优选地，所述渗透压调节剂为蔗糖。

14. 如权利要求 13 所述的药物组合物，所述渗透压调节剂的浓度为约 10mg/mL 至约 400mg/mL，优选为约 50 mg/mL 至约 200mg/mL，更优选为约 80mg/mL。

15. 如权利要求 9 至 14 任一项所述的药物组合物，其中还包括表面活性剂；
优选地，所述表面活性剂为泊洛沙姆 188、聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物，其中所述表面活性剂的浓度为约 0.1mg/mL 至约 10mg/mL，优选为约 1.8mg/mL 至约 2.8mg/mL，更优选为约 2mg/mL。

17. 一种药物组合物，其包含(a)和(b)，可选地，还包含(c)和/或(d)，其中，
(a) 约 1mg/mL 至约 500mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体，
(b) 约 1mM 至约 100mM 的组氨酸，
(c) 约 10mg/mL 至约 400mg/mL 的蔗糖或海藻糖，
(d) 约 0.5mg/mL 至约 80mg/mL 的泊洛沙姆、聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，
所述药物组合物的 pH 为约 4.0 至约 8.5；
或者，
(a) 约 30mg/mL 至约 200mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体，
(b) 约 10mM 至约 60mM 的组氨酸，
(c) 约 50mg/mL 至约 200mg/mL 的蔗糖，
(d) 约 1.5mg/mL 至约 5.0mg/mL 的泊洛沙姆 188，
所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 7.5；

或者，

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体，

(b) 约 30mM 至约 40mM 的组氨酸，

(c) 约 60mg/mL 至约 150mg/mL 的蔗糖，和

5 (d) 约 1.8mg/mL 至约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 6.7 至约 7.3；

或者，

(a) 约 70mg/mL 至约 200mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体，

(b) 约 30mM 至约 100mM 的组氨酸，

10 (c) 约 60mg/mL 至约 150mg/mL 的蔗糖，和

(d) 约 1.8mg/mL 至约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 6.7 至约 7.3。

18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物包含：

15 (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

20 (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 6.7；或

25 (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.3；或

30 (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 30mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

35 (a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 30mM 的组氨酸，

(c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 40mM 的组氨酸，

5 (c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 40mM 的组氨酸，

10 (c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2.3mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 40mM 的组氨酸，

15 (c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

20 (c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 2.3mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0；或

(a) 约 70mg/mL 至约 130mg/mL 的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段，

(b) 约 35mM 的组氨酸，

25 (c) 约 80mg/mL 的蔗糖，

(d) 约 1.8mg/mL 的泊洛沙姆 188，

所述药物组合物的 pH 为约 7.0。

19. 一种药物组合物，其是权利要求 17 或 18 的药物组合物经 0.9%生理盐水或 5%葡萄糖溶液稀释获得的，或含有权利要求 16 的药物组合物经 0.9%生理盐水或 5%葡萄糖溶液稀释后的可作为静脉注射剂浓度的抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段、组氨酸、蔗糖、泊洛沙姆 188；

优选地，其中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.01mg/mL 至约 50mg/mL，

更优选地，其中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.1mg/mL 至约 30mg/mL，

35 最优选地，其中抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.20mg/mL 至约 13.30mg/mL。

20. 如权利要求 1 至 19 任一项所述的药物组合物, 其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区, 其中: 所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 7、8、9 所示的 HCDR1、HCDR2、HCDR3, 和所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 10、11、12 所示的 LCDR1、LCDR2、LCDR3。

5

21. 如权利要求 1 至 20 任一项所述的药物组合物, 其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区, 其中, 所述重链可变区和轻链可变区选自:

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 5 或与之具有至少 90% 同一性的序列, 轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 6 或与之具有至少 90% 同一性的序列;

10 重链可变区序列如 SEQ ID NO: 13 或与之具有至少 90% 同一性的序列, 轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 14 或与之具有至少 90% 同一性的序列;

重链可变区序列如 SEQ ID NO: 15 或与之具有至少 90% 同一性的序列, 轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 16 或与之具有至少 90% 同一性的序列; 或

15 重链可变区序列如 SEQ ID NO: 17 或与之具有至少 90% 同一性的序列, 轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 16 或与之具有至少 90% 同一性的序列。

22. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段还含有人 IgG1 Fc 或人 IgG4 Fc, 所述人 IgG4 Fc 优选含有 S241P 突变。

20 23. 如权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗 FXI/FXIa 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链, 其中: 所述重链序列包含 SEQ ID NO: 21 或与之具有至少 90% 同一性的序列, 和所述轻链序列包含 SEQ ID NO: 22 或与之具有至少 90% 同一性的序列。

25 24. 一种冻干制剂, 所述冻干制剂通过将权利要求 1 至 23 任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得, 或所述冻干制剂复溶后可形成权利要求 1 至 23 任一项所述的药物组合物。

25. 一种复溶溶液, 其是通过将权利要求 24 所述的冻干制剂经复溶制备获得。

30 26. 根据权利要求 1 至 23 任一项所述的药物组合物或权利要求 25 所述的复溶溶液, 其为静脉注射剂、皮下注射剂、腹腔注射剂或肌肉注射剂; 优选为静脉或皮下注射剂。

27. 一种制品, 其包括容器, 该容器中装有如权利要求 1 至 23 中任一项所述的药物组合物、权利要求 24 所述的冻干制剂或权利要求 25 所述的复溶溶液。

