

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110062620 B

(45) 授权公告日 2023.12.05

(21) 申请号 201780067178.X

大卫·格林

(22) 申请日 2017.10.30

(74) 专利代理机构 北京骥驰知识产权代理有限公司 11422

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110062620 A

专利代理人 唐晓峰

(43) 申请公布日 2019.07.26

(51) Int.CI.

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据
16196625.4 2016.10.31 EP

A61K 47/18 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.29

A61K 9/08 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 38/16 (2006.01)

PCT/EP2017/077793 2017.10.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/078162 EN 2018.05.03

(56) 对比文件

US 2012301460 A1, 2012.11.29

(73) 专利权人 德国费森尤斯卡比有限公司
地址 德国巴特洪堡

US 2015071879 A1, 2015.03.12

(72) 发明人 简·耶泽克 卢卡·巴迪亚利

US 2015150979 A1, 2015.06.04

(54) 发明名称

JP 2009034095 A, 2009.02.19

液体药物组合物

CN 102961745 A, 2013.03.13

(57) 摘要

审查员 林娇

本发明涉及新型蛋白质制剂。特别地，本发明涉及托珠单抗的液体药物组合物，制备该组合物的方法，包含该组合物的试剂盒，包含该组合物的包，和使用该组合物和/或包的治疗方法。

权利要求书1页 说明书18页

序列表2页

1.一种液体药物组合物,包含:

- (a) 15-200mg/mL托珠单抗抗体;
- (b) 组氨酸缓冲液;
- (c) 选自乳酸或其盐的稳定剂;
- (d) 精氨酸;
- (e) 聚山梨醇酯80;
- (f) 注射用水;和
- (g) 任选的盐,

其中所述组合物不含甲硫氨酸且pH在5.5和7.0之间。

2.根据权利要求1所述的液体药物组合物,其中所述组合物的pH在5.8和6.2之间。

3.根据前述权利要求1所述的液体药物组合物,其中所述稳定剂为乳酸或乳酸钠。

4.根据前述权利要求1所述的液体药物组合物,其中所述任选的盐为氯化钠。

5.根据前述权利要求中任一项所述的液体药物组合物,其中所述组合物包含:

- 15-200mg/ml的托珠单抗抗体;
- 10至25mM的组氨酸;
- 5-15mM的乳酸钠或乳酸;
- 50-150mM的精氨酸;
- 0.1-0.2mM的聚山梨醇酯80;
- 注射用水;和
- 任选的5-50mM的氯化钠。

6.根据前述权利要求1-4中任一项所述的液体药物组合物,其中所述组合物包含:

- 15-200mg/ml的托珠单抗抗体;
- 10至25mM的组氨酸;
- 5-15mM的乳酸钠或乳酸;
- 50-150mM的精氨酸;
- 0.1-0.2mM的聚山梨醇酯80;
- 注射用水;和
- 5-50mM的氯化钠。

7.一种制备权利要求1-6中任一项所述的液体药物组合物的方法,包括将托珠单抗、组氨酸缓冲液,选自乳酸或其盐的稳定剂、游离氨基酸、表面活性剂和任选的盐混合。

8.一种试剂盒,其包含 (i) 权利要求1-6中任一项所述的液体药物组合物,和 (ii) 一种药物递送装置,其中所述的液体药物组合物任选地包含在与药物递送装置分离的包或容器中;

任选地其中试剂盒还包括一套关于液体药物组合物的给药的使用说明。

9.一种药物递送装置,包括权利要求1-6任一项所述的液体药物组合物。

10.一种制造权利要求9所述药物递送装置的方法,包括将权利要求1-6中任一项所述的液体药物组合物装入药物递送装置中。

11.权利要求1-6任一项所述的液体药物组合物在生产治疗疾病的药物中的用途;其中所述疾病为类风湿关节炎、幼年型特发性关节炎、巨细胞动脉炎或系统性硬化症。

液体药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型蛋白质制剂。特别地，本发明涉及托珠单抗的液体药物组合物、制备该组合物的方法、包含该组合物的试剂盒、包含该组合物的包、以及使用该组合物和/或包的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 自90年代以来，已经批准了几种生物制剂用于治疗自身免疫性疾病，例如类风湿关节炎、幼年型关节炎和其他自身免疫性疾病。其中，有针对肿瘤坏死因子- α 的药物（例如依那西普（Etanercept）（市售为Enbrel[®]）、阿达木单抗（Adalimumab）（市售为Humira[®]）或英夫利昔单抗（Infliximab）（市售为Remicade[®]）以及白细胞介素-6受体（IL-6R）（例如托珠单抗（市售为ROACTEMRA[®]或Actemra[®]））。其他针对IL-6R用于治疗这些疾病的药物正在开发中或已在卫生当局的预注册中，如萨皮利珠单抗（sapilizumab）、弗巴利珠单抗（vobarilizumab）、或萨里单抗（sarilumab）。

[0004] 例如，托珠单抗通常通过静脉注射或皮下注射递送给患者，并且以液体形式提供，通常在包中，所述包例如小瓶、预填充注射器或预填充“笔装置”。目前托珠单抗的市售制剂（ACTEMRA[®]）包含以下成分：

[0005]	静脉注射制剂的成分	皮下注射制剂的成分
	托珠单抗（20mg/mL）	托珠单抗（180mg/mL）
	十二水合磷酸二钠	聚山梨醇酯80
	脱水磷酸二氢钠	L-组氨酸和L-组氨酸单盐酸盐
	聚山梨醇酯80	L-精氨酸和L-精氨酸盐酸盐
	蔗糖	L-甲硫氨酸
	注射用水	注射用水
	pH约为6.5	pH约为6.0

[0006] 这些制剂已分别在PCT申请W003/068260和W02009/084659中公开。已经公开了针对抗IL-6R抗体的其他制剂，例如W002/13860、W02011/085158或W02013/063510中的那些。

[0007] 当制备包含生物活性蛋白质（例如抗体）的药物组合物时，所述组合物必须以这样的方式配制，即蛋白质的活性保持适当的一段时间。蛋白质的活性/稳定性的丧失可能由蛋白质的化学或物理不稳定性引起，特别是由于变性、聚集或氧化。因此，所得产物可能是药学上不可接受的，尤其是在长期储存后。尽管已知使用赋形剂可增加给定蛋白质的稳定性，但这些赋形剂的稳定作用高度依赖于赋形剂的性质和生物活性蛋白质本身的性质。

[0008] 如用托珠单抗强调的那样，当抗体以不同浓度（例如20mg/mL与180mg/mL）或以不同呈现方式（静脉与皮下注射）出售时，其通常用不同的赋形剂配制。

[0009] 仍然需要含有托珠单抗作为活性成分的其他制剂，其中该制剂在适当的时间段内稳定并且适合用于注射，优选适合用于任何类型的注射。该制剂可用于治疗自身免疫疾病（例如类风湿关节炎和幼年型特发性关节炎）中的给药。即使不能超过市售制剂的总体性能，但是，具有相当性能但无论抗体浓度如何或其呈现方式如何都有用的替代制剂仍然是

市售制剂的非常理想的替代品。理想地,可解决现有技术的问题,同时降低制剂的复杂性。

[0010] 发明概述

[0011] 根据本发明的第一方面,提供了液体药物组合物,其包含托珠单抗(抗IL-6R抗体)、组氨酸缓冲液和选自乳酸或其盐的稳定剂。该组合物进一步包含游离氨基酸、表面活性剂和任选地盐。该组合物(基本上或完全)不含甲硫氨酸(合适为L-甲硫氨酸)。

