



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102905692 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201180026538. 4

A61K 39/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 26

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

10164298. 1 2010. 05. 28 EP

61/351522 2010. 06. 04 US

W0 2004039826 A1, 2004. 05. 13, 第 48 页最后 1 段、第 47 页第 2 段、第 50 页第 2 段, 权利要求 39.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2012. 11. 28

US 20040197324 A1, 2004. 10. 07, 权利要求 1、第 29 页第 0297 段、第 7-8 页第 0071、0077 段, 第 1 页第 0001 段, 第 19 页 0202 段.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/EP2011/058648 2011. 05. 26

W0 2004016243 A2, 2004. 02. 26, 第 9 页第 2 段.

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02011/147921 EN 2011. 12. 01

US 20040191243 A1, 2004. 09. 30, 第 58 页实施例 2.

(73) 专利权人 诺沃-诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

W0 2008086395 A2, 2008. 07. 17, 第 60 页实施例 10.

(72) 发明人 H·帕沙德 D·K·恩格伦

CN 101410137 A, 2009. 04. 15, 全文.

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

US 20090312236 A1, 2009. 12. 17, 第 9-10 页第 0068 段.

审查员 齐洁

代理人 孔青 庞立志

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/14(2006. 01)

A61K 47/18(2006. 01)

A61K 47/26(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书25页

(54) 发明名称

包含抗体和防腐剂的稳定的多剂量组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含蛋白(特别是但非唯一地包含稳定抗体)的稳定、多剂量的液体组合物,并且涉及所述组合物在治疗特别是在所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

1. 一种包含抗体和两种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物,其中所述两种防腐剂选自苯酚和间甲酚。
2. 权利要求 1 的组合物,其中抗体为抗-TFPI 抗体。
3. 权利要求 2 的组合物,其中抗-TFPI 抗体为 HzTFPI4F36。
4. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其中所述组合物内存在的防腐剂的量为 0.001-2% w/v。
5. 权利要求 4 的组合物,其中所述组合物内存在的防腐剂的量为 0.002-1% w/v。
6. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,将其缓冲至 5-7 的 pH。
7. 权利要求 6 的组合物,将其缓冲至 6.0-7.0 的 pH。
8. 权利要求 6 的组合物,将其缓冲至 6.0 或 6.5 的 pH。
9. 权利要求 6 的组合物,将其缓冲至 6.5 的 pH。
10. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其另外包含张度改性剂。
11. 权利要求 10 的组合物,其中张度改性剂为蔗糖或丙二醇。
12. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其中所述组合物内存在的抗体的浓度为 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250 或 300 mg/ml。
13. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其中不存在表面活性剂。
14. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其包含:
 - (a) 100 mg/ml 抗体;
 - (b) 25 mM 氯化钠;
 - (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂;
 - (d) 25 mM 精氨酸;
 - (e) 0.001% 聚山梨酯 80;
 - (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚;
 - (g) 120 mM 蔗糖;将其缓冲至 6.5 的 pH。
15. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其包含:
 - (a) 100 mg/ml 抗体;
 - (b) 25 mM 氯化钠;
 - (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂;
 - (d) 25 mM 精氨酸;
 - (e) 0.01% 聚山梨酯 80;
 - (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚;
 - (g) 120 mM 蔗糖;将其缓冲至 6.5 的 pH。
16. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其包含:
 - (a) 100 mg/ml 抗体;
 - (b) 25 mM 氯化钠;
 - (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂;
 - (d) 25 mM 精氨酸;

- (e) 0.01% 聚山梨酯 80 ;
 - (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚 ;
 - (g) 120 mM 蔗糖 ;
- 将其缓冲至 6 的 pH。
17. 用于治疗的权利要求 1-3 中任一项的组合物。
18. 用于治疗凝血病的权利要求 1-3 中任一项的组合物。
19. 用于治疗炎症性疾病的权利要求 1 的组合物。

包含抗体和防腐剂的稳定的多剂量组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含蛋白（特别是但非唯一地包含稳定抗体）的稳定、多剂量的液体组合物，并且涉及所述组合物在治疗特别是在所述稳定蛋白的皮下递送中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 免疫球蛋白、单克隆抗体（mAb）和人源化抗体已作为药品开发多年。开发 mAb 的多剂量制剂的动机很明显，因为其重复剂量的潜力对患者更便利。然而，多剂量制剂须包含抗微生物剂以防护其在多剂量停药期间免受微生物污染。相比单剂量容器，包含防腐剂的剂量制剂提供数个优点。例如，由于可从相同的容器获得不同大小的剂量，产品损耗被降到最低。另外，在一段时间内可从相同的容器获得剂量而无需担心微生物生长。此外，由于多剂量在单个小瓶中提供，这使包装减到最少。

[0004] 因此有对稳定的多剂量的液体药物抗体组合物的巨大需要。

[0005] 然而，防腐剂对蛋白稳定性的影响是一个主要问题。已知抗微生物防腐剂与蛋白相互作用并导致稳定性问题例如聚集。因此，在药物产品开发过程中，确定一定浓度（该浓度还提供所需的抗微生物功效）下的制剂相容的防腐剂是主要的挑战。一致认为 mAb 的高浓度制剂的开发对 mAb 的物理稳定性和化学稳定性形成严重的挑战，例如可溶性聚集物和不溶性聚集物的形成增加，其增强了免疫应答的可能性并产生低的生物活性。

[0006] 在液体药物组合物的储藏期间通过多肽的聚集物形成可对所述多肽的生物活性产生不利影响，导致药物组合物疗效的丧失。此外，聚集物的形成可导致其它问题例如当利用输注系统给予包含多肽的药物组合物时管道系统、膜或泵的堵塞。

[0007] US 2004/0009168 (Kaisheva 等) 描述了包含防腐剂的剂量 IgG 制剂。WO 2008/071394 (F. Hoffmann-La Roche) 描述了包含淀粉状蛋白-β 肽抗体的稳定的药物胃肠外制剂。US 2007/0053871 (Li 等) 描述了包含蛋白或抗体、去稳定浓度的防腐剂和稳定浓度的渗透剂 (osmolyte) 的稳定的药物制剂。WO 00/15224 (Eli Lilly 和 Company) 描述了包含蛋白、疏水防腐剂和烟酰胺的稳定且可溶的制剂。WO 2008/121615 (MedImmune, Inc) 描述了抗体的高度浓缩的液体制剂。WO 2009/070642 (MedImmune, Inc) 描述了双特异性抗体的稳定的冻干制剂。US 2004/0197324 (Genentech, Inc) 描述了具有减少的黏度的高度浓缩的抗体和蛋白制剂，其为稳定的、相对等渗的且低浊度的。US 2008/0112953 (Amgen, Inc) 描述了包含 EGFR 抗体和谷氨酸缓冲液的稳定制剂。US 6,875,432 (Genentech, Inc) 描述了具有减少的黏度的浓缩蛋白制剂。US 6,685,940 (Genentech, Inc) 描述了适合皮下给予的稳定的冻干蛋白制剂。US 2008/0071063 (MedImmune, Inc) 描述了包含变体 Fc 区的稳定制剂，其通过减少迅速聚集倾向改善稳定性。

[0008] 发明简述

[0009] 依据本发明的第一个方面，提供包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0010] 依据本发明的第二个方面，提供用于治疗的本文限定的稳定、多剂量的液体组合物。

[0011] 发明详述

[0012] 依据本发明的第一个方面,提供包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0013] 已报道包含防腐剂,例如苯酚的单克隆抗体制剂导致可溶性和不溶性蛋白聚集物。尽管苯酚在许多基于肽和蛋白的药物中使用,但关于该防腐剂与蛋白制剂之间的相互作用仅有一些报道。已进一步报道苯甲醇导致重组人干扰素- γ (rhIFN- γ)、重组人粒细胞集落刺激因子 (rhGCSF)、重组人白细胞介素-1 受体拮抗物 (rhIL-1ra) 和单克隆抗体制剂的聚集。大多数蛋白聚集与蛋白构象变性或不稳定有关是常识。已证实苯甲醇与部分未折叠的蛋白结合并加快其聚集。在对单克隆抗体制剂的研究中,1% 浓度的苯甲醇导致浑浊和形成可溶性聚集物。在相同的单克隆抗体制剂中大于 2% 的苯甲醇浓度导致蛋白沉淀。

[0014] 本文呈现的数据出人意料地显示包含抗体与多种不同防腐剂组合的制剂,导致制剂在 40°C 下储藏 4 周期间和 5°C 和 40°C 下储藏 3 个月内具有低含量的聚集物。

[0015] 术语“稳定组合物”是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。

[0016] 本文所用术语蛋白组合物的“物理稳定性”是指蛋白因暴露于热-机械应力和/或与去稳定的界面和表面(例如疏水表面和界面)相互作用所致,形成蛋白的无生物活性的和/或不溶性聚集物的倾向。含水的蛋白组合物的物理稳定性在使装在合适容器(如药筒或小瓶)内的组合物暴露后通过目视检查和/或浊度测定来评估。由于瑞利散射(Raleigh scattering),表现出乳白色是单克隆抗体的高度浓缩制剂的固有性质。因此,当组合物在日光下显示出可见混浊时,其不可归类为与蛋白聚集有关的物理不稳定。然而,当在日光下有可见的沉淀物或相分离时,将制剂归类为物理不稳定。