35

28. 一种治疗或预防疾病的方法, 包括向有需要的受试者施用治疗或预防有效量的如权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物、权利要求 23 所述的冻干制剂、权利要求 25

所述的复溶溶液或权利要求 27 所述的制品，其中：

所述疾病为血栓形成性或血栓栓塞性疾病和/或血栓形成性或血栓栓塞性并发症，或心律失常、心源性血栓栓塞、弥漫性血管内凝血；

5 优选地，所述血栓形成性或血栓栓塞性疾病或其并发症选自：心脏冠状动脉疾病，诸如急性冠状动脉综合征(ACS)、有 ST 段升高的心肌梗死(STEMI)和无 ST 段升高的心肌梗死(非 STEMI)、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、冠状动脉介入后的再闭塞和再狭窄，以及导致外周动脉闭塞性疾病、肺栓塞、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、短暂性脑缺血发作以及血栓形成性脑卒中和血栓栓塞性脑卒中的其它血管中的血栓形成性或血栓栓塞性疾病，由慢性血栓栓塞(CTEPH)引起的肺病和肺动脉高压或其组合；

10 优选地，所述施用的方式为皮下或静脉注射。

FXI/FXIa抗体的体外FXIIa介导的FXI活化酶活抑制试验

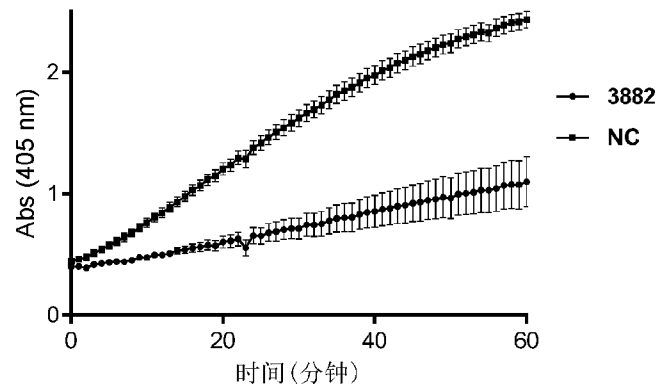


图 1

抗体在人血上的aPTT试验

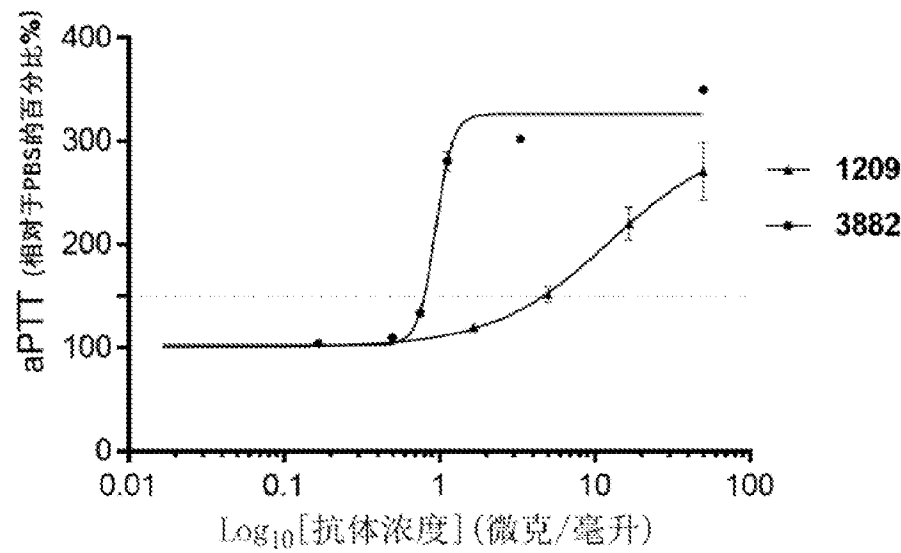


图 2A

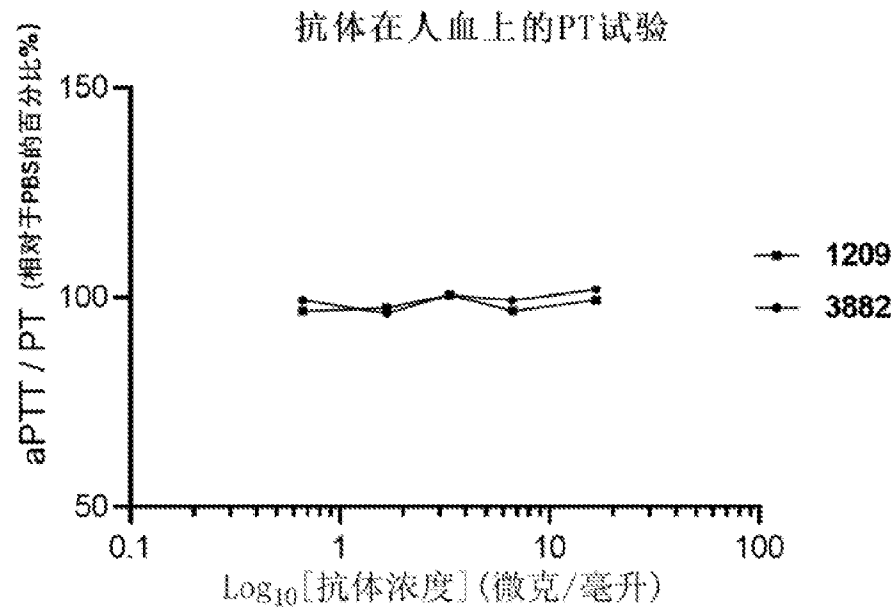


