



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117561080 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 13

(21) 申请号 202280045350.2

(22) 申请日 2022.04.22

(30) 优先权数据

63/179,879 2021.04.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/026005 2022.04.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/231978 EN 2022.11.03

(71) 申请人 真和制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 孙东旭 何焱 陈凡

A·尚达利亚 K·希克斯

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

专利代理师 陈艳娟 王艳波

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

权利要求书9页 说明书81页

序列表9页 附图4页

(54) 发明名称

抗GAL3抗体制剂及其使用方法

(57) 摘要

本文公开了用于治疗疾病的药物抗体制剂。药物抗体制剂包含结合至半乳凝素-3 (Gal3) 的抗体和一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等。本文还公开了包含这些药物抗体制剂的无菌小瓶,所述这些药物抗体制剂任选地以施用前被稀释的浓缩形式。药物抗体制剂用于治疗疾病,例如,神经退行性疾病、蛋白质病和/或与前述疾病相关的炎症。

蛋白质	SEQ ID NO	序列
人半乳凝素-3 同种型1 (智人) NCBI 参考号 : NP_002297.2	1	MADNFSLHDALSGSGNPQGWPGAWGNQAGAGGYPGASYPGA YPGQAPPGAYPGQAPPGAYPGAPGAYPGAPGVYPGPSPGAY PSSGOPSATGAYPATGPYGAAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITLG TVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFENNNRRVIVCNKLDNNW GREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVK KLNEISKLGISGDIDLTSASYTMI

1. 一种药物抗体制剂,其包含:

治疗有效量的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的重链CDR1 (HCDR1)、具有SEQ ID NO:3的序列的重链CDR2 (HCDR2)、具有SEQ ID NO:4的序列的重链CDR3 (HCDR3)、具有SEQ ID NO:5的序列的轻链CDR1 (LCDR1)、具有SEQ ID NO:6的序列的轻链CDR2 (LCDR2) 和具有SEQ ID NO:7的序列的轻链CDR3 (LCDR3);

组氨酸;

甲硫氨酸;

NaCl;和

聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

2. 根据权利要求1所述的药物抗体制剂,其中组氨酸是L-组氨酸。

3. 根据权利要求2所述的药物抗体制剂,其中L-组氨酸以10至50mM存在。

4. 根据权利要求2所述的药物抗体制剂,其中L-组氨酸以约20mM存在。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中甲硫氨酸以2至10mM存在。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中甲硫氨酸以5mM存在。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中NaCl以50至150mM存在。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中NaCl以100mM存在。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-40、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-80或其任意组合。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯-80。

11. 根据权利要求10所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯80以0.01%至0.04%或约0.01%至约0.04%存在。

以0.02%或约0.02%存在。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中pH为约5.8。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中pH为5.8。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其进一步包含蔗糖、甘露醇或两者。

16. 根据权利要求15所述的药物抗体制剂,其中蔗糖以2%至5%或约2%至约5%存在。

17. 根据权利要求15或16所述的药物抗体制剂,其中甘露醇以2%至5%或约2%至约5%存在。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的70至7500mg的量存在。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述之一的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述之一的量:75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg,或由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下

述之一的量:70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg,或由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。

22.根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以下述之一的浓度:1mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、20mg/mL、40mg/mL或50mg/mL,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。

23.根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,pH为约5.8,并且其中抗体的治疗有效量是下述之一:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg,或由任意两个前述量限定的范围。

24.根据权利要求23所述的药物抗体制剂,其中抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一:75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

25.根据权利要求23所述的药物抗体制剂,其中抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一:70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

26.一种药物抗体制剂,其包含:

治疗有效量的抗体,

其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,并且其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg;

L-组氨酸以20mM存在;

甲硫氨酸以5mM存在;

NaCl以100mM存在;

聚山梨醇酯80以0.02%存在;和

pH为约5.8。

27.根据权利要求26所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

28.根据权利要求26所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

29.根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中蔗糖以2-5%存在并且甘露醇以2-5%存在。

30.根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中制剂被配制用于肠胃外施用。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的药物抗体制剂,其中制剂被配制用于皮下施用。

32.根据权利要求31所述的药物抗体制剂,其中被配制用于皮下施用的制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。

制剂被配制用于静脉内施用。

34.根据权利要求33所述的药物抗体制剂,其中被配制用于静脉内施用的制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中药物抗体制剂以20mg/mL或50mg/mL的抗体浓度制备。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中药物抗体制剂在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月保持60%稳定。

37. 一种药物抗体制剂, 其包含:

治疗有效量的抗体, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3, 其中每个CDR可具有从所叙述的序列改变的达至1、2、3、4或5个氨基酸;

组氨酸;

甲硫氨酸;

NaCl; 和

聚山梨醇酯, 其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

38. 根据权利要求37所述的药物抗体制剂, 其进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。

39. 根据权利要求37或38所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。

40. 根据权利要求37-39中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

41. 根据权利要求37-40中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

42. 一种包含药物抗体制剂的无菌小瓶, 其中所述药物抗体制剂包含治疗有效量的, 具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1, 具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。

43. 根据权利要求37所述的无菌小瓶, 其中药物抗体制剂进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯, 并且其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

44. 根据权利要求37或38所述的无菌小瓶, 其中无菌小瓶是5mL或10mL无菌小瓶。

45. 根据权利要求37-39中任一项所述的无菌小瓶, 其中无菌小瓶含有2、3、4、5、6、7、8、9或10mL的药物抗体制剂。

46. 根据权利要求37-40中任一项所述的无菌小瓶, 其中无菌小瓶含有2mL或至少2mL的药物抗体制剂。

47. 根据权利要求37-40中任一项所述的无菌小瓶, 其中无菌小瓶含有8mL或至少8mL的药物抗体制剂。

48. 根据权利要求37-42中任一项所述的无菌小瓶, 其中药物抗体制剂是权利要求1-36中任一项所述的浓缩形式的药物抗体制剂。

49. 根据权利要求43所述的无菌小瓶, 其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为20、30、40、50、60、70、80、90或100mg/mL的抗体, 或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。