[0017] 本文所用术语蛋白组合物的“化学稳定性”是指蛋白结构的化学共价变化,其导致形成与天然的蛋白结构相比具有潜在较低的生物效能和/或潜在增强的免疫原性的化学降解产物。各种化学降解产物可视天然蛋白的类型和性质以及该蛋白所暴露的环境而形成。化学降解的消除几乎不可能完全避免,在蛋白组合物的储藏和使用期间常常见到化学降解产物的量增加,这为本领域技术人员熟知。大部分蛋白易于脱酰胺,即其中谷氨酰胺酰基残基或天冬酰胺酰基残基中的侧链酰胺基被水解形成游离羧酸的过程。其它的降解途径涉及高分子量转化产物的形成,其中两个以上蛋白分子彼此通过转酰胺基作用和/或二硫化物相互作用共价结合,导致共价结合的二聚体、寡聚体和多聚体降解产物形成(Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992)。

[0018] 可提及氧化作用(例如甲硫氨酸残基的氧化作用)作为化学降解的另一变体。蛋白组合物的化学稳定性可通过以下来评估:测量经暴露于不同环境条件(降解产物的形成往往可通过例如增加温度而加速)后不同时间点的化学降解产物的量。各单独降解产物的量通常通过使用各种色谱技术(例如 SEC-HPLC 和/或 RP-HPLC) 根据分子大小和/或电荷分离降解产物来确定。

[0019] 具体而言 SEC-HPLC 用于蛋白聚集物的定量。例如样品可利用 TSK G3000 SWXL 柱、等度洗脱和随后 214 nm 处的 UV 检测来分析。该方法用于确定单体 IgG 含量和由通过凝胶树脂依照大小分离的二聚体物类或更大的物类组成的 % 高分子量蛋白(HMWP)。相对于通过

所述方法检测的总蛋白含量,来确定单体含量和 % HMWP。

[0020] 因此,如上所略述,稳定组合物是指具有令人满意的物理稳定性、令人满意的化学稳定性或令人满意的物理和化学稳定性的组合物。制剂的令人满意的稳定性可通过 % 高分子量蛋白的增加 (Δ % HMWP) 测定。制剂的令人满意的稳定性可为其中测试期间制剂中作为聚集物存在的蛋白的增加 (Δ % HMWP) 少于 10% 并且优选少于 5%。一般而言,组合物在使用和储藏期间(遵循推荐的使用和储藏条件)必须稳定直至达到到期日。

[0021] 本文所用术语“蛋白”、“多肽”和“肽”意指由通过肽键连接的至少五个组成性氨基酸组成的化合物。所述组成性氨基酸可来自由遗传密码编码的氨基酸组,其可为并非由遗传密码编码的天然氨基酸以及合成氨基酸。并非由遗传密码编码的天然氨基酸例如羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、磷酸丝氨酸、D-丙氨酸和 D-谷氨酰胺。合成氨基酸包括通过化学合成生产的氨基酸,即由遗传密码编码的氨基酸的 D-异构体,例如 D-丙氨酸和 D-亮氨酸、Aib (α -氨基异丁酸)、Abu (α -氨基丁酸)、Tle (叔丁基甘氨酸)、 β -丙氨酸、3-氨基苯甲酸和邻氨基苯甲酸。

[0022] 术语“防腐剂”是指防止组合物中微生物生长的药学上可接受的赋形剂。更特别地,本发明提供包含防腐剂的多剂量液体组合物,防腐剂防护组合物免受微生物污染。

[0023] 在一个实施方案中,组合物内存在的防腐剂的量为 0.001-2% (w/v)。在一个实施方案中,组合物内存在的防腐剂的量为 0.002-1% (w/v)。

[0024] 在一个实施方案中,一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵、硫柳汞或其任何组合。在一个实施方案中,一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇。

[0025] 在一个实施方案中,组合物包含单一的防腐剂。在一个实施方案中,组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的单一防腐剂。

[0026] 当组合物包含苯酚作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯酚的量通常为 0.1-1% (w/v),例如 0.1-0.5% (w/v),例如 0.15 或 0.5% (w/v),特别地,0.25-0.5% (w/v)。

[0027] 当组合物包含间甲酚作为单一防腐剂时,组合物内存在的间甲酚的量通常为 0.1-1% (w/v),例如 0.1-0.5% (w/v),例如 0.15 或 0.35% (w/v),特别地,约 0.3% (w/v)。

[0028] 当组合物包含苯甲醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯甲醇的量通常为 0.1-2% (w/v),例如 0.1-1.5% (w/v),例如 0.5-1.1% (w/v),特别地,约 1% (w/v)。

[0029] 当组合物包含氯丁醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的氯丁醇的量通常为 0.1-1% (w/v),例如 0.25-0.75% (w/v),例如 0.3 或 0.6% (w/v),特别地,约 0.3%-0.5% (w/v)。

[0030] 当组合物包含羟苯甲酯作为单一防腐剂时,组合物内存在的羟苯甲酯的量通常为 0.1-0.5% (w/v),例如约 0.2% (w/v)。

[0031] 当组合物包含羟苯丙酯作为单一防腐剂时,组合物内存在的羟苯丙酯的量通常为 0.1-0.5% (w/v),例如约 0.2% (w/v)。

[0032] 当组合物包含苯氧乙醇作为单一防腐剂时,组合物内存在的苯氧乙醇的量通常为 0.1-2% (w/v),例如约 1% (w/v)。

[0033] 当组合物包含硫柳汞作为单一防腐剂时,组合物内存在的硫柳汞的量通常为

0.002-0.01% (w/v)。

[0034] 在又进一步的实施方案中,组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的单一防腐剂。

[0035] 在一个实施方案中,组合物包含两种以上防腐剂。在一个实施方案中,组合物包含两种防腐剂。本文呈现的数据出人意料地证实与单独的防腐剂存在时观察到的聚集相比,包含两种防腐剂的组合物中观察到较低量的聚集物。在又进一步的实施方案中,组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的两种防腐剂。在又进一步的实施方案中,组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的两种防腐剂。此类包含两种防腐剂的组合物的实例包括:苯酚和间甲酚;苯甲醇和氯丁醇。

[0036] 应理解的是当组合物中存在两种以上防腐剂时,各单独防腐剂的浓度通常低于使用单个防腐剂时的浓度。

[0037] 例如,当组合物包含苯酚和间甲酚作为包含两种防腐剂的组合物,组合物内存在的苯酚的量通常为0.1-0.75% (w/v),例如0.1-0.5% (w/v),例如0.15或0.5% (w/v),组合物内存在的间甲酚的量通常为0.1-0.5% (w/v),例如0.15-0.4% (w/v),例如0.18或0.35% (w/v)。

[0038] 此外,当组合物包含苯甲醇和氯丁醇作为包含两种防腐剂的组合物,组合物内存在的苯甲醇的量通常为0.25-1% (w/v),例如0.4-0.9% (w/v),例如0.5或0.8% (w/v),组合物内存在的氯丁醇的量通常为0.1-0.5% (w/v),例如0.1-0.4% (w/v),例如0.11或0.3% (w/v)。

[0039] 在一个实施方案中,组合物另外包含盐。在一些实施方案中,盐在相关 pH 可具有缓冲能力。在一个实施方案中,盐为无机盐、或有机盐或这些的一种或多种的组合。在一个实施方案中,所述盐选自氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌、醋酸钠、氨基酸或其组合。

[0040] 在一个实施方案中,盐为氯化钠或氯化镁,任选与其它盐组合。在一个实施方案中,盐为盐酸精氨酸。在一个实施方案中,盐为无机盐和盐酸精氨酸的组合。

[0041] 在一个实施方案中,盐为氨基酸。在一个实施方案中,使用氨基酸的 L- 立体异构体。在一个实施方案中,盐选自精氨酸、甘氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、或谷氨酸或其组合。在一个实施方案中,所述氨基酸为精氨酸或甘氨酸。在一个实施方案中,所述氨基酸为精氨酸,例如 L- 精氨酸。所述氨基酸可以其盐的形式或以其游离形式(任何合适的)加入组合物中。

[0042] 在一个实施方案中,组合物另外包含缓冲剂。在一个实施方案中,缓冲剂为合适的药理学上可接受的缓冲剂,其包括药理学上可接受的碱和药理学上可接受的酸两者。在一个实施方案中,缓冲剂具有 4-8 的 pKa,例如 5-7。在一些实施方案中,缓冲剂可为盐。

[0043] 药理学上可接受的碱和药理学上可接受的酸的实例可包括无机的无毒酸/碱和有机的无毒酸/碱,例如其为本领域熟知。实例为醋酸钠(disodium acetate)、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠和三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。这些特定的缓冲剂中的每一种构成本发明的备选的实施方案。在一个实施方案中,所述药理学上可接受的缓冲剂包含组氨酸、马