图 2B

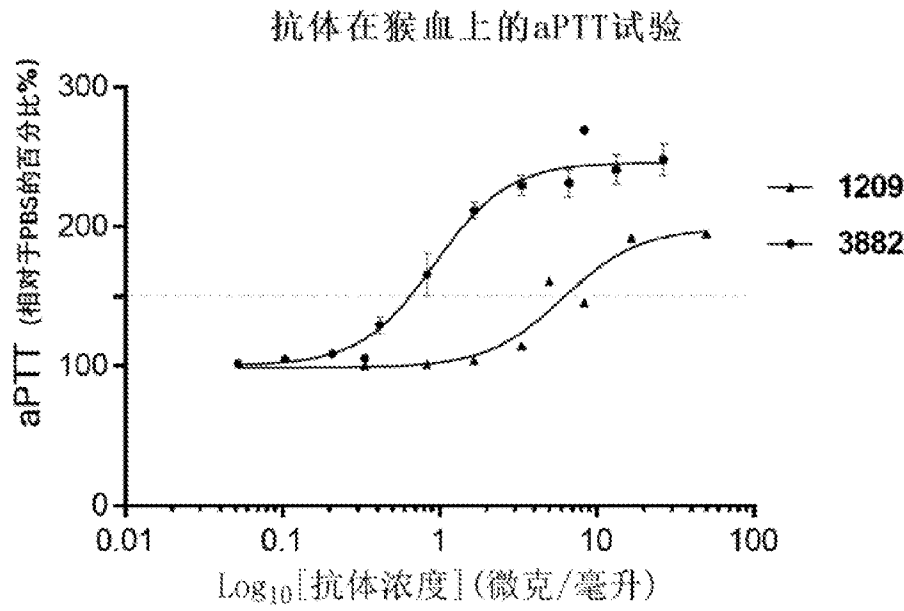


图 3A

候选抗体在猴血上的PT试验

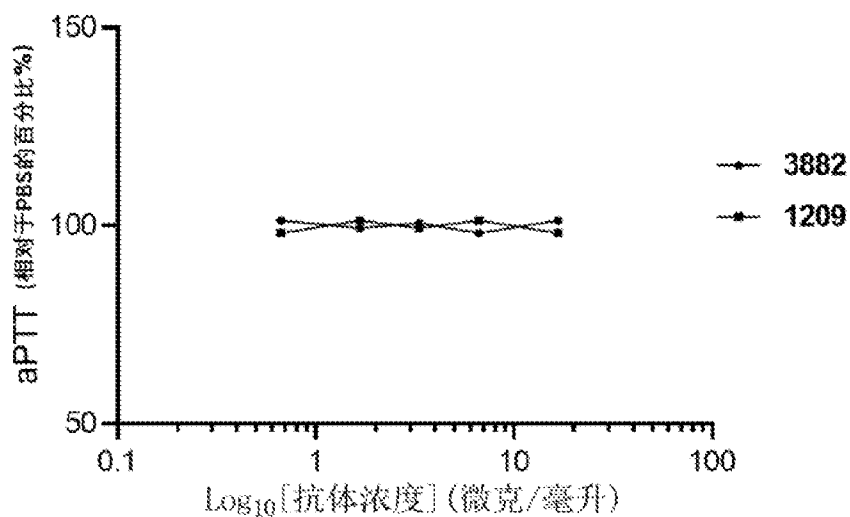


图 3B

3882 (5mpk) 在食蟹猴上的PK/PD实验

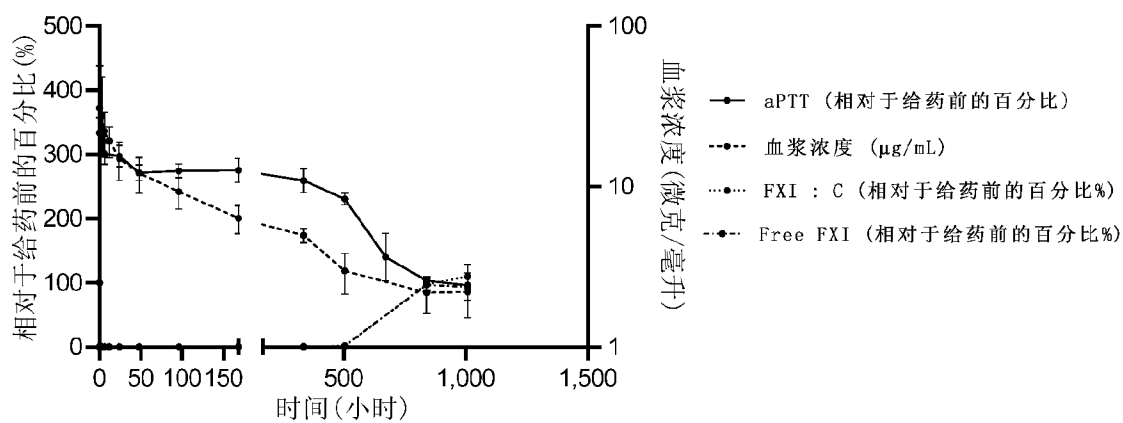


图4A

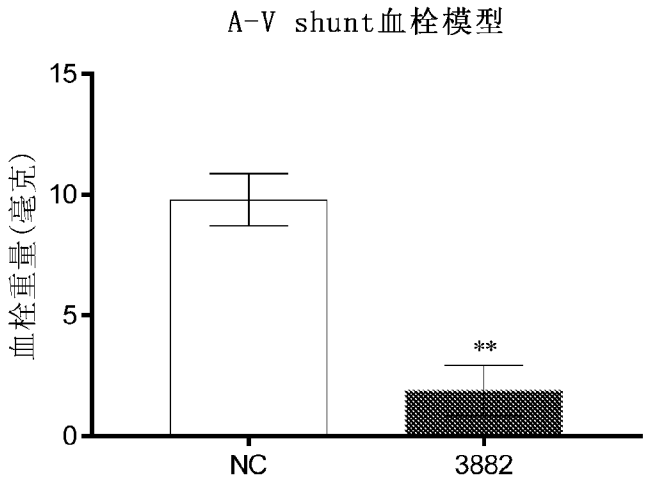


图 4B

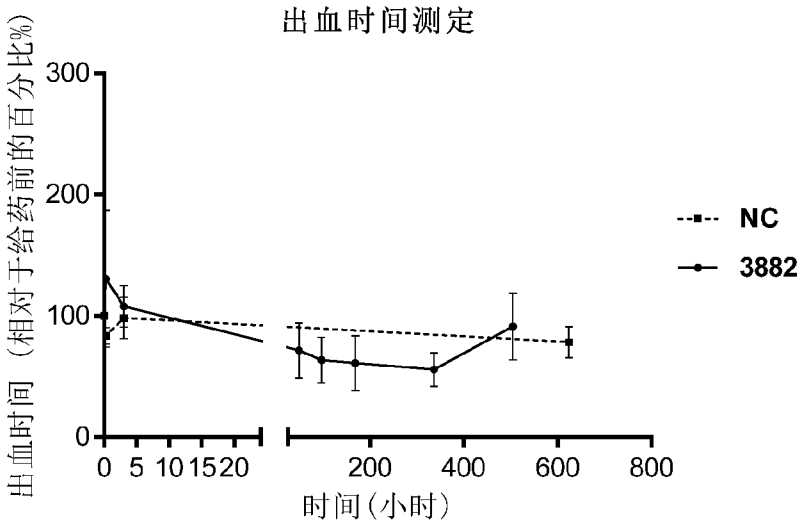


图 4C

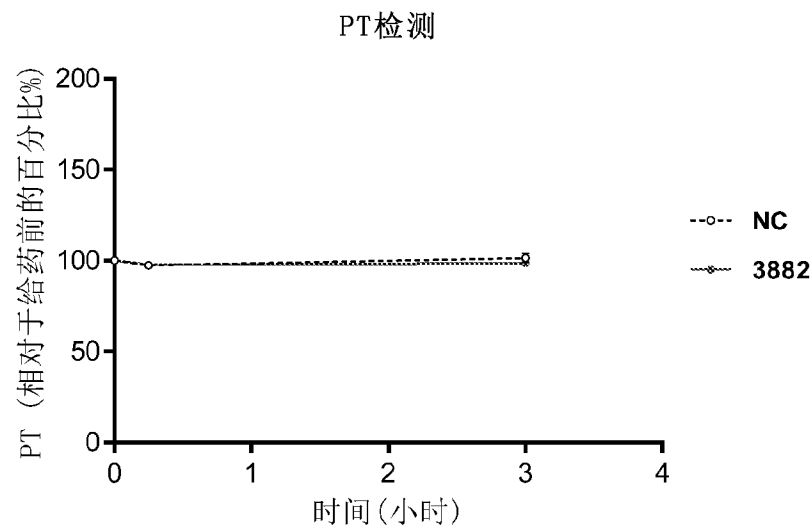


图 4D

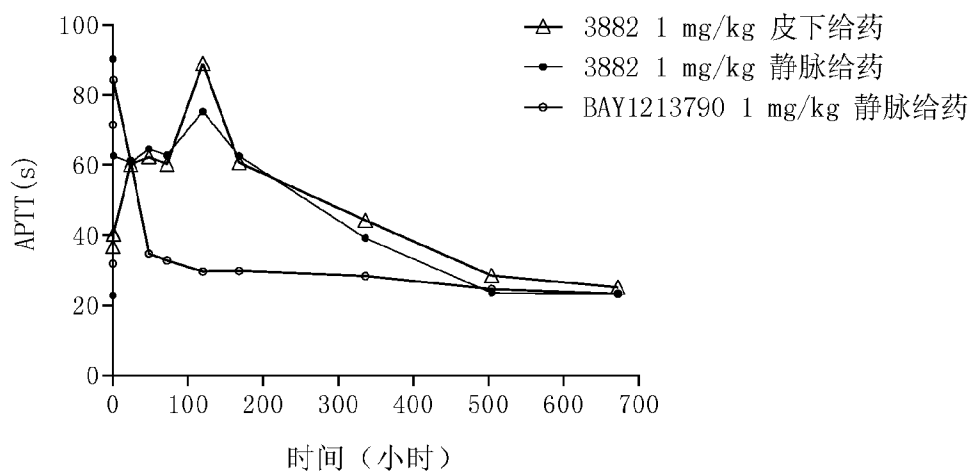


图 5A

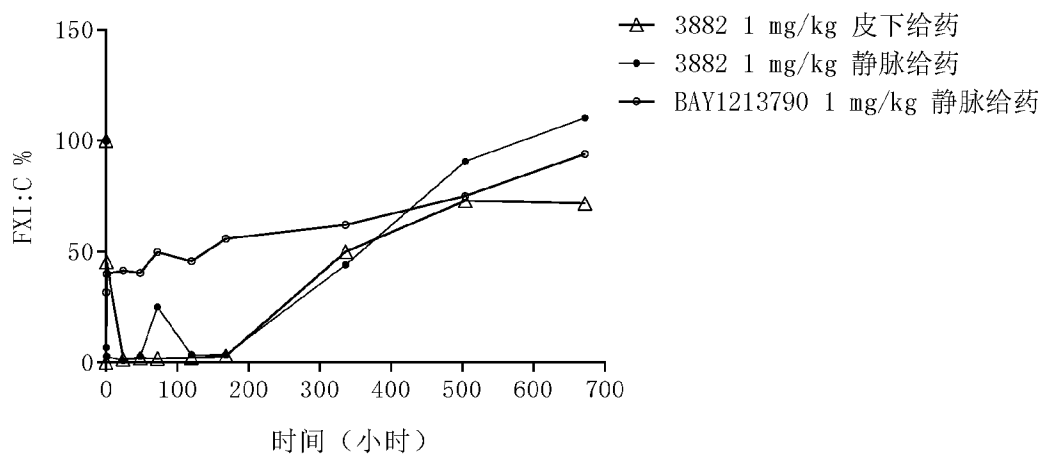


图5B

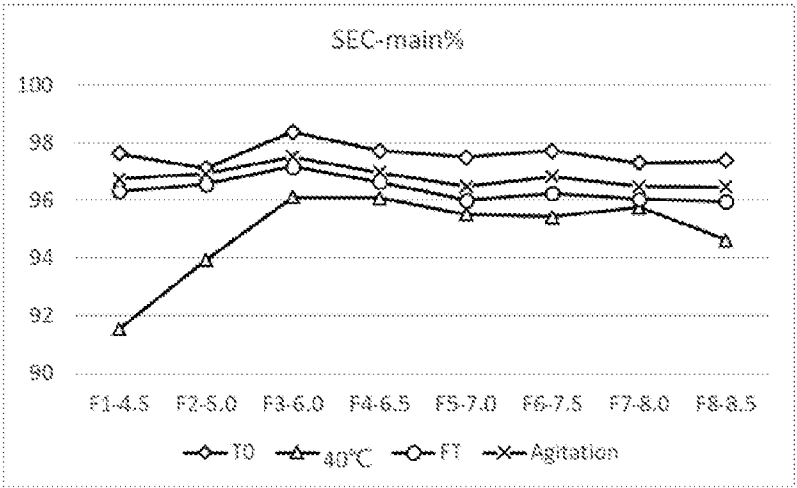


图 6A

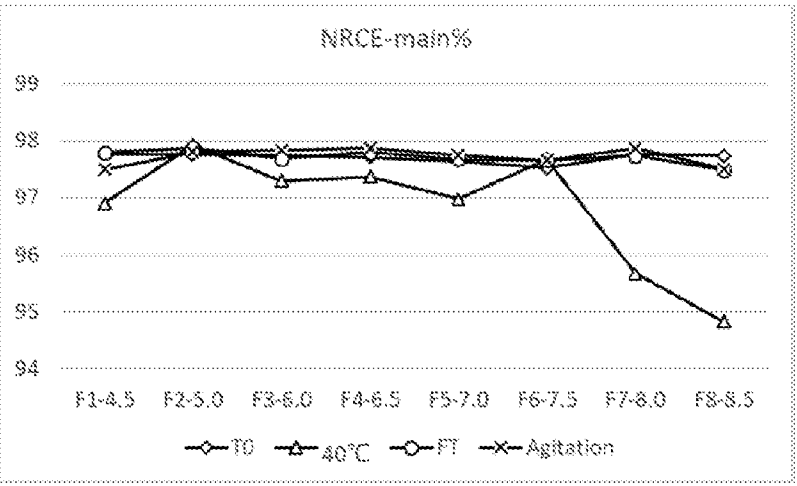


图 6B

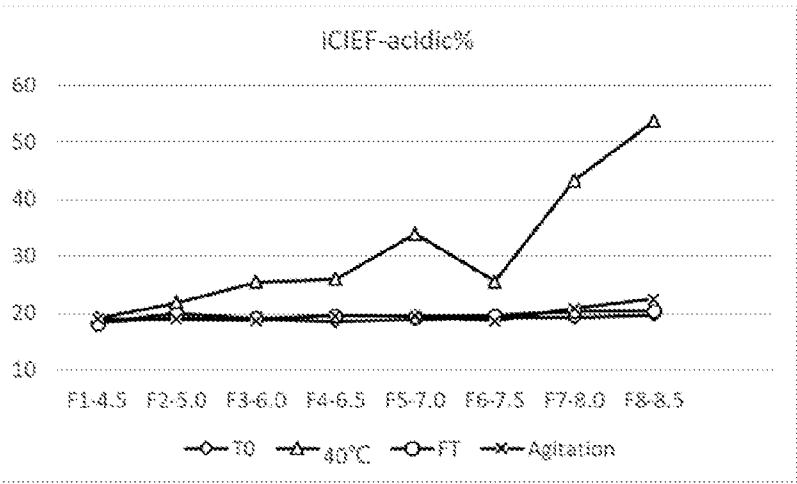


图 6C

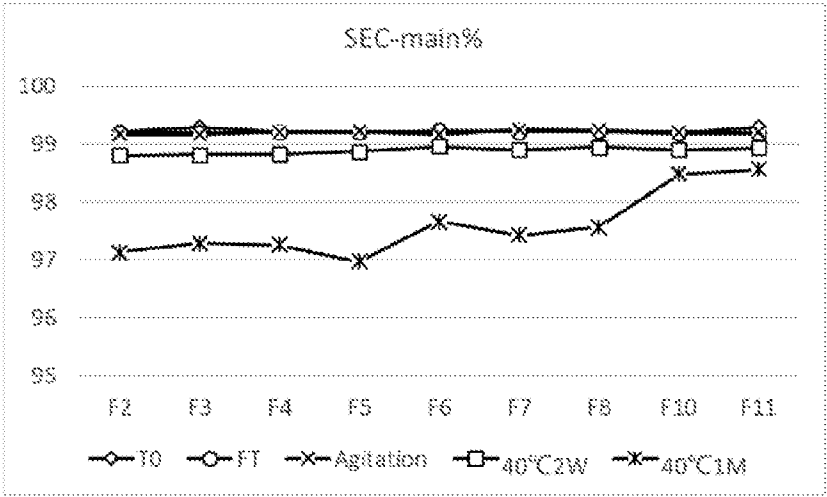


图 7A

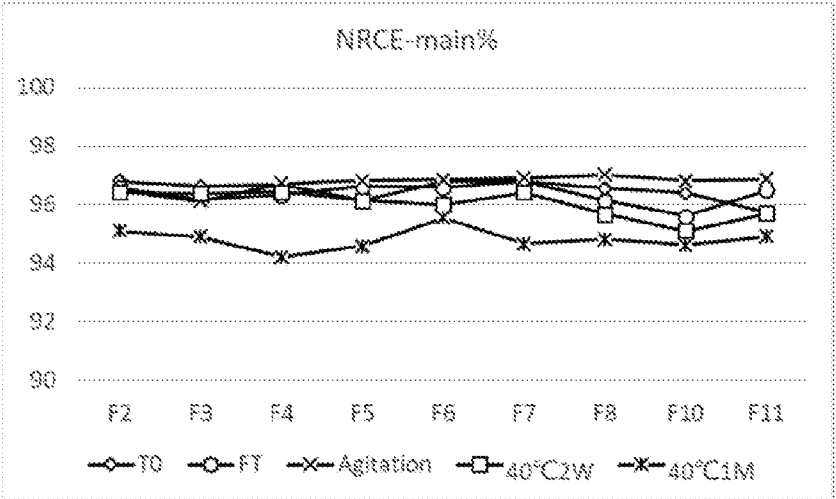


图 7B

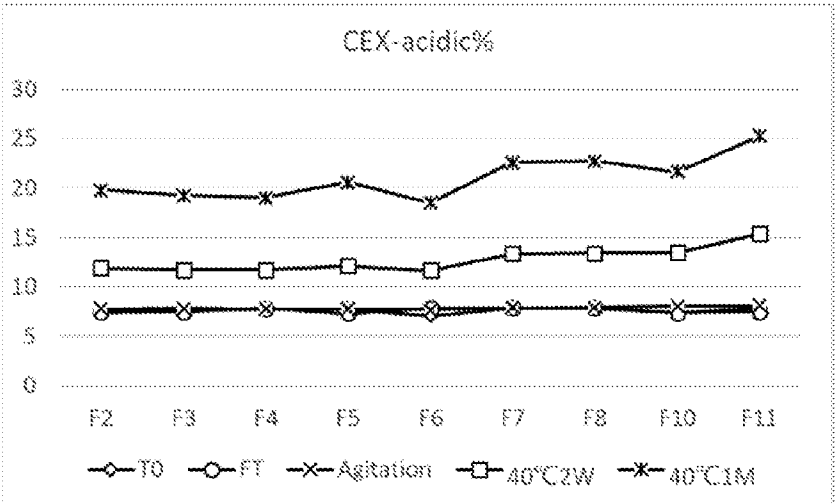