[0012] 根据本发明的第二方面,提供了制备液体药物组合物的方法,该方法包含将托珠单抗、组氨酸缓冲液、选自乳酸或其盐的稳定剂、游离氨基酸、表面活性剂、和任选的盐混合在一起。还提供通过如本文所定义的制备液体药物组合物的方法可得到、得到、或直接得到的液体药物组合物。

[0013] 根据本发明的第三方面,提供了药物递送装置(例如预填充注射器或笔、或静脉袋),其包含如本文所定义的液体药物组合物。

[0014] 根据本发明的第四方面,提供了部件试剂盒(*kit of parts*),其包含药物递送装置、如本文所定义的液体药物组合物(任选地包含在包或容器中)、以及任选地一套关于液体药物组合物的给药(例如静脉或皮下给药)的说明。

[0015] 根据本发明的第五方面,提供了包(例如预填充注射器、笔、静脉注射袋、或含有任何上述的包/容器),其包含如本文所定义的液体药物组合物。

[0016] 根据本发明的第六方面,提供了制造包或药物递送装置的方法,该方法包含将如本文所定义的液体药物组合物装入包或药物递送装置中。还提供了通过如本文所定义的制造包或药物递送装置的方法可得到、得到、或直接得到的包或药物递送装置。

[0017] 根据本发明的第七方面,提供了用于治疗的如本文所定义的液体药物组合物。

[0018] 定义

[0019] 与本发明的任何特定方面有关的任何特征(包括可选的、合适的、和优选的特征)也可为本发明的任何其他方面的特征(包括可选的、合适的、和优选的特征)。

[0020] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的下列术语具有以下含义。

[0021] 如本文所用,术语“抗体”及其复数形式的“抗体”尤其包括多克隆抗体、亲和纯化的多克隆抗体、单克隆抗体、和抗原结合片段,例如纳米抗体、F(ab')²、Fab蛋白水解片段、和单链可变区片段(scFvs)。其是指单臂(单价)或双臂(二价)抗体。

[0022] 术语“重组抗体”旨在包括使用重组方法制备、表达、产生或分离的抗体。

[0023] 术语“抗IL-6R抗体”是指针对白细胞介素-6受体(即IL-6R)的抗体。优选地,它是这样的抗体,其不仅结合其靶标(即IL-6R),而且还中和它(或者抑制它或者拮抗它)。

[0024] 术语“托珠单抗”包括如W09219759(特别是其中的hPM-1)和本领域其他地方所定义的原活性药物成分(可商购自商品名Actemra®或ROActemra®),以及其生物仿制药。托珠单抗具有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)。其分子量约为145kDa。

[0025] 术语“生物仿制药”是指与市场上的(即经卫生当局批准的)任何一种活性药物成分具有全蛋白质序列同一性的药物物质。应注意,即使该蛋白序列大体上与上述内容相同或不同,生物仿制药可具有(略微)不同的糖基化谱。在将“生物仿制药”在市场上销售之前,这种“生物仿制药”需要被正式批准作为营销的“生物仿制药”。

[0026] 本文中,术语“缓冲液”是指化合物的溶液,已知它们在药物或兽医用途的制剂中

是安全的并且具有维持或控制制剂的pH在制剂所需pH范围内的效果。用于控制pH在中等酸性pH至中等碱性pH的可接受缓冲液包括但不限于磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、TRIS、和组氨酸、其盐和/或酸性形式、和/或其任何组合。“TRIS”是指2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇，及其任何药理学上可接受的盐。根据本发明，优选的缓冲液为组氨酸缓冲液。

[0027] 制备缓冲液的化合物也称为“缓冲剂”。由于缓冲剂赋予的缓冲作用，添加少量强酸或强碱后，缓冲液的pH仅会轻微变化。应注意，给定浓度的组氨酸缓冲液例如通常涉及组氨酸的共轭碱形式(即非质子化咪唑形式)与组氨酸的共轭酸形式(即和质子化咪唑鎓形式；或组氨酸盐)的组合浓度。通过参考组氨酸或其盐的输入量，通常可以直接计算此浓度。组合物的总pH通常反映了每种相关缓冲物种的平衡浓度(即缓冲剂与其酸/碱共轭物的平衡)。

[0028] 本文中，术语“缓冲剂”是指缓冲液或缓冲溶液的酸或碱组分(通常为弱酸或弱碱)。缓冲剂有助于将给定溶液的pH维持在或接近预定值，并且通常选择缓冲剂以补足预定值。缓冲剂合适为单一化合物，其产生所需的缓冲效果，特别是当该缓冲剂与适量(取决于所需的预定pH)的其相应“酸/碱共轭物”混合(并且适当地能够与其进行质子交换)时，或者如果原位形成所需量的其相应“酸/碱共轭物”-这可以通过添加强酸或强碱直至达到所需的pH来实现。

[0029] 除非另有说明，否则本文提及“氨基酸”或“氨基酸类”，无论是特定的(例如精氨酸、组氨酸)还是一般的(例如任何氨基酸)，在其存在的情况下或是在组合物(特别是本发明的药物液体组合物)中，都涉及相应的游离氨基酸(无论它的/它们的质子化状态和/或盐形式，尽管为了一致性起见，参考游离氨基酸本身适当地计算各个量)。这可适当地包括天然和/或人造氨基酸。除非有相反的说明，否则这些参考文献并不旨在涉及作为较大化合物(与包含多种化合物的组合物相对)的一部分共价掺入的氨基酸残基，所述较大化合物例如肽或蛋白质(其中此类氨基酸残基通过肽键连接)。因此，例如尽管作为蛋白质的托珠单抗含有氨基酸残基，但不认为其包含任何“游离氨基酸”。

[0030] 举例来说，定义为“不含甲硫氨酸”的组合物不含任何游离甲硫氨酸，但它仍可包含一种或多种本身确实包含甲硫氨酸残基的蛋白质(例如托珠单抗)。除非另有说明，否则本文提及的任何一种或多种“氨基酸”，无论是特定的还是一般的，合适地涉及其L-立体异构体或其外消旋体，最合适为L-氨基酸。根据其特性，该游离氨基酸可以是稳定剂。

[0031] 当与组合物的给定组分相关使用时(例如“基本上不含甲硫氨酸的液体药物组合物”)，用语“基本上不含”是指基本上没有向其中加入该组分的组合物。如上所述，此提及与蛋白质结构中氨基酸残基的存在无关。当组合物“基本上不含”给定组分时，该组合物合适地包含不超过0.001wt %的该组分，合适为不超过0.0001wt %的该组分，合适为不超过0.00001wt %，更合适为不超过0.000001wt %。

[0032] 当与组合物的给定组分相关使用时(例如“基本上不含甲硫氨酸的液体药物组合物”)，用语“完全不含”是指不含所述组分的组合物。如上所述，此提及与蛋白质结构中氨基酸残基的存在无关。

[0033] 如本文所用，术语“稳定性”是指托珠单抗在本发明制剂中的物理、化学和构象稳定性(并且包括维持生物效价)。蛋白质制剂的不稳定性可由蛋白质分子的化学降解或聚集引起，以形成更高级聚合物、去糖基化、糖基化修饰、氧化或任何其它降低本发明抗体的至