来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。在一个实施方案中,药学上可接受的缓冲剂包括组氨酸。

[0044] 在一个实施方案中,缓冲剂具有距组合物的靶 pH ± 1 个 pH 单位的 pKa 值。

[0045] 在一个实施方案中,将组合物缓冲至 5-7 的 pH,例如 5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 或 7.0 的 pH 或其间的任何范围限定的 pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至 6.0-7.0 的 pH,例如 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 或 7.0 的 pH 或其间的任何范围限定的 pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至 6.0-6.5 的 pH。在一个实施方案中,将组合物缓冲至 6.0 或 6.5 的 pH,例如 6.5 的 pH。

[0046] 在一个实施方案中,组合物另外包含表面活性剂。在本发明的一个实施方案中,所述表面活性剂选自:去垢剂、乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化 (polyglycolyzed) 甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(例如泊洛沙姆 (poloxamer) 例如 Pluronic®F68、泊洛沙姆 188 和 407、Triton X-100)、聚氧乙烯化山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯和聚乙烯衍生物例如烷基化和烷氧基化衍生物(聚山梨酯,例如 Tween-20、Tween-40、Tween-80 和 Brij-35)、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、二酸甘油酯或其聚氧乙烯衍生物、醇类、甘油、凝集素类和磷脂类(例如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、双磷脂酰甘油和鞘磷脂)、磷脂衍生物(例如二棕榈酰磷脂酸)和溶血磷脂衍生物(例如棕榈酰溶血磷脂酰-L-丝氨酸和乙醇胺、胆碱、丝氨酸或苏氨酸的 1-酰基-sn-甘油-3-磷酸酯)及溶血磷脂酰胆碱和磷脂酰胆碱的烷基、烷氧基(烷基酯)、烷氧基(烷基醚)衍生物,例如溶血磷脂胆碱的月桂酰和肉豆蔻酰衍生物、二棕榈酰磷脂酰胆碱以及极性头基团(即胆碱类、乙醇胺类、磷脂酸、丝氨酸类、苏氨酸类、甘油、肌醇)的修饰物,和带正电的 DODAC、DOTMA、DCP、BISHOP、溶血磷脂酰丝氨酸和溶血磷脂酰苏氨酸以及甘油磷酸脂类(例如脑磷脂)、甘油糖脂类(例如吡喃型半乳糖苷 (galactopyransoide))、鞘糖脂类(例如神经酰胺、神经节苷脂)、十二烷基磷酸胆碱、鸡蛋溶血卵磷脂、梭链孢酸衍生物(例如牛磺二氢梭链孢酸钠等)、长链脂肪酸及其 C6-C12 盐(例如油酸和辛酸)、酰基肉毒碱类及衍生物、赖氨酸、精氨酸或组氨酸的 N^α-酰化衍生物、或者赖氨酸或精氨酸的侧链酰化衍生物、包括赖氨酸、精氨酸或组氨酸与中性或酸性氨基酸的任何组合的二肽的 N^α-酰化衍生物、包括一个中性氨基酸与两个带电氨基酸的任何组合的三肽的 N^α-酰化衍生物、DSS(多库酯钠, CAS 登记号 [577-11-7])、多库酯钙, CAS 登记号 [128-49-4]、多库酯钾, CAS 登记号 [7491-09-0])、SDS(十二烷基硫酸钠或月桂基硫酸钠)、辛酸钠、胆酸或其衍生物、胆汁酸及其盐、甘氨酸或牛磺酸缀合物、熊脱氧胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、N-十六烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙磺酸盐、阴离子(烷基-芳基-磺酸盐类)一价表面活性剂、两性离子表面活性剂(例如 N-烷基-N,N-二甲基铵基-1-丙磺酸盐、3-氯酰氨基-1-丙基二甲基铵基-1-丙磺酸盐、阳离子表面活性剂(季铵碱)(例如溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓)、非离子型表面活性剂(例如十二烷基 β-D-吡喃葡萄糖苷)、poloxamine(例如 Tetronic's),其为衍生自依次将环氧丙烷和环氧乙烷加成至乙二胺的四官能嵌段共聚物,或者所述表面活性剂可选自咪唑啉衍生物或其混合物。这些特定表面活性剂的每一种构成本发明的备选的实施方案。在一个实施方案中,表面活性剂为 Tween 80(即聚山梨酯 80)。

[0047] 表面活性剂在药物组合物中的应用为技术人员所熟知。为了方便,作出对 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版,2000 的引用。

[0048] 在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为 0.01% 以下。在一个实施方案中,组合物内存在的表面活性剂的量为 0.0075% 以下,即 0.001%-0.005%,例如 0.001%。在一个实施方案中,无表面活性剂存在。

[0049] 在一个实施方案中,组合物另外包含张度改性剂。合适的张度改性剂的实例包括:盐(例如氯化钠)、多元醇(例如丙二醇、甘油、木糖醇、甘露醇或 D-山梨醇)、单糖(葡萄糖或麦芽糖)、二糖(例如蔗糖)、氨基酸(L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)、聚乙二醇(例如 PEG 400)或其混合物。在一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖、甘露醇或丙二醇。在一个实施方案中,张度改性剂为蔗糖。在一些实施方案中,组合物(如上所述)中的缓冲剂和/或盐也作为张度改性剂起作用或者所述张度改性剂作为缓冲剂和/或盐起作用(因此在此类情况下同样地计算张度改性剂的浓度)。

[0050] 在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为 50-250 mM,例如 100-200 mM,例如 100、110、120、130、140、150、160、170、180、190 或 200 中任一个或它们之间的任何范围。在一个实施方案中,组合物内存在的张度改性剂的量为 150 mM。

[0051] 在一个实施方案中,组合物是等渗的。

[0052] 依照本发明的进一步的方面,提供包含蛋白和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0053] 在一个实施方案中,蛋白为免疫球蛋白。在一个实施方案中,蛋白为抗体。在一个实施方案中,蛋白为单克隆抗体(mAb)。在一个实施方案中,蛋白为 IgG4 抗体。

[0054] 术语“抗体”涵盖了单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白 Fc 区的全长抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、双特异性抗体、双链抗体、单链分子以及抗体片段(例如 Fab、F(ab')₂和 Fv)。

[0055] 本文所用术语“单克隆抗体”是指从基本均一的抗体的群体中获得的抗体,即除非可微量存在的可能天然存在的突变之外,构成该群体的个体抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异的,针对单一抗原位点。除其特异性外,单克隆抗体的优势在于它们通过杂交瘤培养合成,不被其它免疫球蛋白污染。修饰词“单克隆”表示获自抗体的基本均一的群体的抗体的特征,并且不应理解为需要通过任何特别的方法生产抗体。

[0056] 可配制至本发明的稳定组合物中的合适抗体的实例包括:3F8、阿巴伏单抗(Abagovomab)、阿昔单抗(Abciximab)、ACZ885(卡那单抗(canakinumab))、阿达木单抗(Adalimumab)、阿德木单抗(Adecatumumab)、阿非莫单抗(Afelimomab)、阿托珠单抗(Afutuzumab)、培化阿珠单抗(Alacizumab pegol)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、喷替酸阿妥莫单抗(Altumomab pentetate)、麻安莫单抗(Anatumomab mafenatox)、安芦珠单抗(Anrukinzumab)(IMA-638)、阿泊珠单抗(Apolizumab)、阿西莫单抗(Arcitumomab)、阿塞珠单抗(Aselizumab)、Atlizumab(托珠单抗(tocilizumab))、阿托木单抗(Atorolimumab)、巴匹珠单抗(Bapineuzumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、巴士昔单抗(Bavituximab)、贝妥莫单抗(Bectumomab)、贝利木单抗(Belimumab)、柏替莫单抗(Bertilimumab)、贝索单抗(Besilesomab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、比西单抗(Biciromab)、比伐单抗-DM1(Bivatuzumab mertansine)、兰妥莫单抗