图 7C

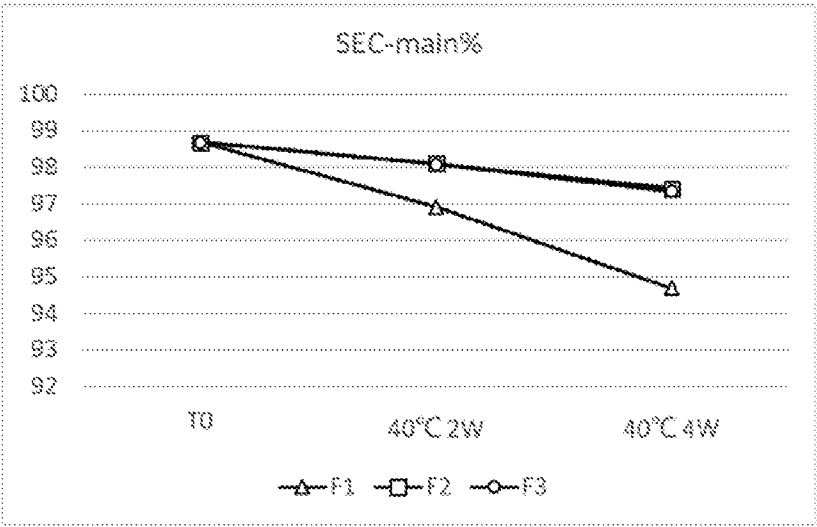


图 8A

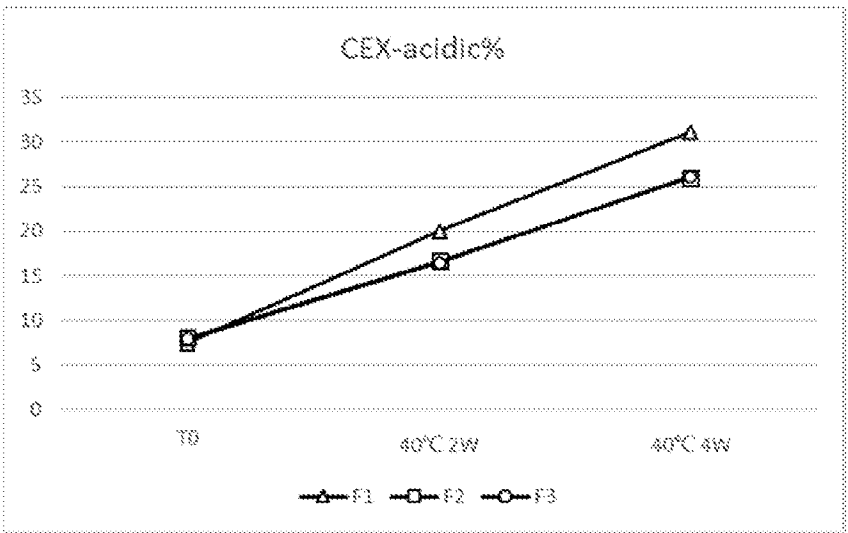


图 8B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/36(2006.01);A61K39/395(2006.01);A61K39/00(2006.01);C12N15/13(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)

C07K,A61K,C12N

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)

DWPI, VEN, CNABS, CNTXT, CNKI, PubMed, WanfangDatabase, GenBank, EBI, STN, WPABSC, WPABS, ENTXT, ENTXTC, ISI web of Knowledge: FXI, FXIa, 因子, 缓冲液, 缓冲剂, 磷酸, 组氨酸, Tris, 醋酸, 糖, 渗透, 甘氨酸, 脯氨酸, 聚山梨酯, 泊洛沙姆, 表面活性剂, formulation, anti Factor XI, Factor XIa, sugar, sucrose, histidine buffer, polysorbate, polysorbate, SEQ ID NOs: 1-22