50. 根据权利要求43或44所述的无菌小瓶, 其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或至少20mg/mL的抗体。

51. 根据权利要求43-45中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或至少50mg/mL的抗体。

52. 根据权利要求43-46中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释1x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、11x、12x、13x、14x、15x、16x、17x、18x、19x、20x、30x、40x、50x、60x、70x、80x、90x或100x倍,或由任意两个前述倍数限定的范围内的任意倍数。

53. 根据权利要求43-47中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释至0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、由任意两个前述浓度限定的范围内的浓度。

54. 根据权利要求43-48中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释成200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL的终体积,或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积。

55. 根据权利要求43-49中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在用盐水稀释。

56. 根据权利要求43-50中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于肠胃外施用。

57. 根据权利要求43-51中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于皮下施用。

58. 根据权利要求52所述的无菌小瓶,其中被配制用于皮下施用的药物抗体制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。

59. 根据权利要求43-51中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于静脉内施用。

60. 根据权利要求54所述的无菌小瓶,其中被配制用于静脉内施用的药物抗体制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

61. 根据权利要求37-55中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月保持60%稳定。

62. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链可变结构域(VH)区。

63. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的轻链可变结构域(VL)区。

64. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列的VH区,与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。

65. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区。

66. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。

67. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区,并且其中抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。

68. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:10的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的重链(HC)。

69. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:11的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的轻链(LC)。

70. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有SEQ ID NO:10的序列的HC。

71. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有SEQ ID NO:11的序列的LC。

72. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由与SEQ ID NO:12的核酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的VH。

73. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由与SEQ ID NO:13的核酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的VL。

74. 药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求,其中抗体包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的VH。

75. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的VL。

76. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由与SEQ ID NO:14的核酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的HC。

77. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由与SEQ ID NO:15的核酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的LC。

78. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的HC。

79. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的LC。

80. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后, 制剂表现出在5.7-5.9或约5.7-5.9之间的pH。

81. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储

存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出通过尺寸排阻色谱法测定的97.5-99.7%或约97.5-99.7%的单体纯度。

药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出通过毛细管等电聚焦(cIEF)测定的7.0或约7.0的pI。

83. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出15.0-54.7%或约15.0-54.7%的cIEF酸性峰。

84. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出39.7-78.8%或约39.7-78.8%的cIEF主峰。

85. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出5.5-8.9%或约5.5-8.9%的cIEF碱性峰。

86. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出通过毛细管电泳(CE)测定的98.1-100%或约98.1-100%的非还原(NR)单体的峰。

87. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出97.8-100%的还原(R)重链和轻链(HC+LC)的峰。

88. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融任选地3或5次冻融后,制剂表现出通过生物层干涉测量法测定的1.7-4.2或约1.7-4.2的解离常数(KD)。

89. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出通过cIEF测定的7.0或约7.0的pI。

90. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出17-26%或约17-26%的cIEF酸性峰。

91. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出66-77%或约66-7%的cIEF主峰。

92. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出6-8%或约6-8%的cIEF碱性峰。

93. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出通过超高效液相色谱法-尺寸排阻色谱法 (UPLC-SEC) 测定的99.3-99.5%或约99.3-99.5%的单体纯度。

94. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时。

95. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出99.1-100%或约99.1-100%的还原 (R) 重链和轻链 (HC+LC) 的峰。

96. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出通过生物层干涉测量法 (BLI) 测定的2.0-3.7nM或约2.0-3.7nM的解离常数 (KD)。

97. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出通过ELISA测定的1.2-2.5μg/mL或约1.2-2.5μg/mL的IC50。

98. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出5.8-5.9或约5.8-5.9的pH。

99. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂包含基本上不含颗粒的透明、无色溶液的外观。

100. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂表现出226-231mOsm/kg或约226-231mOsm/kg的渗透性。

101. 根据前述药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或b) 25℃下储存1、3或6个月时, 制剂保持无菌和/或不含细菌内毒素。

102. 一种治疗阿尔茨海默病的方法, 所述方法包括:

向需要阿尔茨海默病治疗的受试者施用药物抗体制剂权利要求或无菌小瓶权利要求。

103. 根据权利要求102所述的方法, 其中每天、每周、每两周或每10天施用药物抗体制剂。

104. 根据权利要求102或103所述的方法, 其中向受试者施用作为单位剂量的70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg的抗体,

或作为单位剂量的由任意两个前述量限定的范围内的任意量的抗体。

105. 根据权利要求102-104中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含:

治疗有效量的抗体,

其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,并且其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg;

以20mM存在的L-组氨酸;

以5mM存在的甲硫氨酸;

以100mM存在的NaCl;

以0.02%存在的聚山梨醇酯80;和

pH为约5.8。

106. 根据权利要求102-105中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用作为单位剂量的75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg的抗体。

107. 根据权利要求102-105中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用作为单位剂量的70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg的抗体。

108. 根据权利要求102-107中任一项所述的方法,其中施用单位剂量超过10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、140、150、160、170、180、190或200分钟的进程。

109. 根据权利要求102-108中任一项所述的方法,其中施用单位剂量超过60分钟的进程。

110. 根据权利要求102-109中任一项所述的方法,其中在施用之前首先稀释药物抗体制剂,使得所述抗体的浓度为18、19或20mg/mL或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。