(Blinatumomab)、Brentuximab vedotin、Briakinumab、卡那单抗 (Canakinumab)、美坎珠单抗 (Cantuzumab mertansine)、卡罗单抗喷地肽 (Capromab pendetide)、卡妥索单抗 (Catumaxomab)、西利珠单抗 (Cedelizumab)、培舍珠单抗 (Certolizumab pegol)、西妥昔单抗 (Cetuximab)、泊西他珠单抗 (Citatumumab bogatox)、西妥木单抗 (Cixutumumab)、克立昔单抗 (Clenoliximab)、Clivatuzumab tetraxetan、CNT0 148 (戈利木单抗 (golimumab))、CNT0 1275 (优特克单抗 (ustekinumab))、可那木单抗 (Conatumumab)、达西珠单抗 (Dacetuzumab)、达克珠单抗 (Daclizumab)、地舒单抗 (Denosumab)、地莫单抗 (Detumomab)、阿托度单抗 (Dorlimomab aritox)、Dorlixizumab、依美昔单抗 (Ecrumeximab)、依库珠单抗 (Eculizumab)、埃巴单抗 (Edobacomab)、依决洛单抗 (Edrecolomab)、依法珠单抗 (Efalizumab)、依夫单抗 (Efungumab)、艾西莫单抗 (Elsilimomab)、培戈赖莫单抗 (Enlimomab pegol)、西依匹莫单抗 (Epitumomab cituxetan)、依帕珠单抗 (Epratuzumab)、厄利珠单抗 (Erlizumab)、厄马索单抗 (Ertumaxomab)、埃达珠单抗 (Etaracizumab)、艾韦单抗 (Exbivirumab)、法索单抗 (Fanolesomab)、法拉莫单抗 (Faralimomab)、非维珠单抗 (Felvizumab)、非扎奴单抗 (Fezakinumab)、芬妥木单抗 (Figitumumab)、芳妥珠单抗 (Fontolizumab)、福拉韦单抗 (Foravirumab)、夫苏木单抗 (Fresolimumab)、加利昔单抗 (Galiximab)、Gantenerumab、加维莫单抗 (Gavilimomab)、吉妥珠单抗奥佐米星 (Gemtuzumab ozogamicin)、戈利木单抗 (Golimumab)、戈利昔单抗 (Gomiliximab)、Ibalizumab、替伊莫单抗 (Ibritumomab tiuxetan)、伊戈伏单抗 (Igovomab)、英西单抗 (Imciromab)、英利昔单抗 (Infliximab)、英妥木单抗 (Intetumumab)、伊诺莫单抗 (Inolimumab)、伊珠单抗奥佐米星 (Inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗 (Ipilimumab)、伊妥木单抗 (Iratumumab)、凯利昔单抗 (Keliximab)、拉贝珠单抗 (Labetuzumab)、来金珠单抗 (Lebrikizumab)、来马索单抗 (Lemalesomab)、乐地单抗 (Lerdelimumab)、来沙木单抗 (Lexatumumab)、利韦单抗 (Libivirumab)、林妥珠单抗 (Lintuzumab)、鲁卡木单抗 (Lucatumumab)、鲁昔单抗 (Lumiliximab)、马帕木单抗 (Mapatumumab)、马司莫单抗 (Maslimomab)、马妥珠单抗 (Matuzumab)、美泊利单抗 (Mepolizumab)、美替木单抗 (Metelimumab)、米拉珠单抗 (Milatumumab)、明瑞莫单抗 (Minretumomab)、米妥莫单抗 (Mitumomab)、莫罗木单抗 (Morolimumab)、莫他珠单抗 (Motavizumab)、莫罗单抗-CD3 (Muromonab-CD3)、MYO-029 (司他莫单抗 (stamulumab))、他那可单抗 (Nacolumab tafenatox)、他那莫单抗 (Naptumomab estafenatox)、那他珠单抗 (Natalizumab)、奈巴库单抗 (Nebacumab)、奈昔木单抗 (Necitumumab)、奈瑞莫单抗 (Nerelimomab)、尼妥珠单抗 (Nimotuzumab)、疏诺莫单抗 (Nofetumomab merpentan)、奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab)、奥度莫单抗 (Odulimumab)、奥法木单抗 (Ofatumumab)、奥马珠单抗 (Omalizumab)、莫奥珠单抗 (Opotuzumab monatox)、奥戈伏单抗 (Oregovomab)、奥昔珠单抗 (Otelixizumab)、帕昔单抗 (Pagibaximab)、帕利珠单抗 (Palivizumab)、帕木单抗 (Panitumumab)、帕诺库单抗 (Panobacumab)、帕考珠单抗 (Pascolizumab)、帕尼单抗 (Pemtumomab)、培妥珠单抗 (Pertuzumab)、培克珠单抗 (Pexelizumab)、平妥莫单抗 (Pintumomab)、普立昔单抗 (Priliximab)、普立木单抗 (Pritumumab)、PRO 140、雷韦单抗 (Rafivirumab)、雷莫芦单抗 (Ramucirumab)、雷珠单抗 (Ranibizumab)、雷昔库单抗 (Raxibacumab)、瑞加韦单抗 (Regavirumab)、瑞利

珠单抗 (Reslizumab)、利妥木单抗 (Rilotumumab)、利妥昔单抗 (Rituximab)、罗妥木单抗 (Robatumumab)、罗利珠单抗 (Rontalizumab)、罗维珠单抗 (Rovelizumab)、鲁利珠单抗 (Ruplizumab)、沙妥莫单抗 (Satumomab)、司韦单抗 (Sevirumab)、西罗珠单抗 (Sibrotuzumab)、西法木单抗 (Sifalimumab)、Siltuximab、西利珠单抗 (Siplizumab)、苏兰珠单抗 (Solanezumab)、单抗 (Sonepcizumab)、松妥珠单抗 (Sontuzumab)、司他芦单抗 (Stamulumab)、硫索单抗 (Sulesomab)、他珠单抗 (Tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗 (Tadocizumab)、他利珠单抗 (Talizumab)、他尼珠单抗 (Tanezumab)、帕他莫单抗 (Taplitumomab paptox)、替非珠单抗 (Tefibazumab)、阿替莫单抗 (Telimomab aritox)、替妥莫单抗 (Tenatumomab)、替奈昔单抗 (Teneliximab)、替利珠单抗 (Teplizumab)、TGN1412、替西木单抗 (Ticilimumab)、(曲美木单抗 (tremelimumab))、替加珠单抗 (Tigatuzumab)、TNX-355 (伊巴珠单抗 (ibalizumab))、TNX-650、TNX-901 (他利珠单抗 (talizumab))、托珠单抗 (Tocilizumab) (atlizumab)、托利珠单抗 (Toralizumab)、托西莫单抗 (Tositumomab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、曲美木单抗 (Tremelimumab)、西莫白介素单抗 (Tucotuzumab celmoleukin)、妥韦单抗 (Tuvirumab)、乌珠单抗 (Urtioxazumab)、优特克单抗 (Ustekinumab)、伐利昔单抗 (Vapaliximab)、维多珠单抗 (Vedolizumab)、维妥珠单抗 (Veltuzumab)、维帕莫单抗 (Vepalimomab)、维西珠单抗 (Visilizumab)、伏洛昔单抗 (Volociximab)、伏妥昔单抗 (Votumumab)、扎芦木单抗 (Zalutumumab)、扎木单抗 (Zanolimumab)、齐拉木单抗 (Ziralimumab)、阿佐莫单抗 (Zolimomab aritox) 等。

[0057] 在一个实施方案中,抗体选自抗 IL-20、抗 TFPI、抗 IL-21、抗 C5Ar、抗 NKGDA 或抗 NKG2a 抗体。

[0058] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗 IL20 抗体。在一个实施方案中,抗体为 WO 2010/000721 中所述的抗 IL20 抗体。在一个实施方案中,抗 IL20 单克隆抗体为 WO 2010/000721 中所述的 15D2 或 5B7。

[0059] 在一个实施方案中,抗体为单克隆抗 TFPI 单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体为 PCT/EP2009/067598 中所述的抗 TFPI 抗体。在一个实施方案中,抗 TFPI 单克隆抗体为 PCT/EP2009/067598 中所述的 HzTFPI4F36。

[0060] 应理解的是,本发明当蛋白以高浓度存在于组合物内时具有特别的应用。因此,在一个实施方案中,存在 50 mg/ml 或更高浓度的蛋白,例如 55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300 mg/ml 或更高。在一个实施方案中,组合物内存在的蛋白的量为 50 mg/ml-300 mg/ml,例如 50 mg/ml-250 mg/ml、例如 50 mg/ml-200 mg/ml、例如 50 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在 75 mg/ml-300 mg/ml 浓度的蛋白,例如 75 mg/ml-250 mg/ml、例如 75 mg/ml-200 mg/ml、例如 75 mg/ml-150 mg/ml。在一个实施方案中,存在 100 mg/ml-300 mg/ml 浓度的蛋白,例如 100 mg/ml-250 mg/ml、例如 100 mg/ml-200 mg/ml、例如 100 mg/ml-150 mg/ml。

[0061] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含:

[0062] (a) ≥ 50 mg/ml 抗体;

[0063] (b) 30 mM 或更低的无机盐,例如氯化钠或氯化镁;

[0064] (c) 0-25 mM 氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸;

[0065] (d) 50 mM 或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂;

- [0066] (e) 0.001-0.005 % 的非离子型表面活性剂；
- [0067] (f) 0.001-2% (w/v) 的一种或多种防腐剂；
- [0068] 将其缓冲至 5-7 的 pH。
- [0069] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含：
- [0070] (a) 100 mg/ml 抗体；
- [0071] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0072] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0073] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0074] (e) 0.001% 聚山梨酯 80；
- [0075] (f) 0.001-2% (w/v) 的一种或多种防腐剂；
- [0076] 将其缓冲至 6-7 的 pH。
- [0077] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含：
- [0078] (a) 100 mg/ml 抗体；
- [0079] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0080] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0081] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0082] (e) 0.001% 聚山梨酯 80；
- [0083] (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚；
- [0084] 将其缓冲至 6.5 的 pH。
- [0085] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含：
- [0086] (a) 100 mg/ml 抗体；
- [0087] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0088] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0089] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0090] (e) 2-6 mg/ml 间甲酚；
- [0091] (f) 85-130 mM 蔗糖；
- [0092] 将其缓冲至 6.5 的 pH。
- [0093] 在一个实施方案中,本发明的蛋白组合物包含：
- [0094] (a) 100 mg/ml 抗体；
- [0095] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0096] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0097] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0098] (e) 4 mg/ml 间甲酚；
- [0099] (f) 105 mM 丙二醇；
- [0100] 将其缓冲至 6.5 的 pH。
- [0101] 本发明的组合物在 40℃ 下 4 周内和在 5℃ 和 40° C 下 3 个月内对于高分子量蛋白 (HMWP) 的形成具有出人意料地被证实的稳定性。
- [0102] 制备包含抗体和赋形剂 (包括一种或多种防腐剂) 的药物制剂。
- [0103] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过 6 周的使用和超过 3 年的储存