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022002249 A1 (BEIJING TUO JIE BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 January 2022 (2022-01-06) claims 1-18, description embodiment	1-19, 21-28
X	WO 2021127525 A1 (ANTHOS THERAPEUTICS, INC.) 24 June 2021 (2021-06-24) claims 1-93, description embodiment	1-19, 21-28
Y	WO 2020211674 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 22 October 2020 (2020-10-22) claims 1-30, description embodiment	1-19, 21-28
Y	WO 2020131935 A1 (NOVARTIS AG) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-66	1-19, 21-28
Y	WO 2017203450 A1 (NOVARTIS AG) 30 November 2017 (2017-11-30) claims 1-71, description embodiment	1-19, 21-28
Y	CN 111902427 A (NOVARTIS AG) 06 November 2020 (2020-11-06) claims 1-24	1-19, 21-28



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

13 March 2023

Date of mailing of the international search report

24 March 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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070573

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018210230 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 22 November 2018 (2018-11-22) claims 1-18	1-19, 21-28
Y	CN 110732023 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 31 January 2020 (2020-01-31) claims 1-18	1-19, 21-28
A	AL-HORANI, R.A. et al. "Recent Advances in the Discovery and Development of Factor XI/ XIa Inhibitors." <i>Med Res Rev.</i> , Vol. vol. 38, 31 December 2018 (2018-12-31), pp. 1974-2023	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070573

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **28**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 28 relates to a method for treating or preventing diseases, that is, claim 28 relates to the subject matter for which a search is not required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1: (4) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods practiced on the human or animal body. The international search is carried out on the basis of the use of the pharmaceutical composition, the lyophilized preparation, the reconstituted solution and the product in drug preparation.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/070573