少一种生物活性的结构修饰。

[0034] 如本文所用,术语“稳定的”溶液或制剂是其中蛋白质的降解、修饰、聚集、生物活性丧失等的程度可接受地受控制且随着时间的推移不会不可接受地增加的一种溶液或制剂。因此,其通常是指在保存/储存期间组分(通常为活性物质或其组合物)的物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物稳定性。

[0035] 优选地,制剂在室温和/或较低温度例如2-8°C下在至少12个月的时间内保留至少大于80%的抗体活性。当在例如2-8°C下储存时,本发明的稳定化抗体制剂优选具有至少约12个月,18个月,更优选至少20个月,甚至更优选约24个月的货架期。用于监测本发明的抗体制剂的稳定性的方法为本领域可获得的,并且包括本文公开的实施例中描述的方法。

[0036] 如本文所用,术语“稳定剂”是改善活性成分(例如托珠单抗)的溶解度并稳定该活性成分抗聚集形成的化合物。其也可抑制或减少该活性成分与制剂中其他化合物(们)的反应率。制剂的稳定剂例子为氨基酸或蛋白质(例如甘氨酸、精氨酸、白蛋白)、有机酸(例如乳酸或其盐乳酸盐)或糖(例如葡萄糖、甘露糖醇、蔗糖或乳糖)。根据本发明,优选的稳定剂为乳酸盐、乳酸和/或精氨酸。

[0037] 如本文所用,术语“等渗剂”或“张度剂”为生理上被耐受并赋予制剂合适张度的化合物。其显著阻止水通过与制剂接触的跨细胞膜的净流动。诸如甘油的化合物通常用于此类目的。根据本发明,优选的等渗剂为盐,甚至更优选氯化钠(NaCl)。

[0038] 如本文所用,术语“表面活性剂”是指可显著增加疏水性油性物质的水溶性或者增加两种疏水性不同的物质的混溶性的可溶性化合物。因此,这些聚合物通常用于工业应用、化妆品和药物。其还用作药物递送应用的模型系统,尤其是为了改变药物的吸收或其向靶组织的递送。众所周知的表面活性剂包括聚山梨醇酯(聚氧乙烯衍生物,也称为Tweens®)以及泊洛沙姆(即基于环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,也称为Pluronics®)。根据本发明,优选的表面活性剂为聚山梨醇酯表面活性剂,且甚至更优选该表面活性剂为聚山梨醇酯80。

[0039] 本文中,对组合物的给定组分(特别是缓冲剂)的具体量的称谓,适当地涉及相关组分的纯无水形式的量(或通过使用该量的纯无水形式形成的组合物),即使当形成组合物时,这种组分可以以非无水形式使用。任何相应的非无水形式(例如一水合物、二水合物等)的量可通过简单地使用适当的倍率法计算。例如,除非另有说明(根据实施例,其中量与组氨酸有关),与组氨酸有关的规定量是指组氨酸的无水形式,其具有约155g/mol的分子量。本领域技术人员将容易理解如何根据所用组分的形式合理地调节稀释剂/水的量,以得到目标浓度。

[0040] 应理解,称谓“治疗”包括预防以及缓解已确定的病症症状。因此,状态、疾病或病症的“治疗”包括:(1)预防或延迟在可能受到或易患该状态、疾病或病症但尚未经历或显示临床或亚临床症状的人中发展的该状态、疾病或病症的临床症状的出现,(2)抑制状态、疾病或病症,即阻止、减少或延迟疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状,或(3)缓解或减轻疾病,即导致状态、疾病或病症或至少一种其临床或亚临床症状的消退。

[0041] 当组合物包含多种成分(任选地以特定量的浓度或在特定浓度范围内)时,该组合物可任选地包括除特别提及的那些成分之外的其他成分。

[0042] 发明详述

[0043] 本发明的主要目的是包含抗体托珠单抗的液体药物组合物,该抗体能够中和(或抑制或拮抗)IL-6R活性。该托珠单抗药物组合物优选包含作为缓冲液将pH保持在5.5-7.0的范围内的组氨酸和选自乳酸或其盐的稳定剂。该组合物优选(基本上或完全)不含甲硫氨酸。此外,该组合物还可包括本文中关于液体药物组合物所定义的任何一种或多种其他组分(例如包括张度剂、表面活性剂等),任选以本文所规定的任何量、浓度或形式;并且其中组合物任选具有本文中关于液体药物组合物给出的任何一种或多种参数或性质(例如pH、重量摩尔渗透压浓度)。优选地,本发明的液体药物组合物包含托珠单抗、作为缓冲液将pH保持在5.5-7.0的范围内的组氨酸和选自乳酸或其盐的稳定剂、聚山梨醇酯表面活性剂、游离氨基酸和任选地作为等渗剂的盐。游离氨基酸也可用作进一步的稳定剂。

[0044] 根据本发明,作为一个整体,该液体药物组合物(基本上或完全)不含甲硫氨酸(如L-甲硫氨酸)。

[0045] 根据本发明的液体药物组合物整体包含浓度从或从约10至或至约250mg/ml,优选从或从约15至或至约200mg/mL的托珠单抗。例如,托珠单抗在制剂中存在的浓度可以为或约为15、20、30、40、50、60、80、100、120、140、160、180、或200mg/ml。

[0046] 优选地,本发明的制剂在配制和/或包装时在至少12个月的时间内(第一次使用前)保留至少80%的抗IL-6R生物活性。可通过任何已知方法测量抗IL-6R活性。

[0047] 本发明的液体药物组合物整体的pH范围从或从约5.5至或至约7.0。优选地,液体药物组合物的pH范围从或从约5.5至或至约6.5。合适地,该液体药物组合物的pH为或约为5.8或6.2例如约6.0。

[0048] 本发明的缓冲剂为组氨酸,且其浓度从或从约10至或至约25mM。在一个实施方案中,组氨酸存在的浓度从或从约15至或至约25mM,优选浓度从或从约20至或至约25mM,甚至优选浓度为或约为21mM。

[0049] 或者,液体药物组合物包含浓度从或从约0.1至或至约10mg/mL的缓冲剂(合适为组氨酸缓冲物质-例如组氨酸本身)。在一个实施方案中,缓冲剂存在的浓度从或从约0.5至或至约5mg/mL,更优选从或从约2至或至约4mg/mL。例如,缓冲剂在制剂中存在的浓度可以为或约为2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.25、3.5、3.75或4.0mg/mL。在一个实施方案中,缓冲剂为组氨酸(例如L-组氨酸)且存在的浓度为或约为3.25mg/mL。

[0050] 或者,液体药物组合物包含缓冲剂与托珠单抗的摩尔比为约5:1-约200:1的缓冲剂(合适为组氨酸缓冲物质-例如组氨酸本身),并且将主要取决于制剂中托珠单抗的浓度。例如,当托珠单抗为20mg/mL时,摩尔比最合适为约145:1,当托珠单抗为180mg/mL时,摩尔比最合适为约17:1。

[0051] 本发明的液体药物组合物整体包含稳定剂,最优选为乳酸钠或乳酸。本发明人确实将乳酸钠和乳酸确认为特别有利的稳定剂,其与组氨酸一起用于液体托珠单抗制剂中。

[0052] 该液体药物组合物包含浓度从或从约1至或至约20mM,优选从或从约5至或至约15mM,更优选从或从约8至或至约12mM的稳定剂(例如乳酸钠或乳酸)。在一个具体实施方案中,该稳定剂为乳酸钠或乳酸,并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为10mM。