为稳定的。

[0104] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过 4 周的使用和超过 3 年的储存为稳定的。

[0105] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过 4 周的使用和超过 2 年的储存为稳定的。

[0106] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过 2 周的使用和超过 2 年的储存为稳定的。

[0107] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物对于超过 1 周的使用和超过 6 个月的储存为稳定的。

[0108] 依照本发明的第二个方面,提供用于治疗的本文限定的稳定、多剂量的液体组合物。

[0109] 本文所用术语“疗法”和“治疗”意指以对抗诸如疾病或病症等的病况为目的处理和护理患者。所述术语旨在包括对于患者正在遭受的既定病况的全方位的治疗,例如给予活性化合物,以缓解症状或并发症、以推迟疾病、病症或病况的进展、以缓解或减轻症状和并发症、和 / 或以治愈或消除疾病、病症或病况以及以预防病况,其中预防应理解为出于对抗疾病、病况或病症的目的处理和护理患者并且包括给予活性化合物以预防症状或并发症的发病。

[0110] 待治疗的患者优选为哺乳动物、特别为人,但其还可包括动物,例如狗、猫、牛、绵羊和猪。

[0111] 例如,本发明的抗 IL-20 抗体的稳定组合物可用于治疗炎性疾病,特别是自身炎性疾病,例如银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病和银屑病性关节炎或如 WO 2010/000721 中所述的其它炎性疾病。

[0112] 因此依照进一步的方面,本发明提供治疗此类炎性疾病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗 IL-20 抗体的稳定组合物。

[0113] 本发明还提供用于治疗此类炎性疾病的本发明的抗 IL-20 抗体的稳定组合物。

[0114] 本发明还提供本发明的抗 IL-20 抗体的稳定组合物在制备用于治疗此类炎性疾病的药物中的用途。

[0115] 本发明还提供用于治疗此类炎性疾病的包含本发明的抗 IL-20 抗体的稳定组合物的稳定药物组合物。

[0116] 此外,本发明的抗 TFPI 抗体的稳定组合物可用于治疗凝血病(出血病症),例如含或不含抑制物的 A 型血友病,和含或不含抑制物的 B 型血友病或如 PCT/2009EP/067598 中所述的其它凝血病。

[0117] 因此依照进一步的方面,本发明提供治疗凝血病的方法,其包括给予患者治疗有效量的本发明的抗 TFPI 抗体的稳定组合物。

[0118] 本发明还提供用于治疗凝血病的本发明的抗 TFPI 抗体的稳定组合物。

[0119] 本发明还提供本发明的抗 TFPI 抗体的稳定组合物在制备用于治疗凝血病的药物中的用途。

[0120] 本发明还提供用于治疗凝血病的包含本发明抗 TFPI 抗体的稳定组合物的药物组合物。

[0121] 应理解的是,治疗方案和预防(预防性的)方案表示本发明的单独方面。

[0122] 本发明的药物制剂通常适合胃肠外给予。胃肠外给予可借由注射器,任选笔型注射器通过皮下注射、肌肉注射、腹膜内注射或静脉内注射来进行。或者,胃肠外给予可借由输注泵进行。

[0123] 参考以下的非限制性实施例进一步描述本发明。

实施例

[0124] 实施例 1:抗 IL-20 在 40°C 下的 4 周稳定性分析

[0125] 制备了 12 种制剂(见下表 1)。制剂制备自包含约 150 mg/ml 抗 IL-20 抗体和 10 mM 组氨酸缓冲剂,pH 6.5 的储液。该储液通过常规的 UF/DF/UF 制备。制备并以正确的比例混合赋形剂的储液。将最终的制剂装在 3 ml Penfill® 药筒,1 型玻璃中。将制剂在 40° C 下储藏 4 周,然后进行化学、药学和生物物理学分析。通过 SEC-HPLC 测量蛋白聚集物(%HMWP)形成的增加(如上所述)。

[0126] 表 1:制剂的组成

[0127]

抗 IL-20	100 mg/ml
组氨酸	33 mM
精氨酸	25 mM
NaCl	25 mM
聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
防腐剂	浓度不同
pH	6.5

[0128] 稳定性分析的结果在表 2 中示出,证实在 40°C 储藏 4 周后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0129] 表 2:4 周研究期间形成的抗 IL-20 的 % HMWP

[0130] 增加(Δ % HMWP)的 SEC-HPLC 分析

[0131]

制剂	40℃下的储藏时间(周)		
	1	2	4
苯酚 5 mg/ml	1.0	1.8	2.5
苯酚 1.5 mg/ml	0.4	0.8	1.4
间甲酚 3.5 mg/ml	1.0	1.8	3.1
间甲酚 1.5 mg/ml	0.4	0.9	1.9
苯甲醇 11 mg/ml	1.1	2.0	3.6
苯甲醇 5 mg/ml	0.5	1.0	2.0
氯丁醇 6 mg/ml	0.0	0.0	0.6
氯丁醇 3 mg/ml	0.5	0.8	1.9
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.4	0.8	1.7
苯酚/间甲酚 5/3.5 mg/ml	0.3	0.7	1.2
苯甲醇/氯丁醇 8/1.1 mg/ml	0.9	1.6	2.8
苯甲醇/氯丁醇 5/3 mg/ml	0.8	1.4	2.6
参照(无防腐剂)	0.2	0.6	1.1

[0132] 特别地,应指出的是与单独的各个防腐剂得到的结果相比,包含 2 种防腐剂(苯酚和间甲酚)的组合物通常导致较低的聚集物形成。最出人意料的是,可以看到仅包含 5 mg/ml 苯酚的组合物导致 2.5 % HMWP 的增加,仅包含 3.5 mg/ml 间甲酚的组合物导致 3.1 % HMWP 的增加,然而,包含相同浓度的这两种防腐剂的组合的组合物导致聚集物形成的降低(1.2 % HMWP 的增加)。对于无防腐剂的参照,观察到 1.1% 的增加。

[0133] 研究在 40℃ 下储藏 4 周后的效能,结果在表 3 中示出。这些结果证实所有制剂均获得全部效能。

[0134] 表 3:4 周研究后抗 IL-20 的效能分析

[0135]

样品	%效能
苯酚 5 mg/ml	106
苯酚 1.5 mg/ml	110
间甲酚 3.5 mg/ml	121
间甲酚 1.5 mg/ml	113
苯甲醇 11 mg/ml	126
苯甲醇 5 mg/ml	113
氯丁醇 6 mg/ml	108
氯丁醇 3 mg/ml	112
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	115
苯酚/间甲酚 5/3.5 mg/ml	115
苯甲醇/氯丁醇 8/1.1 mg/ml	103
苯甲醇/氯丁醇 5/3 mg/ml	96
参照(无防腐剂)	108

[0136] 实施例 2:抗 IL-20 在 5℃ 和 40℃ 下的 3 个月稳定性分析

[0137] 本研究以与实施例 1 中所描述的方法相似的方法进行,不同之处在于本研究在

5℃和 40℃下进行 3 个月,且如表 4 所描述制剂包含蔗糖。

[0138] 表 4:测试试剂的组成

[0139]

抗 IL-20	100 mg/ml
组氨酸	33 mM
精氨酸	25 mM
NaCl	25 mM
聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
蔗糖	根据粘度
防腐剂	浓度不同
pH	6.5

[0140] 40℃下的稳定性分析的结果在表 5 中示出,证实 40℃储藏 1 个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0141] 表 5:40℃下 3 个月研究中形成的抗 IL-20 的 % HMWP

[0142] 增加 (Δ % HMWP) 的 SEC-HPLC 分析

[0143]

Δ% HMWP	储藏月数		
	0.5	1	3
参照	0.0	0.5	2.4
苯酚 5 mg/ml	1.2	2.6	7.6
间甲酚 3.5 mg/ml	0.2	0.9	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.9*	4.6*	8.9*

[0144] * 未得到作为零时值给出的 % HMWP 的绝对值。

[0145] 特别地,应指出的是包含 3.5 mg/ml 间甲酚的组合物导致最小的 HMWP 增加。储藏 3 个月后,与无防腐剂的参照相比,该制剂的 HMWP 增加较低。

[0146] 5℃下的稳定性分析的结果在表 6 中示出,证实 5℃储藏 12 个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0147] 表 6:5℃下 12 个月研究中形成的抗 IL-20 的

[0148] Δ % HMWP 的 SEC-HPLC 分析

[0149]

Δ% HMWP	储藏月数	
	3	12
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.0
间甲酚 3.5 mg/ml	3.6	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.3*	2.3*