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022002249	A1	06 January 2022	None			
WO	2021127525	A1	24 June 2021	None			
WO	2020211674	A1	22 October 2020	None			
WO	2020131935	A1	25 June 2020	None			
WO	2017203450	A1	30 November 2017	None			
CN	111902427	A	06 November 2020	KR	20200087236	A	20 July 2020
				CA	3083210	A1	20 November 2018
				JP	2021503891	A	15 February 2021
				AU	2018372135	A1	28 May 2020
				US	2020308301	A1	01 October 2020
				EP	3713965	A1	30 September 2020
				WO	2019102353	A1	31 May 2019
				BR	112020010016	A2	10 November 2020
WO	2018210230	A1	22 November 2018	WO	2018210230	A8	26 September 2019
				BR	112019023846	A2	09 June 2020
				EP	3626266	A1	25 March 2020
				EP	3626266	A4	07 April 2021
				MX	2019013751	A	15 January 2020
				US	2020069800	A1	05 March 2020
				RU	2019139093	A	16 June 2021
				RU	2019139093	A3	10 August 2021
				RU	2766590	C2	15 March 2022
				AU	2018267843	A1	12 December 2019
				KR	20200005650	A	15 January 2020
				CA	3062487	A1	22 November 2018
				JP	2020520939	A	16 July 2020
				TW	201900211	A	01 January 2019
				TWI	734916	B	01 August 2021
CN	110732023	A	31 January 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/070573

A. 主题的分类

C07K16/36(2006.01) i; A61K39/395(2006.01) i; A61K39/00(2006.01) i; C12N15/13(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)

C07K, A61K, C12N

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))

DWPI, VEN, CNABS, CNTXT, CNKI, PubMed, WanfangDatabase, GenBank, EBI, STN, WPABSC, WPABS, ENTXT, ENTXTC, ISI web of Knowledge:FXI, FXIa, 因子, 缓冲液, 缓冲剂, 磷酸, 组氨酸, Tris, 醋酸, 糖, 渗透, 甘氨酸, 脯氨酸, 聚山梨酯, 泊洛沙姆, 表面活性剂, formulation, anti Factor XI, Factor XIa, sugar, sucrose, histidine buffer, polysorbate, polysorbate, SEQ ID NOs:1-22

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
PX	WO 2022002249 A1 (北京拓界生物医药科技有限公司) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 权利要求1-18, 说明书实施例	1-19, 21-28
X	WO 2021127525 A1 (ANTHOS THERAPEUTICS, INC.) 2021年6月24日 (2021 - 06 - 24) 权利要求1-93, 说明书实施例	1-19, 21-28
Y	WO 2020211674 A1 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司等) 2020年10月22日 (2020 - 10 - 22) 权利要求1-30, 说明书实施例	1-19, 21-28
Y	WO 2020131935 A1 (NOVARTIS AG) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-66	1-19, 21-28
Y	WO 2017203450 A1 (NOVARTIS AG) 2017年11月30日 (2017 - 11 - 30) 权利要求1-71, 说明书实施例	1-19, 21-28
Y	CN 111902427 A (诺华股份有限公司) 2020年11月6日 (2020 - 11 - 06) 权利要求1-24	1-19, 21-28

☒ 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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年3月13日

国际检索报告邮寄日期

2023年3月24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

黎舒婷

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (+86) 010-53961957

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 2018210230 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2018年11月22日 (2018 - 11 - 22) 权利要求1-18	1-19, 21-28
Y	CN 110732023 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年1月31日 (2020 - 01 - 31) 权利要求1-18	1-19, 21-28
A	AL-HORANI, R. A. 等. "Recent advances in the discovery and development of factor XI/XIa inhibitors." Med Res Rev., 第38卷, 2018年12月31日 (2018 - 12 - 31), 第1974-2023页	1-28

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的;
- b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST. 26标准的序列表的情况下, 考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 28
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求28涉及一种治疗或预防疾病的方法，也即权利要求28涉及PCT细则39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题：（4）通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法及在人体或动物体上实施的诊断方法。国际检索基于所述药物组合物、冻干制剂、复溶溶液和制品在药物制备中的用途作出。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/070573

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022002249	A1	2022年1月6日	无			
WO	2021127525	A1	2021年6月24日	无			
WO	2020211674	A1	2020年10月22日	无			
WO	2020131935	A1	2020年6月25日	无			
WO	2017203450	A1	2017年11月30日	无			
CN	111902427	A	2020年11月6日	KR	20200087236	A	2020年7月20日
				CA	3083210	A1	2018年11月20日
				JP	2021503891	A	2021年2月15日
				AU	2018372135	A1	2020年5月28日
				US	2020308301	A1	2020年10月1日
				EP	3713965	A1	2020年9月30日
				WO	2019102353	A1	2019年5月31日
				BR	112020010016	A2	2020年11月10日
WO	2018210230	A1	2018年11月22日	WO	2018210230	A8	2019年9月26日
				BR	112019023846	A2	2020年6月9日
				EP	3626266	A1	2020年3月25日
				EP	3626266	A4	2021年4月7日
				MX	2019013751	A	2020年1月15日
				US	2020069800	A1	2020年3月5日
				RU	2019139093	A	2021年6月16日
				RU	2019139093	A3	2021年8月10日
				RU	2766590	C2	2022年3月15日
				AU	2018267843	A1	2019年12月12日
				KR	20200005650	A	2020年1月15日
				CA	3062487	A1	2018年11月22日
				JP	2020520939	A	2020年7月16日
				TW	201900211	A	2019年1月1日
				TWI	734916	B	2021年8月1日
CN	110732023	A	2020年1月31日	无			