[0053] 或者,该液体药物组合物包含浓度从或从约0.5至或至约5mM,更优选从或从约1至或至约2mM,甚至更优选为或约为1.15mM的稳定剂(例如乳酸钠或乳酸)。在一个具体实施方案中,该稳定剂为乳酸钠或乳酸,并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为1.12mM。

[0054] 或者,该液体药物组合物包含稳定剂与托珠单抗的摩尔比为约5:1-约100:1的稳定剂(例如乳酸钠或乳酸),并且将主要取决于制剂中托珠单抗的浓度。例如,当托珠单抗为20mg/mL时,摩尔比最合适为约72:1,当托珠单抗为180mg/mL时,摩尔比最合适为约8:1。

[0055] 本发明的液体药物组合物整体包含至少一种除组氨酸和甲硫氨酸之外的游离氨基酸。优选地,所述游离氨基酸为精氨酸。已显示所述组分是良好的稳定剂。

[0056] 该液体药物组合物包含至少一种游离氨基酸(例如精氨酸),其浓度从或从约50或至约150mM,优选从或从约75至或至约125mM,更优选从或从约90至或至约110mM。例如,游离氨基酸存在的浓度为或约为90、95、100、105或110mM。在一个具体实施方案中,该至少一种游离氨基酸为精氨酸,并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为100mM。

[0057] 或者,该液体药物组合物包含至少一种游离氨基酸(例如精氨酸),其浓度从或从约10至或至约25mM,优选从或从约15至或至约20mM,更优选从或从约16至或至约18mM。例如,该至少一种游离氨基酸存在的浓度为或约为16.0、16.5、17.0、17.5或18.0mM。在一个具体实施方案中,该至少一种游离氨基酸为精氨酸(例如L-精氨酸),并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为17.4mM。

[0058] 或者,该液体药物组合物包含游离氨基酸与托珠单抗的摩尔比为约50:1-约800:1的至少一种游离氨基酸(例如乳酸钠或乳酸),并且将主要取决于制剂中托珠单抗的浓度。例如,当托珠单抗为20mg/mL时,摩尔比最合适为约725:1,当托珠单抗为180mg/mL时,摩尔比最合适为约80:1。

[0059] 本发明的液体药物组合物整体含有表面活性剂。优选的表面活性剂为聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20(别称:聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(别称:聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60(别称:聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)或聚山梨醇酯80(别称:聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯,或Tween 80[®])。优选地,表面活性剂为聚山梨醇酯80。

[0060] 该液体药物组合物包含表面活性剂,例如聚山梨醇酯80,其浓度从或从约0.05或至约0.5mM,优选从或从约0.075至或至约0.3mM,更优选从或从约0.1至或至约0.2mM。例如,表面活性剂存在的浓度为或约为0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19或0.2mM。在一个具体实施方案中,表面活性剂为聚山梨醇酯80,并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为0.152mM。

[0061] 或者,该液体药物组合物包含表面活性剂,例如聚山梨醇酯80,其浓度从或从约0.05至或至约1mM,优选从或从约0.1至或至约1mM,更优选从或从约0.15至或至约0.3mM。例如,表面活性剂存在的浓度为或约为0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25或0.3mM。在一个具体实施方案中,表面活性剂为聚山梨醇酯80,并且在液体药物组合物中存在的浓度为或约为0.2mM。

[0062] 或者,液体药物组合物包含表面活性剂(如聚山梨醇酯80),其中表面活性剂与托珠单抗的摩尔比为约1:15-约15:10,并且将主要取决于制剂中抗体的浓度。例如,当托珠单抗为20mg/mL时,摩尔比优选为约11:10,当托珠单抗为180mg/mL时,摩尔比最合适为约1:8。

[0063] 本发明的液体药物组合物可包括任何一种或多种药学上可接受的稀释剂,或其混合物。然而,最合适的是,液体药物组合物为水性药物组合物。最合适的是,稀释剂为水,且合适仅为水。水合适为注射用水(WFI)。稀释剂可构成任何液体药物组合物中成分的余量,

例如使得重量百分比总计为100%。本文关于液体药物组合物的任何组分给出的任何浓度表示该组分在(并且适当地溶解在)与任何其他组分的混合物混合的稀释剂中的浓度。

[0064] 本发明的液体药物组合物合适为溶液,且适合为(基本上或完全)不含颗粒或沉淀物。

[0065] 本发明的液体药物组合物整体可进一步包含一种或多种赋形剂,例如盐(作为等渗剂)。在一个具体实施方案中,等渗剂是或包含氯化钠(NaCl)。在一个具体实施方案中,等渗剂是氯化钠。氯化钠为一种特别有利的等渗剂,其与组氨酸缓冲液一起用于液体托珠单抗制剂。

[0066] 合适地,液体药物组合物包含盐(例如氯化钠),其浓度从或从约5至或至约50mM,优选从或从约10至或至约30mM,例如约10、12.5、15、17.5、20、22.5、25、27.5、或30~25mM。在一个实施方案中,盐存在的浓度为或约为10mM。在一个具体实施方案中,盐为氯化钠,并且存在的浓度为或约为10mM。

[0067] 或者,该液体药物组合物包含盐(例如NaCl),其浓度从或从约0.1mg/mL至或至约5mg/mL,优选从或从约0.25mg/mL至或至约2.5mg/mL,更合适从或从约0.4mg/mL至或至约2mg/mL。在一个实施方案中,盐存在的浓度为或约为0.5mg/mL或至约1.2mg/mL,最合适为约0.58mg/mL。在一个具体实施方案中,盐为氯化钠,并且存在的浓度为约0.58mg/mL。

[0068] 或者,液体药物组合物包含盐(例如NaCl),其中盐与托珠单抗的摩尔比为约2:1-约100:1,并且将主要取决于制剂中托珠单抗的浓度。例如,当托珠单抗为20mg/mL时,摩尔比优选为约72:1,当托珠单抗为180mg/mL时,摩尔比最合适为约8:1。

[0069] 在另一方面,本发明还提供稳定液体托珠单抗组合物的方法,包括将托珠单抗与形成如本文所定义的液体药物组合物所需的任何相关组分混合。因此,本文提供了制备液体药物组合物的方法,该方法包括将托珠单抗、组氨酸缓冲液和乳酸或其盐、聚山梨醇酯表面活性剂、游离氨基酸和任选的盐(例如NaCl,作为等渗剂)混合。这些化合物(即托珠单抗、组氨酸缓冲液、乳酸或其盐、表面活性剂、至少一种游离氨基酸、和/或盐)中每一种可根据本文描述的浓度、pH和/或比例使用。如果需要,本领域技术人员可以参考后面的实施例部分或本领域众所周知的用于形成液体药物组合物(尤其是用于借助注射器注射的那些液体药物组合物)的技术。

[0070] 在一个实施方案中,该方法包括将相关各组分在稀释剂(例如水)中混合在一起,使得所有组分(基本上或完全)溶解在稀释剂中。

[0071] 还提供了通过如本文所定义的制备液体药物组合物的方法可得到、得到、或直接得到的液体药物组合物。

[0072] 合适地,本发明的液体药物组合物具有至少6个月,合适为至少12个月,合适为至少18个月,更合适为至少24个月的货架期。合适地,本发明的液体药物组合物在2-8°C的温度下具有至少6个月,合适为至少12个月,合适为至少18个月,更合适为至少24个月的货架期。