111. 根据权利要求102-110中任一项所述的方法,其中在施用之前首先稀释药物抗体制剂,使得以200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL的体积,或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积施用药物抗体制剂。

112. 根据权利要求110或111所述的方法,其中药物抗体制剂在盐水中稀释。

113. 根据权利要求102-112中任一项所述的方法,其进一步包括鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤。

114. 根据权利要求113所述的方法,其中鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤包括鉴定受试者中可能的阿尔茨海默病、鉴定受试者中的阿尔茨海默病类型的痴呆、或确定受试者具有14至26(含)的简易精神状态检查(MMSE)评分中的一种或多种。

115. 根据权利要求102-114中任一项所述的方法,其中治疗步骤是针对已经具有阿尔茨海默病症状的患者。

116. 根据权利要求102-115中任一项所述的方法,其中治疗步骤是预防性的。

117. 根据权利要求102-116中任一项所述的方法,其进一步包括在施用步骤之后监测受试者的阿尔茨海默病的改善。

118. 根据权利要求117所述的方法,其中监测受试者包括测量血浆和脑脊液A β 40、磷酸化tau、神经丝轻链蛋白(NfL)、神经丝重链蛋白(NfH)或Gal3,确定受试者MMSE评分的改善,确定受试者的神经认知脆性指数(NFI)的改善,观察受试者中脑萎缩的减少,或观察受试者中淀粉样斑块的减少或其任意组合。

119. 根据权利要求102-118中任一项所述的方法,其中施用药物抗体制剂10-18个月。

120. 根据权利要求102-119中任一项所述的方法,其中静脉内施用药物抗体制剂。

皮下施用抗体制剂。

抗GAL3抗体制剂及其使用方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年4月26日提交的美国临时专利申请号63/179,879的优先权权益,其通过引用以其整体明确并入本文。

序列表参考

[0002] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以题目为IMMUT028W0SeqListing.TXT的文件提供,该文件创建并且最后在2022年4月22日修改,大小为16,357字节。电子序列表中的信息通过引用以其整体并入本文。

领域

[0003] 本公开的方面一般地涉及药物抗体制剂,其包含结合至半乳糖素-3(Gal3)的抗体和一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等。这些药物抗体制剂用于治疗疾病,诸如神经退行性疾病、蛋白质病和/或与前述疾病相关的炎症。

背景

[0004] 半乳糖素-3(Gal3、GAL3)是凝集素或碳水化合物结合蛋白,对 β -半乳糖苷具有特异性。在人细胞中,Gal3在细胞核、细胞质、细胞表面中以及在细胞外空间中表达并且可以找到。Gal3识别各种蛋白质上的 β -半乳糖缀合物并且与各种蛋白质上的 β -半乳糖缀合物相互作用。

[0005] 用抗体阻断Gal3具有有益效果,诸如减少炎症和促进各种细胞类型的再生。目前需要改进所述抗体的制剂,诸如针对在哺乳动物(任选地人)中施用而优化的那些。

[0006] 本文公开了药物抗体制剂的实施方式。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体是和/或包含抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的重链CDR1(HCDR1)、具有SEQ ID NO:3的序列的重链CDR2(HCDR2)、具有SEQ ID NO:4的序列的重链CDR3(HCDR3)、具有SEQ ID NO:5的序列的轻链CDR1(LCDR1)、具有SEQ ID NO:6的序列的轻链CDR2(LCDR2)、以及具有SEQ ID NO:7的序列的轻链CDR3(LCDR3)。在一些实施方式中,抗体是TB006(4A11.H3L1、IMT006a、IMT006-5)。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl或聚山梨醇酯中的一种或多种。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。在一些实施方式中,药物抗体制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0007] 本文还公开了药物抗体制剂的实施方式。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量,或由任意两个前述作为单位剂量的量限定的范围内作为单位剂量的任意量存在。在一些实施方式中,抗体以70mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以140mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg

作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以2100mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg作为单位剂量的量。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含约5.8的pH。

[0008] 本文还公开了包含药物抗体制剂的无菌小瓶的实施方式。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。

[0009] 本文还公开了治疗阿尔茨海默病的方法的实施方式。在一些实施方式中,方法包括向需要阿尔茨海默病治疗的受试者施用本文公开的任一种药物抗体制剂。

[0010] 本文还公开了药物抗体制剂的实施方式。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,每个CDR可具有从所叙述的序列改变的达至1、2、3、4或5个氨基酸。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl或聚山梨醇酯中的一种或多种。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。在一些实施方式中,药物抗体制剂的pH为5.3和6.3之间。在一些实施方式中,抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。在一些实施方式中,抗体以70mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以2100mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以3750mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以5000mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg作为单位剂量的量。

附图简述

[0011] 除了上述特征之外,从以下附图和示例性实施方式的描述,其他特征和变化将是显而易见的。应当理解,这些附图描绘典型的实施方式并且不旨在限制范围。

[0012] 图1描绘了Ga13的肽序列。

[0013] 图2A描绘了本文公开的抗Ga13抗体的示例性重链和轻链互补决定区(CDR)。在一些实施方式中,任何药物抗体制剂可包含具有本文提供的一个或多个CDR的抗体。

[0014] 图2B描绘了示例性重链和轻链可变区(分别为VH和VL)、重链(HC)和轻链(LC)多肽序列。在一些实施方式中,任何药物抗体制剂可包含具有本文提供的一个或多个VH、VL、HC

和/或LC的抗体。

[0015] 图2C描绘了编码抗Ga13抗体VH、VL、HC和/或LC多肽序列的示例性核酸序列。在一些实施方式中,任何药物抗体制剂可包含由本文提供的任何核酸序列编码的抗体。