[0150] * 未得到作为零时值给出的 % HMWP 的绝对值。

[0151] 特别地,应指出的是在 5℃下 12 个月的时间内分别包含苯酚和间甲酚的组合物显示无 %HMWP 增加。

[0152] 研究 40℃下储藏 3 个月后的效能,结果在表 7 中示出。这些结果证实所有制剂均

获得显著效能。

[0153] 表 7:40℃下 3 个月研究后抗 IL-20 的效能分析

[0154]

效能(%)	储藏月数	
	0	3
参照	113	92
苯酚 5 mg/ml	156	105
间甲酚 3.5 mg/ml	116	89
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	未分析	79

[0155] 制剂的稳健性 (robustness) 还相对于冰冻 - 解冻 (-80℃ - 室温) 循环以及热和机械应力 (在 37℃ 储藏 2 周期间每天旋转 4 小时) 进行评价。数据在下表 8 中给出, 其表明制剂针对物理应力是稳健的。

[0156] 表 8: 暴露于 i) 冰冻 - 解冻应力 (-80℃ 至环境温度, 10 个循环) 和 ii) 联合的旋转和热应力 (37℃) 2 周的 mAb 制剂与零时相比 Δ % HMWP 的增加

[0157]

Δ % HMWP	冰冻-解冻循环	旋转和热应力
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.6
间甲酚 3.5 mg/ml	0.0	0.1
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	2.3*	2.6*

[0158] * 由于 % HMWP 的零时值不可得, 对于该制剂使用暴露于物理应力后 % HMWP 的绝对值。

[0159] 对于所有制剂还在灯橱和设计灯 (architect lamp) 中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在零时使用两种分析方法发现所有样品清澈至轻微乳白色而无任何可见的颗粒。制剂暴露于上述应力条件后没有观察到差别。

[0160] 实施例 3: 对于抗 IL-20 改进的防腐剂功效测试结果

[0161] 为分析不同防腐剂的功效, 实施防腐剂功效筛查测试。使用改进的 USP /Ph Eur 防腐剂功效测试测量防腐剂的防腐功效。在改进的测试中, 针对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 对制剂进行测试。接种后, 样品在室温下储藏 6 和 24 小时, 使用菌落计数器测量总细菌数目。Log 减少值计算为: $\log(\text{初始数目} / \text{最终数目})$ 。

[0162] 在未改进的 USP/Ph Eur 防腐剂功效测试中, 对几种细菌和真菌进行测试。USP 和 Ph Eur 监管要求在下文表 9 中列出。应指出的是, Ph Eur 要求比 USP 的要求更为严格, Ph Eur 要求提供必须达到的最低水平 (B 标准) 和推荐的建议水平 (A 标准)。本研究对防腐剂功效测试进行改进以减少样品需求和每一分析的费用。在改进的防腐剂测试中选择金黄色葡萄球菌是因为对于选择的制剂其为最具抗性的病原体。

[0163] 表 9: 防腐剂功效测试的 USP 和 Ph Eur 要求

[0164]

		Ph Eur要求(第6版)	
时间点	USP (24)要求	建议(A标准)	最低(B标准)
	对细菌log减少的要求		
6小时	未要求	2	未要求
24小时	未要求	3	1
7天	1	未要求	3
14天	3	未要求	未要求
28天	无增加	无恢复	无增加
	对真菌log减少的要求		
7天	无增加	2	未要求
14天	无增加	未要求	1
28天	无增加	无增加	无增加

[0165] 制备了11种制剂(见下表10)。在如上所述改进的防腐剂功效测试中对制剂进行测试,结果在表11中给出。

[0166] 表10 抗IL-20的测试试剂的组成

[0167]

制剂编号	抗 IL-20 mg/ml	苯酚 mg/ml	间 甲 酚 mg/ml	His mM	NaCl mM	Arg mM	蔗糖 mM	丙 二 醇 mM	Tween 80 mg/ml	pH
1	0	5		33	25	25	99		0.01	6.5
2	100	0		33	25	25	150		0.01	6.5
3	100	3		33	25	25	119		0.01	6.5
4	100	5		33	25	25	99		0.01	6.5
5	100	7		33	25	25	78		0.01	6.5
6	100	5		33	25	25		95	0.01	6.5
7	0		4	33	25	25	109			6.5
8	100		2	33	25	25	129			6.5
9	100		4	33	25	25	109			6.5
10	100		6	33	25	25	88			6.5
11	100		4	33	25	25		105		6.5

[0168] 表11:改进的防腐剂功效测试中抗IL-20制剂的

[0169] 金黄色葡萄球菌 log减少

[0170]

抗IL-20 (mg/ml)	苯酚(mg/ml)	Log减少 6小时	Log减少 24小时
0	5	2.71	5.57
100	0	0	0
100	3	0	1.4
100	5	1.64	5.57
100	7	4.67	5.57
100*	5	1.28	5.57
抗IL-20 mg/ml	间甲酚mg/ml	Log减少 6小时	Log减少 24小时
0	4	5.57	5.57
100	0	0	0
100	2	0	0
100	4	5.57	5.57
100	6	5.57	5.57
100*	4	5.57	5.57

[0171] * 丙二醇

[0172] 改进的防腐剂功效测试的结果显示含有 3 mg/ml 苯酚的制剂符合 Ph Eur 的标准 B, 含有 5-7 mg/ml 苯酚和 4-6 mg/ml 间甲酚的制剂显示 24 小时后完全杀死金黄色葡萄球菌。通过实施该测试证实了这些制剂作为多剂量制剂是合适的。

[0173] 在防腐剂功效筛查研究中使用的上述制剂关于 % HMWP 形成的稳定性在下文表 12 中给出。如可看到的, 防腐剂量的增加导致 % HMWP 量的增加, 然而, 上述制剂中的一些是稳定的, 并具有令人满意的防腐效果。

[0174] 表 12: 40°C 下 3 个月内 % HMWP 的形成

[0175]

Δ% HMWP	40°C 下储藏的月数	
	1	3
Mg/ml 防腐剂		
0 mg/ml 苯酚	0.7	2.5
3 mg/ml 苯酚	1.6	5.8
5 mg/ml 苯酚	3.6	11.6
7 mg/ml 苯酚	9.1	23.4
5 mg/ml 苯酚*	3.7	12.1
2 mg/ml 间甲酚	1.2	5.1
4 mg/ml 间甲酚	4.1	12.5
6 mg/ml 间甲酚	13.9	13.7
4 mg/ml 间甲酚*	4.6	23.1

[0176] * 含有丙二醇

[0177] 实施例 4: 抗 TFPI 在 5°C 和 40°C 下的三个月稳定性分析

[0178] 本研究以与实施例 2 中描述的方法类似的方法进行, 不同之处在于本研究使用抗 TFPI 抗体而非抗 IL-20 抗体进行。测试制剂如表 13 中所述。

[0179] 表 13: 测试试剂的组成

[0180]

抗 TFPI	100 mg/ml
组氨酸	33 mM
精氨酸	25 mM
NaCl	25 mM
聚山梨酯 80	0.01 mg/ml
蔗糖	根据张度
防腐剂	浓度不同
pH	6.0

[0181] 40℃下的稳定性分析的结果在表 14 中示出,证实 40℃下储藏 3 个月后所有测试制剂均导致聚集物的含量明显较高。

[0182] 表 14:40℃下 3 个月研究中形成的抗 IL-20% HMWP 增加

[0183] ($\Delta\%$ HMWP) 的 SEC-HPLC 分析

[0184]

$\Delta\%$ HMWP	40℃下储藏的月数		
	0.5	1	3
参照	0.0	0.9	3.2
苯酚 5 mg/ml	3.3	9.5	17.4
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.5	2.2	7.6

[0185] 特别地,可看到与参照制剂相比,5 mg/ml 苯酚导致聚集物形成 4 倍的增加。相比之下,包含抗 IL-20 的制剂中相同浓度的防腐剂仅导致 2.1 倍的增加(见表 5)。然而,包含苯酚和间甲酚的组合的结果与对于 IL-20 得到的结果相当(即,对于抗 TFPI 聚集物的形成成为 1.9 倍的增加,而对于抗 IL-20 为 1.8 倍的增加,见表 5)。

[0186] 5℃下的稳定性分析的结果在表 15 中示出,其证实 5℃储藏 3 个月后所有测试制剂均产生低含量的聚集物。

[0187] 表 15:5℃下 12 个月研究中形成的抗 IL-20 的

[0188] $\Delta\%$ HMWP 的 SEC-HPLC 分析

[0189]

% Δ HMWP	储藏月数	
	3	12
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	0.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.0	0.0

[0190] 制剂的稳健性还相对于冰冻-解冻(-80℃-室温)循环以及热和机械应力(在 37℃储藏 2 周期间每天旋转 4 小时)进行评价。数据在下表 16 中给出,其表明制剂针对物理应力是稳健的。

[0191] 表 16:暴露于 i) 冰冻-解冻应力(-80℃-环境温度,10 个循环)和 ii) 联合的旋转和热应力(37℃) 2 周的 mAb 制剂与零时相比 $\Delta\%$ HMWP 的增加

[0192]