[0073] 可过滤最终的液体药物组合物,以适当地除去颗粒物质。合适地,过滤是通过尺寸分级为1μm或更小,合适为0.22μm的滤器。例如,过滤是通过0.22μm的PES滤器或PVDF滤器进行的模式。

[0074] 在另一个方面,本发明提供药物递送装置,其包含如本文所定义的液体药物组合

物。优选地，药物递送装置包含药物组合物位于其中的腔室。更优选地，药物递送装置为无菌的。

[0075] 药物递送装置可为小瓶、安瓿、注射器、注射笔(例如基本上包含注射器)或静脉袋。当药物递送装置为注射器时，其优选为注射笔。注射器合适为玻璃注射器。

[0076] 在另一个方面，本发明提供了部件试剂盒，其包含药物递送装置(其中不含液体药物组合物)、如本文所定义的液体药物组合物(任选地包含在单独的包或容器中)、以及任选地一套关于液体药物组合物的给药(例如皮下或静脉给药)的使用说明。然后，使用者可在给药前用液体药物组合物(其可提供在小瓶或安瓿等中)填充药物递送装置。

[0077] 还描述了包含如本文定义的液体药物组合物的包。合适地，该包包含如本文所定义的药物递送装置，合适为多个药物递送装置。该包可包含用于容纳一个或多个药物递送装置的任何合适的容器。

[0078] 本发明还提供了制造药物递送装置的方法，合适地如本文所定义，该方法包括将如本文所定义的液体药物组合物装入药物递送装置中。这种制造通常涉及将如本文所定义的液体药物组合物装入注射器，合适为借助于接到其上的针。针可之后被移除、更换或保留。还公开了通过本文定义的制造方法可得到、得到、或直接得到的药物递送装置。

[0079] 还描述了制造包的方法，该方法包括将如本文所定义的液体药物组合物装入包中。合适地，这通过将所述液体药物组合物装入一个或多个药物递送装置中，然后将一个或多个预填充药物递送装置并入包内存在的容器来实现。此外，本发明还提供通过本文定义的制造方法可得到、得到、或直接得到的包。

[0080] 本文定义的液体药物组合物可用于治疗任何一种或多种上述疾病或医学病症。在一个具体实施方案中，该液体药物组合物用于治疗类风湿关节炎和/或幼年型特发性关节炎。或者，该液体药物组合物用于治疗其他疾病，例如巨细胞动脉炎或系统性硬化症。

[0081] 该液体药物组合物适合通过静脉注射或通过皮下注射来非消化道给药。

具体实施方案

[0082] 在一个实施方案中，液体药物组合物包含：

[0083] -托珠单抗；

[0084] -组氨酸缓冲液，其将pH保持在约5.5-7.0之间；

[0085] -稳定剂，选自乳酸或其盐；

[0086] -游离氨基酸(例如精氨酸)；

[0087] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)；

[0088] -注射用水；和

[0089] -任选地盐(例如NaCl)。

[0090] 在一个实施方案中，液体药物组合物包含：

[0091] -托珠单抗的浓度为10-250mg/mL；

[0092] -组氨酸缓冲液，其将pH保持在约5.5-7.0之间；

[0093] -稳定剂，选自乳酸或其盐；

[0094] -游离氨基酸(例如精氨酸)；

[0095] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)；

- [0096] -注射用水;和
- [0097] -任选地盐(例如NaCl)。
- [0098] 在一个实施方案中,液体药物组合物包含:
- [0099] -托珠单抗;
- [0100] -组氨酸缓冲液,其将pH保持在约5.5-7.0之间,其中缓冲液的浓度为10-25mM,或者浓度为0.5-5mg/mL,或者缓冲液与抗体的摩尔比为5:1-200:1;
- [0101] -稳定剂,选自乳酸或其盐;
- [0102] -游离氨基酸(例如精氨酸);
- [0103] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80);
- [0104] -注射用水;和
- [0105] -任选地盐(例如NaCl)。
- [0106] 在一个实施方案中,液体药物组合物包含:
- [0107] -托珠单抗;
- [0108] -组氨酸缓冲液,其将pH保持在约5.5-7.0之间;
- [0109] -稳定剂,选自乳酸或其盐,其中稳定剂的浓度为5-15mM,或者浓度为0.5-5mg/mL,或者缓冲液与抗体的摩尔比为5:1-100:1;
- [0110] -游离氨基酸(例如精氨酸);
- [0111] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80);
- [0112] -注射用水;和
- [0113] -任选地盐(例如NaCl)。
- [0114] 在一个实施方案中,液体药物组合物包含:
- [0115] -托珠单抗;
- [0116] -组氨酸缓冲液,其将pH保持在约5.5-7.0之间;
- [0117] -稳定剂,选自乳酸或其盐;
- [0118] -游离氨基酸(例如精氨酸),其中游离氨基酸的浓度为50-150mM,或者浓度为10-25mg/mL,或者游离氨基酸与抗体的摩尔比为50:1-800:1;
- [0119] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80);
- [0120] -注射用水;和
- [0121] -任选地盐(例如NaCl)。
- [0122] 在一个实施方案中,液体药物组合物包含:
- [0123] -托珠单抗;
- [0124] -组氨酸缓冲液,其将pH保持在约5.5-7.0之间;
- [0125] -稳定剂,选自乳酸或其盐;
- [0126] -游离氨基酸(例如精氨酸);
- [0127] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80),其中表面活性剂的浓度为0.05-0.55mM,或者浓度为0.05-1mg/mL,或者表面活性剂与抗体的摩尔比为1:15-15:10;
- [0128] -注射用水;和
- [0129] -任选地盐(例如NaCl)。
- [0130] 在一个实施方案中,液体药物组合物包含:

- [0131] -托珠单抗；
 [0132] -组氨酸缓冲液，其将pH保持在约5.5-7.0之间；
 [0133] -稳定剂，选自乳酸或其盐；
 [0134] -游离氨基酸(例如精氨酸)；
 [0135] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)；
 [0136] -注射用水；和
 [0137] -任选地盐(例如NaCl)，其中该盐的浓度为5-50mM，或者浓度为0.1-5mg/mL，或者盐与抗体的摩尔比为2:1-100:1。
 [0138] 在一个实施方案中，液体药物组合物包含：
 [0139] -托珠单抗的浓度为10-250mg/mL；
 [0140] -组氨酸缓冲液，其将pH保持在约5.5-7.0之间，其中缓冲液的浓度为10-25mM，或者浓度为0.5-5mg/mL，或者缓冲液与抗体的摩尔比为5:1-200:1；
 [0141] -稳定剂，选自乳酸或其盐，其中稳定剂的浓度为5-15mM，或者浓度为0.5-5mg/mL，或者稳定剂与抗体的摩尔比为5:1-100:1；
 [0142] -游离氨基酸(例如精氨酸)，其中游离氨基酸的浓度为50-150mM，或者浓度为10-25mg/mL，或者游离氨基酸与抗体的摩尔比为50:1-800:1；
 [0143] -表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)，其中表面活性剂的浓度为0.05-0.55mM，或者浓度为0.05-1mg/mL，或者表面活性剂与抗体的摩尔比为1:15-15:10；
 [0144] -注射用水；和
 [0145] -任选地盐(例如NaCl)，其中该盐的浓度为5-50mM，或者浓度为0.1-5mg/mL，或者盐与抗体的摩尔比为2:1-100:1。