本公开的详细描述

[0016] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体,其中抗体是抗Ga13抗体。赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等。在一些实施方式中,药物抗体制剂处于某个pH。

[0017] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0018] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。

[0019] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在W0 2020/160156中描述的那些)任一种抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。

[0020] 制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如W02020/160156中描述的那些)任一种抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在。在

一些实施方式中,抗体以70mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以140mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以2100mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以3750mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以5000mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg作为单位剂量的量。

[0021] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中描述的那些)任一种抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。

[0022] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中描述的那些)任一种抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。

[0023] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中描述的那些)任一种抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性

的序列的VH区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以70mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以140mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以2100mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以3750mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以5000mg作为单位剂量的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg作为单位剂量的量存在。

[0024] 本文提供的一些实施方式涉及药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM的浓度存在的组氨酸、以5mM的浓度存在的甲硫氨酸、以100mM的浓度存在的NaCl、以0.02%的浓度存在的聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%的浓度存在。在一些实施方式中,抗体是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的任一种抗Gal3抗体。抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。

[0025] 本文提供的一些实施方式涉及包含本文公开的任一种药物抗体制剂的无菌小瓶。在一些实施方式中,无菌小瓶可包含一定体积。在一些实施方式中,无菌小瓶含有一定体积的药物抗体制剂。在一些实施方式中,无菌小瓶含有一定量的抗体。在一些实施方式中,无菌小瓶含有浓缩形式的本文公开的任一种药物抗体制剂。

[0026] 本文提供的一些实施方式涉及治疗阿尔茨海默病的方法。在一些实施方式中,方法包括向需要阿尔茨海默病治疗的受试者施用本文公开的任一种药物抗体制剂。在一些实施方式中,受试者是哺乳动物。在一些实施方式中,受试者是人。

[0027] 半乳凝素-3 (Gal3, GAL3) 在细胞增殖、粘附、分化、血管生成和细胞凋亡中起重要作用。这种活性至少一部分是由于免疫调节性质和对其他免疫调节蛋白、信号传导蛋白和其他细胞表面标志物的结合亲和力。Gal3通过不同的N-末端和C-末端结构域发挥功能。N-末端结构域(同种型1:氨基酸1-111)包括串联重复结构域(TRD,同种型1:氨基酸36-109),并且主要负责Gal3的寡聚化。C-末端结构域(同种型1:氨基酸112-250)包括碳水化合物识别结合结构域(CRD),其结合至 β -半乳糖苷。

[0028] 半乳凝素-3 (Gal3) 已被暗指具有免疫调节活性。这方面的示例是Gal3和含有T-细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (TIM-3) 之间的相互作用,其引起免疫应答比如T细胞活化的抑制,并且可使癌细胞能够逃避免疫清除。抑制其的现象和方法在W0 2019/023247中进行了探索,在此清楚地通过引用以W0 2019/023247整体并入。抗Gal3抗体及其使用方法也通过引用整体并入。

[0029] 本文提供的是抗Gal3抗体制剂,其中一些可用于治疗各种疾病。用于某种疾病的制剂可在质量方面诸如抗体的量和浓度、赋形剂的量和浓度、剂量的数量、以及施用频率和持续时间而变化。

定义

[0030] 在以下详细的描述中,参考了构成其一部分的附图。在附图中,除非上下文另有说明,否则相似的符号通常表明相似的组分。在具体实施方式、说明书附图和根据权利要求书中描述的阐释性实施方式并不意味着是限制性的。在不脱离本文提出的主题的精神或范围的情况下,可利用其他实施方式,并且可做出其他改变。容易理解本公开的方面如本文一般描述的和在附图中阐释的,可以以各种不同配制进行排列、替代、组合、分离和设计,所有这些都将被本文明确地预期。

[0031] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应当理解,前述一般描述和下述详细描述仅是示例性和解释性的,并且不是对要求保护的主体任何主题的限制。

[0032] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。

[0033] 本文使用的冠词“一/一种 (a/an)”和“一/一种个 (a/an)”是指冠词的一个/种或不只一个/种 (例如,至少一个/种) 语法对象。举例来说,“一个元素”意指一个或不只一个元素。

[0034] “约”意思是提及质量、水平、值、数量、频率、百分数、尺寸、大小、量、重量或长度的变化30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%一样多的质量、水平、值、数量、频率、百分数、尺寸、大小、量、重量或长度。

[0035] 在整个本说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”、“包含”和“含有”将被理解为暗示包括所陈述的步骤或元素或步骤或元素的组,但不排除任何其他步骤。跟随短语“由……组成”的任何内容。因此,短语“由……组成”指示列出的元素是必需的或强制性的,并且可不存在其他元素。“基本上由……组成”意味着包括伴随短语列出的任何元素,并且限于不干扰或有助于列出的元素的公开中指定的活性或动作的其他元素。因此,短语“基本上由……组成”指示列出的元素是必需的或强制性的,但其他要素是可替选的,并且取决于它们是否实质性影响列出的元素的活性或动作可能存在或不存在。

[0036] 如本文使用的,术语“个体”、“受试者”和“患者”意味着任何哺乳动物。在一些实施方式中,哺乳动物是人。在一些实施方式中,哺乳动物是非人的。这些术语均不要求或仅限于特征在于卫生保健工作者 (例如医生、注册护士、执业护士、医师助理、医护人员或临终关怀工作者) 的监督 (例如持续或间歇性) 的状况。

[0037] 本文互换地使用术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”指任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可以是线性的、环状的或支化的,它可以包括修饰的氨基酸,并且它可以被非氨基酸中断。术语还涵盖已经被修饰的氨基酸聚合物,例如,经硫酸化、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸

化、碘化、甲基化、氧化、蛋白水解加工、磷酸化、异戊二烯化、外消旋化、硒化(selenoylation)、转移-RNA介导的添加氨基酸为蛋白质,比如精氨酸化、泛素化或任何其他操作,比如与标记组分缀合。

[0038] 如本文使用的术语“氨基酸”是指天然和/或非天然或合成氨基酸,包括甘氨酸和D或L光学异构体二者,以及氨基酸类似物和肽模拟物。

[0039] “源自”指定蛋白质的多肽或氨基酸序列是指多肽的来源。优选地,多肽具有与在序列中编码的多肽的氨基酸序列基本上相同的氨基酸序列或其部分,其中该部分由至少10-20个氨基酸、或至少20-30个氨基酸、或至少30-50个氨基酸组成,或可与序列中编码的多肽免疫地鉴定。该术语还包括从指定的核酸序列表达的多肽。考虑了与本文公开的任一种肽序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同源性并且具有相同或相似功能特性的肽序列。同源性百分比可根据确定。与本文公开的任一种序列具有一定同源性百分比的肽序列可由本领域技术人员通过常规方法产生和测试。两个序列的%同源性或%同一性是本领域众所周知的并且可通过相对于序列长度的保守氨基酸或核苷酸的数量来计算。

[0040] 如本文使用的,术语“抗体”表示本领域技术人员认为其含有的含义,并且进一步其旨在包括具有适合并且识别表位的特定形状的任何含多肽链的分子结构,其中一种或多种非共价结合相互作用稳定分子结构和表位之间的复合。本发明所使用的抗体可以是多克隆抗体,尽管单克隆抗体是优选的,因为它们可以通过细胞培养或重组来复制并且可以被修饰以降低它们的抗原性。

[0041] 除了完整的免疫球蛋白(或其重组对应物),包括表位结合位点的免疫球蛋白片段或“结合片段”(例如,Fab'、F(ab')₂、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单域抗体(sdAb)或其他片段)可用作本发明中的抗体部分。这种抗体片段可通过蓖麻蛋白、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶或其他蛋白酶裂解从整个免疫球蛋白产生。可以利用重组免疫球蛋白技术设计最小免疫球蛋白。例如,用于本发明的“Fv”免疫球蛋白可以通过经肽连接体(例如,聚甘氨酸或不形成 α 螺旋或 β 片状基序的另一序列)将可变轻链区连接至可变重链区来产生。纳米抗体或单域抗体还可源自可替选的生物体,比如单峰驼、骆驼、美洲驼、羊驼或鲨鱼。在一些实施方式中,抗体可以是缀合物,例如聚乙二醇化抗体、药物、放射性同位素或毒素缀合物。针对特定表位或表位组合的单克隆抗体将允许靶向和/或消耗表达标志物的细胞群体。可以利用各种技术使用单克隆抗体来筛选表达标志物的细胞群体,并且包括使用抗体包被的磁珠进行磁分离、使用附着在固体基质(即,板)上的抗体“淘选”和流式细胞术(例如美国专利号5,985,660,本文通过参考以其整体明确地并入)。

[0042] 如本领域已知的,术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C-末端区。“Fc区”可以是天然序列Fc区或变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链Fc区的边界,从位置Cys226或从Pr0230处的氨基酸残基至其羧基末端。Fc区中残基的编号是如Kabat中的EU索引编号。Kabat等, Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991。免疫球蛋白的Fc区通常包含两个恒定结构域,CH2和CH3。如本领域已知的,Fc区可以以二聚体或单体形式存在。

[0043] 如本领域已知的,抗体的“恒定区”是指单独或组合的抗体轻链的恒定区或抗体重链的恒定区。

[0044] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。如本领域

已知的,重链和轻链的可变区各自自由通过三个也称为高变区的互补决定区(CDR)连接的四个框架区(FR)组成,并且有助于形成抗体的抗原结合位点。如果受试者可变区的变体是期望的,特别是具有CDR区外(即,在框架区中)的氨基酸残基中的取代,可以通过比较受试者可变区与含有与受试者可变区相同规范类别中的CDR1和CDR2序列的其他抗体的可变区来鉴定适当的氨基酸取代,优选保守氨基酸取代(Chothia和Lesk,J Mol Biol 196(4):901-917,1987)。

[0045] 在某些实施方式中,通过解析抗体的结构和/或解析抗体-配体复合物的结构来完成CDR的明确描绘和包括抗体结合位点的残基的鉴定。在某些实施方式中,这可以通过本领域技术人员已知的各种技术的任一种,比如X射线晶体学来完成。在某些实施方式中,可以采用各种分析方法来鉴定或模拟(approximate)CDR区。在某些实施方式中,可以采用各种分析方法来鉴定或模拟CDR区。这种方法的示例包括但不限于Kabat定义、Chothia定义、IMGT方法(Lefranc等,2003)Dev Comp Immunol.27:55-77)、计算程序比如Paratome(Kunik等,2012,Nucl Acids Res.W521-4)、AbM定义和构象定义。