$\Delta\%$ HMWP	冰冻-解冻循环	旋转和热应力
参照	0.0	0.0
苯酚 5 mg/ml	0.0	1.0
苯酚/间甲酚 1.5/1.8 mg/ml	0.0	0.2

[0193] 对于所有制剂在灯橱和设计灯中进行外观分析以评价颗粒形成的可能性。在零时使用两种分析方法发现所有样品清澈 – 轻微乳白色而无任何可见的颗粒。制剂暴露于上述应力条件后没有观察到差别。

[0194] 以下为本发明的实施方案的非限制性列表：

[0195] 实施方案 1：包含抗体和一种或多种防腐剂的稳定、多剂量的液体组合物。

[0196] 实施方案 2：实施方案 1 的组合物，其中组合物内存在的防腐剂的量为 0.001-2% (w/v)。

[0197] 实施方案 3：实施方案 1 或 2 的组合物，其中组合物内存在的防腐剂的量为 0.002-1% (w/v)。

[0198] 实施方案 4：实施方案 1-3 中任一个的组合物，其中一种或多种防腐剂选自：苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯 - 间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵、硫柳汞或其任何组合。

[0199] 实施方案 5：实施方案 1-4 中任一个的组合物，其中一种或多种防腐剂选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇。

[0200] 实施方案 6：实施方案 1-5 中任一个的组合物，其中所述组合物包含单一的防腐剂。

[0201] 实施方案 7：实施方案 1-6 中任一个的组合物，其中所述组合物包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯 - 间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的单一防腐剂。

[0202] 实施方案 8：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为 0.1-1% (w/v)。

[0203] 实施方案 9：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0204] 实施方案 10：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为 0.15 或 0.5% (w/v)。

[0205] 实施方案 11：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含苯酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述苯酚的量为 0.25-0.5% (w/v)。

[0206] 实施方案 12：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为 0.1-1% (w/v)。

[0207] 实施方案 13：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0208] 实施方案 14：实施方案 1-7 中任一个的组合物，其包含间甲酚作为单一防腐剂，其中组合物内存在的所述间甲酚的量为 0.15 或 0.35% (w/v)。

[0209] 实施方案 15 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含间甲酚作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述间甲酚的量为约 0.3% (w/v)。

[0210] 实施方案 16 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为 0.1-2% (w/v)。

[0211] 实施方案 17 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为 0.1-1.5% (w/v)。

[0212] 实施方案 18 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为 0.5 或 1.1% (w/v)。

[0213] 实施方案 19 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯甲醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯甲醇的量为约 1% (w/v)。

[0214] 实施方案 20 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为 0.1-1% (w/v)。

[0215] 实施方案 21 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为 0.25-0.75% (w/v)。

[0216] 实施方案 22 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为 0.3 或 0.6% (w/v)。

[0217] 实施方案 23 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含氯丁醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述氯丁醇的量为 0.3-0.5% (w/v)。

[0218] 实施方案 24 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含羟苯甲酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯甲酯的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0219] 实施方案 25 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含羟苯甲酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯甲酯的量为约 0.2% (w/v)。

[0220] 实施方案 26 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含羟苯丙酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯丙酯的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0221] 实施方案 27 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含羟苯丙酯作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述羟苯丙酯的量为约 0.2% (w/v)。

[0222] 实施方案 28 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯氧乙醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯氧乙醇的量为 0.1-2% (w/v)。

[0223] 实施方案 29 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含苯氧乙醇作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述苯氧乙醇的量为约 1% (w/v)。

[0224] 实施方案 30 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含硫柳汞作为单一防腐剂,其中组合物内存在的所述硫柳汞的量为 0.002-0.01% (w/v)。

[0225] 实施方案 31 :实施方案 1-7 中任一个的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的单一防腐剂。

[0226] 实施方案 32 :实施方案 1-5 中任一个的组合物,其包含两种以上防腐剂。

[0227] 实施方案 33 :实施方案 32 的组合物,其包含两种防腐剂。

[0228] 实施方案 34 :实施方案 32 或 33 的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇、氯丁醇、乙醇、苯氧乙醇、对氯-间甲酚、羟苯甲酯、羟苯丙酯、苯扎氯铵和硫柳汞的两种防腐剂。

[0229] 实施方案 35 :实施方案 34 的组合物,其包含选自苯酚、间甲酚、苯甲醇和氯丁醇的

两种防腐剂。

[0230] 实施方案 36 :实施方案 32-35 中任一个的组合物,其中所述两种防腐剂为苯酚和间甲酚。

[0231] 实施方案 37 :实施方案 36 的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为 0.1-0.75% (w/v)。

[0232] 实施方案 38 :实施方案 36 或 37 的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0233] 实施方案 39 :实施方案 36-38 中任一个的组合物,其中组合物内存在的苯酚的量为 0.15 或 0.5% (w/v)。

[0234] 实施方案 40 :实施方案 36-39 中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0235] 实施方案 41 :实施方案 36-40 中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为 0.15-0.4% (w/v)。

[0236] 实施方案 42 :实施方案 36-41 中任一个的组合物,其中组合物内存在的间甲酚的量为 0.18 或 0.35% (w/v)。

[0237] 实施方案 43 :实施方案 32-35 中任一个的组合物,其中所述两种防腐剂为苯甲醇和氯丁醇。

[0238] 实施方案 44 :实施方案 43 的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为 0.25-1% (w/v)。

[0239] 实施方案 45 :实施方案 43 或 44 的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为 0.4-0.9% (w/v)。

[0240] 实施方案 46 :实施方案 43-45 中任一个的组合物,其中组合物内存在的苯甲醇的量为 0.5 或 0.8% (w/v)。

[0241] 实施方案 47 :实施方案 43-46 中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为 0.1-0.5% (w/v)。

[0242] 实施方案 48 :实施方案 43-47 中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为 0.1-0.4% (w/v)。

[0243] 实施方案 49 :实施方案 43-48 中任一个的组合物,其中组合物内存在的氯丁醇的量为 0.11 或 0.3% (w/v)。

[0244] 实施方案 50 :实施方案 1-49 中任一个的组合物,其中存在缓冲剂,且所述缓冲剂具有 4-8 的 pKa。

[0245] 实施方案 51 :实施方案 50 的组合物,其中缓冲剂具有 5-7 的 pKa。

[0246] 实施方案 52 :实施方案 50 或 51 的组合物,其中存在缓冲剂,并且所述缓冲剂为醋酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸、甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠或三(羟甲基)-氨基甲烷或其混合物。

[0247] 实施方案 53 :实施方案 52 的组合物,其中缓冲剂为组氨酸、马来酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐或三(羟甲基)-氨基甲烷。

[0248] 实施方案 54 :实施方案 53 的组合物,其中缓冲剂为组氨酸。

[0249] 实施方案 55 :实施方案 54 的组合物,其中缓冲剂具有距所述组合物的靶 pH ± 1 个

pH 单位的 pKa 值。

[0250] 实施方案 56 :实施方案 1-55 中任一个的组合物,其中存在盐,并且所述盐选自氯化钠、氯化镁、硫氰酸钠、硫氰酸铵、硫酸铵、氯化铵、氯化钙、盐酸精氨酸、氯化锌和醋酸钠或其任何组合。

[0251] 实施方案 57 :实施方案 56 的组合物,其中盐为氯化钠或氯化镁。

[0252] 实施方案 58 :实施方案 57 的组合物,其中盐为氯化钠。

[0253] 实施方案 59 :实施方案 56 的组合物,其中盐为精氨酸-HCl。

[0254] 实施方案 60 :实施方案 1-59 中任一个的组合物,其具有 5.0-7.0 的 pH。

[0255] 实施方案 61 :实施方案 60 的组合物,其具有 6.0-7.0 的 pH。

[0256] 实施方案 62 :实施方案 61 的组合物,其具有 6.0 或 6.5 的 pH。

[0257] 实施方案 63 :实施方案 62 的组合物,其具有 6.5 的 pH。

[0258] 实施方案 64 :实施方案 1-63 中任一个的组合物,其另外包含表面活性剂。

[0259] 实施方案 65 :实施方案 64 的组合物,其中表面活性剂为 Tween 80 (即聚山梨酯 80)。

[0260] 实施方案 66 :实施方案 64 或 65 的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为 0.01% 以下。

[0261] 实施方案 67 :实施方案 64-66 中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为 0.0075% 以下。

[0262] 实施方案 68 :实施方案 64-67 中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为 0.001%-0.005%。

[0263] 实施方案 69 :实施方案 64-68 中任一个的组合物,其中组合物内存在的表面活性剂的量为 0.001%。

[0264] 实施方案 70 :实施方案 1-63 中任一个的组合物,其中不存在表面活性剂。

[0265] 实施方案 71 :实施方案 1-70 中任一个的组合物,其另外包含张度改性剂。

[0266] 实施方案 72 :实施方案 71 的组合物,其中张度改性剂为蔗糖或丙二醇。

[0267] 实施方案 73 :实施方案 72 的组合物,其中张度改性剂为蔗糖。

[0268] 实施方案 74 :实施方案 72 的组合物,其中张度改性剂为丙二醇。

[0269] 实施方案 75 :实施方案 71-74 中任一个的组合物,其中组合物内存在的张度改性剂的量为 50-250 mM。

[0270] 实施方案 76 :实施方案 71-75 中任一个的组合物,其中组合物内存在的张度改性剂的量为 100-200 mM。

[0271] 实施方案 77 :实施方案 71-76 中任一个的组合物,其中存在的张度改性剂的量为 100 mM。

[0272] 实施方案 78 :实施方案 1-77 中任一个的组合物,其中所述组合物为药学上可接受的。

[0273] 实施方案 79 :实施方案 1-78 中任一个的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为 50 mg/ml-300 mg/ml。