[0146] 实施例

[0147] 材料和设备

[0148] 以下材料用于制备实施例中描述的制剂：

[0149]	化学药品	供应商
	L-组氨酸	Fisher
	L-精氨酸	Sigma
	L-甲硫氨酸	Sigma
	L-乳酸钠	Sigma
	L-乳酸	Sigma
	氯化钠	Sigma
	亚硫酸氢钠	Sigma
	L-抗坏血酸钠	Sigma
	L-色氨酸	Sigma
	聚山梨醇酯80	Sigma
	注射用水	HyClone

[0150] 分析技术和方案

[0151] 在随后的实施例和筛选实验中，出于下表所述的原因，采用以下方案的分析方法：

[0152]	分析方法	测试范围
[0153]	SEC	可溶性聚积物的量化
	IEX-HPLC	酸性和碱性物种的量化
	可视的评估	颗粒形成的外观、评价

[0154] 下面依次介绍上述每种分析方法的各个方案,并在实施例和筛选实验中引用的任何此类分析方法都使用这些方案。

[0155] 尺寸排除色谱法 (Size Exclusion Chromatography, SEC)

[0156] 采用Dionex Ultimate 3000UHPLC®的聚焦系统,在300mm乘7.8mm柱中使用5μm相二醇二氧化硅250Å孔包装材料,对托珠单抗制剂进行了高性能的尺寸排除色谱法。该柱用200mM磷酸钠缓冲液、250mM NaCl、pH7.0移动相平衡。流速为0.5mL/min,采用UV检测(280nm)。注射量为20μL。所有的分析都是在环境温度下进行的。

[0157] 离子交换色谱 (IEX-HPLC)

[0158] 利用Agilent Technologies 1200series HPLC®,在100mm乘4.6mm柱中使用7μm粒子,对托珠单抗制剂进行了高效离子交换色谱法。采用20mM磷酸钠缓冲液pH7、250mM NaCl、pH7.0流动相对柱进行平衡,并采用梯度法用20mM磷酸钠缓冲液、1M NaCl pH7.0进行洗脱。流速为0.3mL/min,采用UV检测(214nm和280nm)。注射量为10μL。所有分析均在40°C进行。

[0159] 可视的评估 (Visual inspection)

[0160] 使用2.9.20.European Pharmacopoeia Monograph(微粒子污染:可见粒子)对可见粒子进行了适当的检测。该仪器由一个观景台组成,包括:

[0161] • 一个竖立的合适大小的matt黑色板

[0162] • 一个位于黑色面板之后的竖立的适当大小的非眩光白色面板

[0163] • 一个可调节的灯架(lampholder),配有合适的遮光(shaded)白光源和合适的柔光镜(light diffuser)(一个包含两个13W荧光管,每个525mm长的合适的观景照明器)。观察点的光照强度保持在2000lux和3750lux之间。

[0164] 容器上的任何粘连标签都被去除,外壁(outside)清洗干燥。容器被轻轻旋转或倒置,确保空气气泡不被引入,并在白色面板前观察了大约5秒。程序在黑色面板前重复了一遍。任何粒子的存在被记录下来。

[0165] 实施例1-替代抗氧化剂对托珠单抗聚集的影响检测

[0166] 托珠单抗商用皮下(sc)制剂(ACTEMRA®)包含下列成分:

sc 制剂的成分
托珠单抗 (180mg/mL)
聚山梨醇酯 80
L-组氨酸和 L-组氨酸单盐酸盐
L-精氨酸和 L-精氨酸盐酸盐
L-甲硫氨酸
注射用水 (WFI)

[0168] pH 约 6.0

[0169] 经凝胶渗透色谱法(也称尺寸排除色谱法,SEC)测定,甲硫氨酸显著抑制在储存过

程中托珠单抗的高分子物种(HMWS)的形成。与仅含精氨酸的组合物相比,在含有精氨酸和甲硫氨酸的组合物中HMWS(二聚体形式)的形成比率相当低;例如,参见EP2238985的实施例1。然而,虽然甲硫氨酸是经批准的药品中的非活性成分,但由于其易迅速氧化,特别是高于冷藏温度,使用甲硫氨酸有一定的下降趋势,引起人们对其在加工和储存过程中的稳定性关注,以及由于氧化的甲硫氨酸的种类而产生的混杂性。因此,最好尽可能避免使用这种化合物。甲硫氨酸具有已知的抗氧化活性,在45°C储存时,测试了替代抗氧化剂对托珠单抗(180mg/ml)高分子量物种(HMWS)形成的影响。在一个包括下面成分的背景制剂中测试了这一效果:

- [0170] • L-组氨酸 (21mM)
- [0171] • L-精氨酸 (100mM)
- [0172] • 聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml)
- [0173] • 注射用水
- [0174] • pH 6.0

[0175] 在储存在45°C之前和之后的2周内,通过SEC和可视的评估对托珠单抗的聚集进行了评估。

[0176] 结果见表1。测试的两种抗氧化剂,亚硫酸氢钠和抗坏血酸钠,导致HMWS非常快速形成。此外,使用抗坏血酸钠在45°C下在2周后产生可视的沉淀。虽然同时使用乳酸钠和色氨酸导致了HMWS形成率的显著降低,但只有乳酸钠导致了HMWS的形成,这可与在存在甲硫氨酸的情况下所实现的相比(尽管仍然略高)。重要的是,与其他抗氧化剂如甲硫氨酸不同,乳酸钠在储存过程中也已知是非常稳定的。因此,乳酸钠被选为关键的稳定物种,并在随后的实施例中进行进一步的优化。

[0177] 表1.选定的抗氧化剂对45°C储存2周后托珠单抗组合物的%HMWS增加和可视评估的作用。所有制剂均含有L-组氨酸(21mM)、L-精氨酸(100mM)、聚山梨醇酯80(0.2mg/ml)和WFI,并调整为pH6.0。

[0178] 通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光

添加剂	HMWS 增加%	视觉评估
	(45°C 下 2 周)	(45°C 下 2 周)
[0179]	甲硫氨酸 (30 mM)	0.35
	乳酸盐 (50 mM)	0.42
	亚硫酸氢钠 (30 mM)	20.56
	抗坏血酸钠 (10 mM)	9.06
	色氨酸 (7 mM)	0.56

[0180] 实施例2-乳酸盐浓度对托珠单抗聚集的作用的研究

[0181] 评估乳酸钠浓度对在40°C和25°C储藏期间托珠单抗(180mg/ml)HMWS形成的作用。将该作用与甲硫氨酸(30mM)的作用进行比较,也与不含任何氧化剂的组合物比较。在一个包括下面成分的背景制剂中测试了这一效果:

- [0182] • L-组氨酸 (21mM)

[0183] • L-精氨酸 (100mM)

[0184] • 聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml)

[0185] • 注射用水 (WFI)

[0186] • pH 6.0

[0187] 在储存在40°C下4周和25°C下8周之前和之后,通过SEC和可视评估对托珠单抗的聚集进行了评估。

[0188] 结果见表2。结果显示,与含有甲硫氨酸 (30mM) 的同一组合物比较,不含甲硫氨酸的情况下HMWS增加率更高,证实了此前他人报道的甲硫氨酸的稳定作用(EP2238985)。结果还显示乳酸钠抑制HMWS形成。与高浓度 (25mM和50mM) 相比,乳酸钠在10mM浓度下的稳定作用似乎更为明显。使用10mM乳酸钠,其HMWS形成的抑制可与使用甲硫氨酸 (30mM) 所观察到的相比。