[0046] Kabat定义是抗体中编号残基的标准,并且通常用于鉴定CDR区。参见,例如,Johnson&Wu,2000,Nucleic Acids.定义考虑了某些结构环区域的位置。参见,例如,Chothia等,1986,J.Mol.Biol.,196:901-17;Chothia等,1989,Nature,342:877-83。AbM定义使用由模型抗体结构的Oxford Molecular Group产生的一套集成的计算机程序。参见,例如,Martin等,1989,Proc Natl Acad Sci(USA),86:9268-9272;“AbM.TM.,A Computer Program用于Modeling Variable Regions ofAntibodies”,Oxford,UK;Oxford Molecular,Ltd.AbM定义使用知识数据库和ab initio方法的组合建模来自一级序列的抗体的三级结构,比如由Samudrala等,1999,“Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach”,PROTEINS,Structure,Function and Genetics Suppl.,3:194-198中描述的那些。接触定义基于可用的复合物晶体结构的分析。参见,例如MacCallum等,1996,J.Mol.Biol.,5:732-45。在另一方法中,本文称为CDR的“构象定义”,CDR的位置可以被鉴定为对抗原结合做出熵贡献的残基。参见,例如,Makabe等,2008,Journal of Biological Chemistry,283:1156-1166。还有其他CDR边界定义可能不严格遵循以上方法之一,但仍将与至少一部分Kabat CDR重叠,尽管根据特定残基或残基组不会显著影响抗原结合的预测或实验发现,它们可被缩短或延长。如本文使用的,CDR可以指由本领域已知的任何方法,包括方法的组合定义的CDR。本文使用的方法可以利用根据这些方法中的任一种定义的CDR。对于含有不只一个CDR的任何给定的实施方式,CDR可以按照Kabat、Chothia、extended、IMGT、Paratome、AbM和/或构象定义中的任一种,或任何前述的组合来定义。

[0047] 如本文使用的,关于抗体的术语“竞争”意思是第一抗体或其抗原结合部分,以与第二抗体或其抗原结合部分的足够相似的方式结合表位,使得与在第二抗体不存在的情况下第一抗体的结合相比,在第二抗体存在的情况下第一抗体与其同源表位的结合结果可检测地降低。其中第二抗体与其表位的结合在第一抗体存在的情况下也可检测地降低的替代方案可以但不一定是这种情况。即,第一抗体可以抑制第二抗体与其表位的结合,而第二抗体不抑制第一抗体与其相应表位的结合。然而,每种抗体可检测地抑制另一抗体的结合的情况,抗体被称为彼此“交叉竞争”,用于结合它们各自的表位。本发明涵盖竞争和交叉竞争

抗体。无论这种竞争或交叉竞争发生的机制(例如,位阻、构象变化或结合至共同表位或其部分)如何,基于本文提供的教导,技术人员将认识到,涵盖这种竞争和交叉竞争抗体并且可用于本文公开的方法。

[0048] “优先地结合”或“特异性结合”(本文可互换地使用的)至表位的抗体是本领域理解很好的术语,并且确定这种特异性或优先结合的方法也是本领域熟知的。如果与分子与可选细胞或物质相比,分子与特定细胞或物质反应或结合更频繁和/或更迅速地,和/或具有更长的持续时间和/或更大的亲和力,则称该分子展现出“特异性结合”或“优先地结合”。如果与抗体结合至其他物质比,抗体结合具有更大亲和力和/或亲合力(avidity),和/或更容易地,和/或具有更长的持续时间,则抗体“特异性结合”或“优先地结合”至靶。例如,特异或优先结合至CFD表位的抗体是与抗体结合至其他CFD表位或非CFD表位比,具有更大亲和力和/或亲合力,和/或更容易地,和/或具有更长的持续时间结合该表位的抗体。通过阅读该定义还可以理解,例如,特异或优先结合至第一靶的抗体(或部分或表位)可以或不可以特异或优先的结合第二靶。因此,“特异结合”或“优先结合”不一定需要(尽管它可以包括)排他结合。通常,但不一定,提及结合意味着优先结合。

[0049] 如本文使用的,术语“抗原结合分子”是指这样的分子,其包括结合至抗原的抗原结合部分,和任选地包括允许抗原结合部分采用促进抗原结合部分结合或为抗原结合分子提供一些另外的性质的构象的支架或框架部分。在一些实施方式中,抗原是Gal3。在一些实施方式中,抗原结合部分包括来自结合至抗原的抗体的至少一个CDR。在一些实施方式中,抗原结合部分包括来自结合至抗原的抗体重链或来自结合至抗原的抗体轻链的所有三个CDR。在一些实施方式中,抗原结合部分包括所有六个CDR。在一些实施方式中,抗原结合部分是抗体片段。

[0050] 抗原结合分子的非限制性示例包括抗体、抗体片段(例如,抗体的抗原结合片段)、抗体衍生物和抗体类似物。其他具体示例包括但不限于单链可变片段(scFv)、纳米抗体(例如骆驼重链抗体的VH结构域;VHH片段,参见Cortez-Retamozo等,Cancer Research,第64卷:2853-57,2004)、Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、Fd片段和互补决定区(CDR)片段。这些分子可以源自任何哺乳动物来源,比如人、小鼠、大鼠、兔、猪、狗、猫、马、驴、豚鼠、山羊或骆驼。抗体片段可以与完整的抗体竞争结合靶抗原,并且片段可以通过完整的抗体的修饰(例如酶促或化学切割)产生或使用重组DNA技术或肽合成从头合成。抗原结合分子可以包括例如具有移植的CDR或CDR衍生物的可替选的蛋白质支架或人工支架。这种支架包括但不限于包括引入以例如稳定抗原结合分子的三维结构的突变的抗体衍生支架,以及包括例如生物相容聚合物的全合成支架。参见,例如,Korndorfer等,2003,Proteins: Structure,Function和Bioinformatics,第53卷,出版1:121-129(2003);Roque等,Biotechnol.Prog.20:639-654(2004)。另外,可以使用肽抗体模拟物(“PAM”),以及基于利用纤连蛋白组分作为支架的抗体模拟物的支架。