[0274] 实施方案 80 :实施方案 79 的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为 75 mg/ml-300 mg/ml。

[0275] 实施方案 81 :实施方案 80 的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为 100 mg/ml-300 mg/ml。

[0276] 实施方案 82 :实施方案 81 的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为 50 mg/ml-200 mg/ml。

[0277] 实施方案 83 :实施方案 82 的稳定组合物,其中组合物内存在的抗体的浓度为 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250 或 300 mg/ml。

[0278] 实施方案 84 :实施方案 1 的组合物,其包含 :

[0279] (a) ≥ 50 mg/ml 抗体 ;

[0280] (b) 30 mM 或更低的无机盐,例如氯化钠或氯化镁 ;

[0281] (c) 0-25 mM 氨基酸,例如精氨酸或甘氨酸 ;

[0282] (d) 50 mM 或更低的缓冲剂,例如组氨酸缓冲剂 ;

[0283] (e) 0.001-0.005 % 非离子型表面活性剂 ;

[0284] (f) 0.001-2% (w/v) 的一种或多种防腐剂 ;

[0285] (g) 100 mM 蔗糖 ;

[0286] 将其缓冲至 5-7 的 pH。

[0287] 实施方案 85 :实施方案 1 的组合物,其包含 :

[0288] (a) 100 mg/ml 抗体 ;

[0289] (b) 25 mM 氯化钠 ;

[0290] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂 ;

[0291] (d) 25 mM 精氨酸 ;

[0292] (e) 0.001% 聚山梨酯 80 ;

[0293] (f) 0.001-2% (w/v) 的一种或多种防腐剂 ;

[0294] (g) 100 mM 蔗糖 ;

[0295] 将其缓冲至 6-7 的 pH。

[0296] 实施方案 86 :实施方案 1 的组合物,其包含 :

[0297] (a) 100 mg/ml 抗体 ;

[0298] (b) 25 mM 氯化钠 ;

[0299] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂 ;

[0300] (d) 25 mM 精氨酸 ;

[0301] (e) 0.001% 聚山梨酯 80 ;

[0302] (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚 ;

[0303] (g) 120 mM 蔗糖 ;

[0304] 将其缓冲至 6.5 的 pH。

[0305] 实施方案 87 :实施方案 1 的组合物,其包含 :

[0306] (a) 100 mg/ml 抗体 ;

[0307] (b) 25 mM 氯化钠 ;

[0308] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂 ;

[0309] (d) 25 mM 精氨酸 ;

[0310] (e) 0.01 mg/ml 聚山梨酯 80 ;

- [0311] (f) 1.5 mg/ml 苯酚和 1.8 mg/ml 间甲酚；
- [0312] (g) 120 mM 蔗糖。
- [0313] 将其缓冲至 5- 的 pH。
- [0314] 实施方案 88 : 实施方案 1 的组合物, 其包含：
- [0315] (a) 100 mg/ml 抗 TFPI ；
- [0316] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0317] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0318] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0319] (e) 0.01 mg/ml 聚山梨酯 80 ；
- [0320] (f) 5 mg/ml 苯酚；
- [0321] (g) 100 mM 蔗糖。
- [0322] 实施方案 89 : 实施方案 1 的组合物, 其包含：
- [0323] (a) 100 mg/ml 抗体；
- [0324] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0325] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0326] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0327] (e) 0.01 mg/ml 聚山梨酯 80 ；
- [0328] (f) 5 mg/ml 苯酚；
- [0329] (g) 95 mM 丙二醇。
- [0330] 实施方案 90 : 实施方案 1 的组合物, 其包含：
- [0331] (a) 100 mg/ml 抗 IL-20 ；
- [0332] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0333] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0334] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0335] (e) 0.01 mg/ml 聚山梨酯 80 ；
- [0336] (f) 4 mg/ml 间甲酚；
- [0337] (g) 105 mM 丙二醇。
- [0338] 实施方案 91 : 实施方案 1 的组合物, 其包含：
- [0339] (a) 100 mg/ml 抗 IL-20 ；
- [0340] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0341] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0342] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0343] (e) 2 mg/ml 间甲酚；
- [0344] (f) 129 mM 蔗糖。
- [0345] 实施方案 92 : 实施方案 1 的组合物, 其包含：
- [0346] (a) 100 mg/ml 抗 IL-20 ；
- [0347] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0348] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0349] (d) 25 mM 精氨酸；

- [0350] (e) 4 mg/ml 间甲酚；
- [0351] (f) 109 mM 蔗糖。
- [0352] 实施方案 93：实施方案 1 的组合物，其包含：
- [0353] (a) 100 mg/ml 抗 IL-20；
- [0354] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0355] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0356] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0357] (e) 6 mg/ml 间甲酚；
- [0358] (f) 88 mM 蔗糖。
- [0359] 实施方案 94：实施方案 1 的组合物，其包含：
- [0360] (a) 100 mg/ml 抗 IL-20；
- [0361] (b) 25 mM 氯化钠；
- [0362] (c) 33 mM 组氨酸缓冲剂；
- [0363] (d) 25 mM 精氨酸；
- [0364] (e) 4 mg/ml 间甲酚；
- [0365] (f) 105 mM 丙二醇。
- [0366] 实施方案 95：实施方案 1-94 中任一个的组合物，其中抗体属于 IgG4 亚型。
- [0367] 实施方案 96：实施方案 1-95 中任一个的组合物，其中抗体为单克隆抗体。
- [0368] 实施方案 97：实施方案 96 的组合物，其中单克隆抗体为抗 IL-20 单克隆抗体。
- [0369] 实施方案 98：实施方案 96 的组合物，其中单克隆抗体为如 WO 2010/000721 中所描述的抗 IL-20 单克隆抗体。
- [0370] 实施方案 99：实施方案 96 的组合物，其中单克隆抗体为如 WO 2010/000721 中所述的抗 IL-20 抗体 15D2 或 5B7。
- [0371] 实施方案 100：实施方案 96 的组合物，其中单克隆抗体为抗 TFPI 单克隆抗体。
- [0372] 实施方案 101：实施方案 96 的组合物，其中单克隆抗体为如 PCT/EP2009/067598 中所述的抗 TFPI 单克隆抗体 HzTFPI4F36。
- [0373] 实施方案 102：用于治疗的实施方案 1-101 中任一个的稳定、多剂量的液体组合物。
- [0374] 实施方案 103：一种治疗炎性疾病的方法，其包括给予患者治疗有效量的实施方案 97-99 中任一个的组合物。
- [0375] 实施方案 104：用于治疗炎性疾病的实施方案 97-99 中任一个的组合物。
- [0376] 实施方案 105：实施方案 97-99 中任一个组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物中的用途。
- [0377] 实施方案 106：用于治疗炎性疾病的包含实施方案 97-99 中任一个的抗 IL-20 组合物的药物组合物。
- [0378] 实施方案 107：一种治疗凝血病的方法，其包括给予患者治疗有效量的实施方案 100-101 中任一个的组合物。
- [0379] 实施方案 108：用于治疗凝血病的实施方案 100-101 中任一个的组合物。
- [0380] 实施方案 109：实施方案 100-101 中任一个的组合物在制备用于治疗凝血病的药

物中的用途。

[0381] 实施方案 110 :用于治疗凝血病的包含实施方案 100-101 中任一个的抗 TFPI 组合物的药物组合物。

[0382] 所有本文引用的参考文献（包括出版物、专利申请和专利）都通过引用以其整体结合至本文中，并且在某种程度上如同各种参考文献单独且具体地指出通过引用结合，并且都以其整体阐述于本文中（至在法律所允许的最大程度），与本文其它地方对具体文件作出的任何单独提供的结合无关。

[0383] 除非本文另外指出或与上下文明确矛盾，否则在描述本发明的上下文中术语“一个”、“一种”和“所述”及相似对象的使用应理解为涵盖单数和复数。例如，除非另外指出，否则短语“化合物”应理解为本发明的多种“化合物”或特别描述的方面。

[0384] 除非另外指出，否则本文提供的所有精确值代表相应的近似值（例如，合适时，可以认为关于特定因子或测量提供的所有准确例示性值，亦提供了由“约”修饰的对应的大约测量）。除非另外指出，否则当给出范围时，所述范围包含两个端值。

[0385] 除非另外指出或与上下文明确矛盾，否则关于一个或多个要素使用术语例如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”的本发明的任何方面或方面在本文的描述，旨在为“由或基本由”该具体的一个或多个要素“组成”或“基本包含”该具体的一个或多个要素的本发明的相似方面或方面提供支持（例如，除非另外指出或明确与上下文矛盾，否则包含具体要素的本文所述的组合物应理解为还描述由该要素组成的组合物）。