[0189] 表2.在40°C下4周和25°C下8周储存后,甲硫氨酸和乳酸钠对托珠单抗组合物的% HMWS增加和可视评估的作用。所有制剂均含有L-组氨酸 (21mM)、L-精氨酸 (100mM)、聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml) 和WFI,并调整为pH6.0。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

添加剂	HMWS 增加%	视觉评估	HMWS 增加%	视觉评估
	(40°C 下 4 周)	(40°C 下 4 周)	(25°C 下 8 周)	(25°C 下 8 周)
[0190]	甲硫氨酸 (30 mM)	0.23	通过	0.07
	无添加剂	0.42	通过	0.19
	乳酸钠 (50 mM)	0.32	通过	0.10
	乳酸钠 (25 mM)	0.33	通过	0.10
	乳酸钠 (10 mM)	0.28	通过	0.08

[0191] 实施例3-基于乳酸盐的制剂的进一步稳定性测试

[0192] 同时在一种基于乳酸盐的制剂中,同时在ACTEMRA®的皮下用 (180mg/ml) 和静脉内用 (20mg/ml) 制剂中测试了托珠单抗的稳定性。

[0193] 皮下 (sc) 用ACTEMRA®的制剂,内含托珠单抗 (180mg/ml)、L-组氨酸 (20mM)、L-精氨酸 (100mM)、L-甲硫氨酸 (30mM)、聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml) 和注射用水 (WFI),并调整为pH6.0。

[0194] 静脉内 (iv) 用ACTEMRA®的制剂,内含托珠单抗 (20mg/ml)、十二水合磷酸氢二钠和脱水磷酸二氢钠(作为15mM磷酸盐缓冲液)、聚山梨醇酯80 (0.5mg/ml)、蔗糖 (50mg/ml) 和WFI,并调整为pH6.5。

[0195] 180mg/ml和20mg/ml托珠单抗样品均使用相同的基于乳酸盐的组合物。该组合物含L-组氨酸 (21mM)、L-精氨酸 (100mM)、L-乳酸钠 (10mM)、聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml) 和WFI,并调整为pH6.0。

[0196] 用尺寸排除色谱法评估HMWS形成率。用离子交换色谱法评估酸性和碱性物种形成率。

[0197] 180mg/ml托珠单抗组合物的相关结果显示于表3和4。2个样品均通过了40°C下孵

育4周后的视觉评估检测(表3)。ACTEMRA®制剂与基于乳酸盐制剂间的HMWS形成率是比得上的(表3)。类似的,ACTEMRA®制剂与基于乳酸盐制剂间的酸性物种和碱性物种的形成率是比得上的(表4)。

[0198] 表3.皮下用和基于乳酸盐的制剂在T=0和40℃下储藏4周后的视觉评估和% HMWS。托珠单抗浓度=180mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0199]	制剂	视觉评估 (T=0)	视觉评估 (4 周)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.70	0.84
	基于乳酸盐的制剂	通过	通过	0.72	0.89

[0200] 表4.在T=0和40℃下储藏4周后皮下用和基于乳酸盐的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=180mg/ml。

[0201]	制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)
	ACTEMRA®制剂	11.14	20.51	9.54	11.14
	基于乳酸盐的制剂	11.18	20.68	9.04	11.91

[0202] 20mg/ml托珠单抗组合物的相关结果显示于表5和6。2个样品均通过了40℃下孵育4周后的视觉评估检测(表5)。40℃下孵育4周后的HMWS显现轻度降低,在基于乳酸盐的制剂中的降低更明显(表5)。其降低的原因尚未完全清楚,且不能确定是否发生一定程度的HMWS解离或者这种变化是否在分析误差范围内。无论如何,40℃下孵育未导致2种测试制剂的任何一种中HMWS增加。与静脉内用制剂相比,基于乳酸盐的制剂显现酸性物种形成率明显更低(表6)。这最可能是由于基于乳酸盐的制剂(pH6.0)和静脉内用制剂(pH6.5)的pH的不同。pH的差异也可解释与静脉内用制剂相比,基于乳酸盐的制剂中碱性物种形成率的轻度增高。总之,40℃下孵育后,与静脉内用制剂相比,基于乳酸盐的制剂中总电荷杂质(即酸性物种和碱性物种的总和)的增加明显降低(表6)。

[0203] 表5.静脉内用和基于乳酸盐的制剂在T=0和40℃下储藏4周后的视觉评估% HMWS。托珠单抗浓度=20mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0204]	制剂	视觉评估 (T=0)	视觉评估 (4 周)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.68	0.60
[0205]	基于乳酸盐的制剂	通过	通过	0.65	0.41

[0206] 表6.在T=0和40℃下储藏4周后静脉内用和基于乳酸盐的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=20mg/ml。

[0207]	制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)
	ACTEMRA®制剂	9.80	31.70	7.75	9.30
	基于乳酸盐的制剂	10.11	24.47	8.39	12.25

[0208] 实施例4-基于乳酸的制剂的进一步稳定性测试

[0209] 同时在一种基于乳酸的制剂中,在 ACTEMRA®的皮下用(180mg/ml)制剂中测试了托珠单抗的稳定性。

[0210] 皮下用和静脉内用 ACTEMRA®的制剂与实施例3中相同。

[0211] HMWS、酸性和碱性物种的评估如实施例3中进行。

[0212] 180mg/ml和20mg/ml托珠单抗样品均使用相同的基于乳酸的组合物。该组合物含L-组氨酸(21mM)、L-精氨酸(100mM)、L-乳酸(10mM)、氯化钠(10mM)、聚山梨醇酯80(0.2mg/ml)、WFI,并调整为pH6.0。

[0213] 含180mg/mL托珠单抗的制剂的结果显示于表7-12。

[0214] 经在40°C孵育高至8周(表7和表10)、在25°C孵育高至26周(表8和表11)及在5°C孵育高至26周(表9和表12)后评价样品。无论所孵育的长度/温度如何,所有制剂通过了视觉评估测试。在25°C(表8)和5°C(表9) ACTEMRA®制剂与基于乳酸的制剂间的HMWS形成率是比得上的,且在40°C下8周后基于乳酸的制剂的形成率轻度增高(表7)。在全部温度下(表10-12) ACTEMRA®制剂与基于乳酸的制剂间的酸性物种的形成率是比得上的,碱性物种的总体水平亦然。

[0215] 表7.在T=0和40°C储藏4和8周后皮下用和基于乳酸的制剂中视觉评估和%HMWS。托珠单抗浓度=180mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0216]	制剂	视觉评估 (T=0)	视觉评估 (8 周)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 周)	% HMWS (8 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.52	0.71	0.90
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.54	0.83	1.15

[0217] 表8.在T=0和25°C储藏高至26周后皮下用和基于乳酸的制剂中视觉评估和%HMWS。托珠单抗浓度=180mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0218]	制剂	视觉评估 (T=0)	视觉评估 (26 周)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 周)	% HMWS (8 周)	% HMWS (26 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.52	0.54	0.63	0.70
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.54	0.58	0.67	0.79

[0219] 表9.在T=0和5°C储藏高至26周后皮下用和基于乳酸的制剂中视觉评估和%HMWS。托珠单抗浓度=180mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0220]	制剂	视觉评估 (T=0)	视觉评估 (26 周)	% HMWS (T=0)	% HMWS (4 周)	% HMWS (8 周)	% HMWS (26 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.52	0.54	0.57	0.59
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.54	0.56	0.60	0.63