[0051] 抗原结合分子还可以包括包含一个或多个抗体片段的蛋白质,所述抗体片段并入至单个多肽链或多个多肽链中。例如,抗原结合分子可以包括但不限于双抗体(参见,例如,EP 404,097;WO 93/11161和Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,第90卷:6444-6448,1993);胞内抗体;结构域抗体(单个VL或VH结构域或通过肽连接体连接的两个或多个VH结构域;参见Ward等,Nature,第341卷:544-546,1989);大抗体(maxibody)(融合至Fc区的2个

scFv,参见Fredericks等,Protein Engineering,Design&Selection,第17卷:95-106,2004和Powers等,Journal of Immunological方法s,第251卷:123-135,2001);三抗(triobody);四抗tetrabody);微抗体(融合至CH3结构域的scFv;参见Olafsen等,Protein Eng Des Sel.,第17卷:315-23,2004);肽体(peptibody)(一个或多个附着至Fc区的肽,参见WO 00/24782);线性抗体(一对串联的Fd片段(VH-CH1-VH-CH1),它与互补的轻链一起;小型模块化免疫药物(参见美国专利公开号20030133939);和免疫球蛋白融合蛋白(例如IgG-scFv、IgG-Fab、2scFv-IgG、4scFv-IgG、VH-IgG、IgG-VH和Fab-scFv-Fc)。

[0052] 在某些实施方式中,抗原结合分子可具有例如免疫球蛋白的结构。“免疫球蛋白”是四聚体分子,每个四聚体包括两对相同的多肽链,每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。每条链的羧基末端部分限定了主要负责效应子功能的恒定区。

[0053] 除非另有说明,本文公开的互补决定区域(complementarity defining region)遵循IMGT定义。在一些实施方式中,CDR可通过Kabat、Chothia或本领域技术人员接受的其他定义来替代。

[0054] 如本文使用的,术语“治疗”(和本领域中很好理解的)意味着用于在受试者的病症中获得有益或期望的结果,包括临床结果的方法。有益的或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病症、减轻疾病的程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、预防疾病的传递或传播、延迟或减慢疾病进展、改善或减轻疾病状态、减轻疾病复发和缓解,无论是部分的还是全部的,无论是可检测的还是不可检测的。如本文使用的“治疗”还包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可由单次施用组成或可包括一系列施用。将组合物以足以治疗受试者的量和持续时间施用至受试者。治疗周期的长度取决于多种因素,比如病症的严重程度、受试者的年龄和遗传特征、活性剂的浓度、治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应当理解,用于治疗或预防的试剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或降低。通过本领域已知的标准诊断测定可以导致剂量的变化并且变得显而易见。在一些实施方式中,可能需要长期施用。

[0055] 依据说明书理解的它们的简单和普通含义,并且是指导致可观察到的指定效果的所述组合物或化合物的量。可以改变目前公开主题的活性组合物中活性成分的实际剂量水平,以施用有效实现具体受试者和/或应用的指定响应的活性组合物或化合物的量。选择的剂量水平可以基于多种因素而变化,包括但不限于组合物的活性、制剂、施用途径、与其他药物或治疗的组合、正治疗病症的严重程度以及身体状况和正治疗的受试者的既往病史。在一些实施方式中,施用最小剂量,并且在不存在剂量限制性毒性的情况下将剂量逐步增加至最小有效量。本文预期了有效剂量的确定和调整,以及评估何时以及如何进行这种调整。在一些非限制性实例中,组合物或化合物的有效量或有效剂量可涉及针对治疗神经疾病或蛋白质病诸如阿尔茨海默病或其症状提供显著的、可测量的或足够的治疗效果的量或剂量。在一些实施方式中,组合物或化合物的有效量或有效剂量可治疗、改善或预防记忆丧失、痴呆、迷失方向或阿尔茨海默病的任何其他症状的进展。

[0056] 术语“施用”包括口服施用、局部接触、作为栓剂施用、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置,例如微型渗透泵至受试者。通过任何途径,包括肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)施用。肠胃外施用包括

例如,静脉内、肌内、微动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。通过“共同施用”意思是在施用本文所述的第二化合物同时,刚好在其之前或刚好在其之后施用本文所述的第一化合物。

[0057] 如本文使用的,术语“治疗性靶”指在调节其活性后可以提供疾病表型的调节(例如,通过调节表达、生物活性等)的基因或基因产物。如通篇所使用的,“调节”意思是指所指现象的增加或降低(例如,生物活性)。

[0058] 如本文使用的,术语“标准护理(standard of care)”、“最佳实践”和“标准疗法”是指被医疗从业者接受为对某些疾病的合适的、适当的、有效的和/或广泛使用的治疗的治疗。某些疾病的标准护理取决于许多不同的因素,包括治疗的生物效应、体内区域或位置、患者状态(例如年龄、体重、性别、遗传风险、其他残疾、继发性病症)、毒性、代谢、生物累积、治疗指数、剂量和本领域已知的其他因素。确定疾病的标准护理还取决于在由管理机构比如美国食品和药物管理局、国际协调委员会、加拿大卫生部、欧洲药品管理局、治疗用品管理局、中央药品标准控制机构、国家药品监督管理局、药品和医疗器械管理局、食品药品安全部和世界卫生组织制定标准的临床试验中建立安全性和有效性。疾病的标准护理可包括但不限于手术、放射、化学疗法、靶向疗法或免疫疗法(例如PD1/PDL1或CTLA4阻断疗法)。