[0221] 表10. 在T=0和40°C下储藏4周和8周后皮下用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=180mg/ml。

[0222]	制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	酸性物种 (8 周)	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)	碱性物种 (8 周)
	ACTEMRA®制剂	13.43	30.39	40.57	9.98	9.71	12.35
	基于乳酸的制剂	13.13	30.22	41.09	9.04	12.51	12.26

[0223] 表11. 在T=0和25°C下储藏高至26周后皮下用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=180mg/ml。

[0224]	制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	酸性物种 (8 周)	酸性物种 (26 周)
	ACTEMRA®制剂	13.43	20.22	20.79	25.59
	基于乳酸的制剂	13.13	14.10	21.30	25.34
制剂	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)	碱性物种 (8 周)	碱性物种 (26 周)	
ACTEMRA®制剂	9.98	8.81	10.15	10.45	
基于乳酸的制剂	9.04	9.85	10.23	11.07	

[0225] 表12. 在T=0和5°C下储藏高至26周后皮下用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=180mg/ml。

[0226]	制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	酸性物种 (8 周 s)	酸性物种 (26 周)
	ACTEMRA®制剂	13.43	14.14	14.02	13.65
	基于乳酸的制剂	13.13	14.69	14.00	14.45
制剂	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)	碱性物种 (8 周)	碱性物种 (26 周)	
ACTEMRA®制剂	9.98	9.28	8.86	9.52	
基于乳酸的制剂	9.04	8.27	8.48	8.48	

[0227] 含20mg/mL托珠单抗的制剂的结果显示于表13-18。

[0228] 在与含180mg/mL托珠单抗的制剂相同的条件下评价样品。

[0229] 无论所孵育的长度/温度如何,所有制剂通过了视觉评估测试。

[0230] 在5°C (表15) ACTEMRA®制剂与基于乳酸的制剂间的HMWS形成率是比得上的,且在40°C下8周后基于乳酸的制剂的形成率轻度增高(表13)。而相反,在从4周高至26周达到稳定水平之前,与ACTEMRA®制剂相比,在25°C (表14) 4周后的基于乳酸的制剂的HMWS形成率更明显地降低。其降低的原因尚未完全清楚,且不能确定是否发生一定程度的HMWS解离或

者这种变化是否在分析误差范围内。与 ACTEMRA®制剂相比,在40°C和25°C,基于乳酸的制剂显现了更低的酸性物种形成率(表16-17)。这最可能是由于基于乳酸盐的制剂(pH6.0)和静脉内用制剂(pH6.5)的pH的不同。pH的差异也可解释与静脉内用制剂相比,基于乳酸盐的制剂中碱性物种形成率的轻度增高。相反地,在5°C下2种制剂的酸性和碱性物种水平总体上长期稳定。

[0231] 表13. 在T=0和40°C储藏8周后静脉内用和基于乳酸盐的制剂中视觉评估和% HMWS。托珠单抗浓度为20mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0232]	制剂	视觉评估	视觉评估	% HMWS	% HMWS
		(T=0)	(40°C 下 8 周)	(T=0)	(40°C 下 8 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.50	1.03
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.49	1.11

[0233] 表14. 在T=0和25°C储藏高至26周后静脉内用和基于乳酸的制剂中视觉评估和% HMWS。托珠单抗浓度=20mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0234]	制剂	视觉评估	视觉评估	% HMWS	% HMWS	% HMWS	% HMWS
		(T=0)	(26 周)	(T=0)	(4 周)	(8 周)	(26 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.50	0.44	0.48	0.56
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.49	0.37	0.38	0.37

[0235] 表15. 在T=0和5°C储藏高至26周后静脉内用和基于乳酸的制剂中视觉评估和% HMWS。托珠单抗浓度=20mg/ml。通过=无可见颗粒的澄清溶液;失败=颗粒形成和/或乳光。

[0236]	制剂	视觉评估	视觉评估	% HMWS	% HMWS	% HMWS	% HMWS
		(T=0)	(26 周)	(T=0)	(4 周)	(8 周)	(26 周)
	ACTEMRA®制剂	通过	通过	0.50	0.47	0.47	0.45
	基于乳酸的制剂	通过	通过	0.49	0.44	0.44	0.41

[0237] 表16. 在T=0和40°C下储藏4周和8周后静脉内用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=20mg/ml。

[0238]	制剂	酸性物种	酸性物种	酸性物种	碱性物种	碱性物种	碱性物种
		(T=0)	(4 周)	(8 周)	(T=0)	(4 周)	(8 周)
	ACTEMRA®制剂	13.36	40.12	55.66	9.09	7.64	8.93
	基于乳酸的制剂	13.10	29.34	41.59	9.21	9.90	13.47

[0239] 表17. 在T=0和其后25°C下储藏高至26周静脉内用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=20mg/ml。

制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	酸性物种 (8 周)	酸性物种 (26 周)
[0240] ACTEMRA®制剂	13.36	22.19	23.60	32.96
	基于乳酸的制剂	13.10	19.33	20.32
制剂	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)	碱性物种 (8 周)	碱性物种 (26 周)
	ACTEMRA®制剂	9.09	9.19	9.37
基于乳酸的制剂	9.21	8.89	10.41	9.79

[0241] 表18. 在T=0和其后5°C下储藏高至26周静脉内用和基于乳酸的制剂中酸性和碱性物种的评估。托珠单抗浓度=20mg/ml。

制剂	酸性物种 (T=0)	酸性物种 (4 周)	酸性物种 (8 周)	酸性物种 (26 周)
[0242] ACTEMRA®制剂	13.36	14.54	14.71	14.65
	基于乳酸的制剂	13.10	14.44	13.86
制剂	碱性物种 (T=0)	碱性物种 (4 周)	碱性物种 (8 周)	碱性物种 (26 周)
	ACTEMRA®制剂	9.09	8.03	8.27
基于乳酸的制剂	9.21	8.29	8.79	9.58

[0243] 参考文件

- [0244] 1) W003/068260。
- [0245] 2) W02009/084659。
- [0246] 3) W002/13860。
- [0247] 4) W02011/085158。
- [0248] 5) W02013/063510。
- [0249] 6) EP2238985。

- [0001] 序列表
[0002] <110> 德国费森尤斯卡比有限公司 (FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH)
[0003] <120> 液体药物组合物
[0004] <150> 16196625.4
[0005] <151> 2016-10-31
[0006] <160> 2
[0007] <170> SIPOSequenceListing 1.0
[0008] <210> 1
[0009] <211> 107
[0010] <212> PRT
[0011] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0012] <400> 1
[0013] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0014] 1 5 10 15
[0015] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
[0016] 20 25 30
[0017] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0018] 35 40 45
[0019] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0020] 50 55 60
[0021] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0022] 65 70 75 80
[0023] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
[0024] 85 90 95
[0025] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0026] 100 105
[0027] <210> 2
[0028] <211> 119
[0029] <212> PRT
[0030] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[0031] <400> 2
[0032] Xaa Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
[0033] 1 5 10 15
[0034] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
[0035] 20 25 30
[0036] His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
[0037] 35 40 45
[0038] Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

[0039]	50	55	60
[0040]	Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
[0041]	65	70	75
[0042]	Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0043]		85	90
[0044]	Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		95
[0045]		100	105
[0046]	Ser Leu Val Thr Val Ser Ser		110
[0047]		115	