[0059] 如本文使用的,“药学上可接受的”具有根据说明书所理解的其简单和普通含义,并且是指载体、赋形剂和/或稳定剂,其对暴露于其的细胞或哺乳动物在所采用的剂量和浓度是无毒的或具有可接受的毒性水平。如本文使用的,“药学上可接受的”、“稀释剂”、“赋形剂”和/或“载体”具有根据说明书理解的它们简单和普通含义,并且旨在包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等,与向人、猫、狗或其他脊椎动物宿主的施用相容。通常,药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体是由联邦、州政府的监管机构或其他监管机构批准的、或在美国药典或用于动物(包括人以及非人哺乳动物(如猫和狗))的其他一般公认的药典中列出的稀释剂、赋形剂和/或载体。术语稀释剂、赋形剂和/或载体可指与药物制剂一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这类药物稀释剂、赋形剂和/或载体可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些。水、盐溶液和右旋糖水溶液和甘油溶液可用作液体。药物稀释剂和/或赋形剂包括糖、淀粉、葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、盐、氯化钠、干脱脂奶粉、甘油、丙烯、甘醇(glycol)、水、乙醇等。生理上可接受的载体的非限制性实例是pH缓冲水溶液。生理上可接受的载体还可包含下述的一种或多种:抗氧化剂(诸如抗坏血酸)、低分子量(小于约10个残基)多肽、蛋白质(诸如血清白蛋白、明胶、免疫球蛋白)、亲水聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、氨基酸、碳水化合物(诸如葡萄糖、甘露糖或糊精)、螯合剂(诸如EDTA)、糖醇(诸如甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨糖醇、半乳糖醇、水果糖醇、二糖醇、肌醇、异麦芽糖、麦芽糖醇或乳糖醇)、形成盐的反离子(诸如钠),以及非离子表面活性剂(诸如TWEEN®、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS®)。如果需要,制剂还可含有少量的润湿剂、填充剂、乳化剂或pH缓冲剂。这些制剂可采取溶液、悬浮液、乳剂、缓释制剂等形式。制剂应与施用方式相适应。

[0060] 具有期望性质的另外的赋形剂包括但不限于防腐剂、佐剂、稳定剂、溶剂、缓冲剂、稀释剂、增溶剂、去污剂、表面活性剂、螯合剂、抗氧化剂、醇、酮、醛、乙二胺四乙酸(EDTA)、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)、柠檬酸、抗坏血酸、乙酸、盐、磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、琥珀

酸盐、氯化物、碳酸氢盐、硼酸盐、硫酸盐、氯化钠、碳酸氢钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、氯化钾、磷酸钾、硫酸镁、糖、葡聚糖、葡聚糖40、果糖、甘露糖、乳糖、海藻糖、半乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、纤维素、血清、氨基酸、丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆、泊洛沙姆188、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、硬脂酸镁、辛基苯酚乙氧基化物、苜蓿氯铵、硫柳汞、明胶、酯类、醚类、2-苯氧乙醇、尿素、或维生素、或其任意组合。一些赋形剂可以是制造过程中的残留量或污染物,包括但不限于血清、白蛋白、卵蛋白、抗生素、灭活剂、甲醛、戊二醛、 β -丙内酯、明胶、细胞。制剂中发现的赋形剂的量可以是这样的百分比,即约、至少、至少约、不大于或不大于约0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%w/w或由任意两个前述数字限定的范围内的任意重量百分比。

[0061] 本文使用的任何给定物质、化合物或材料的术语“纯度”是指物质、化合物或材料相对于预期丰度的实际丰度。例如,物质、化合物或材料可以是至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%纯度,包括其间的所有小数。纯度可受不需要的杂质包括但不限于副产物、异构体、对映异构体、降解产物、溶剂、载体、媒介物或污染物或其任意组合的影响。纯度可通过技术包括但不限于色谱法、液相色谱法、气相色谱法、光谱法、紫外-可见光谱法、红外光谱法、质谱法、核磁共振法、重量法或滴定法或它们的任意组合测量。

[0062] 术语“药学上可接受的盐”具有根据说明书理解的其简单和普通的含义,并且包括组合物或赋形剂的相对无毒的无机和有机酸或碱加成盐,包括但不限于镇痛剂、治疗剂、其他材料等。药学上可接受的盐的示例包括衍生自无机酸如盐酸和硫酸的那些,以及衍生自有机酸如乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的那些。用于形成盐的合适的无机碱的示例包括氨、钠、锂、钾、钙、镁、铝、锌等的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。盐也可用合适的有机碱包括那些无毒且足够强大以形成这种盐的那些来形成。例如,这类有机碱可以包括但不限于单-、二-和三烷基胺,包括甲胺、二甲胺和三乙胺;单-、二-或三羟基烷基胺,包括单-、二-和三乙醇胺;氨基酸,包括甘氨酸、精氨酸和赖氨酸;胍;N-甲基葡萄糖胺(N-methylglucosamine);N-甲葡萄糖胺(N-methylglucamine);L-谷氨酰胺;N-甲基哌嗪;吗啉;乙二胺;N-苄基苯乙胺;三羟甲基氨基乙烷。

[0063] 如本文使用的,术语“神经障碍”是指影响患者的中枢和/或周围神经系统的疾病。神经障碍具有物理损伤(如感染)、化学损伤(如毒素或药物)、衰老和年龄相关的老化、基因学和许多其他原因。一些神经障碍由突变的或错误折叠的蛋白质的影响或积累引起。这些疾病可涉及与神经系统相关的神经元或其他细胞类型的死亡。神经障碍的非限制的示例包括炎症、脑炎、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、外伤性脑损伤、脊髓损伤、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、嗅觉功能障碍、失语症、贝耳氏麻痹症、传染性海绵状脑病、克雅氏病、致死性家族性失眠症、癫痫、痉挛、神经发育、图雷特综合征、神经感染性疾病、脑膜炎、脑炎、疯牛病、西尼罗河病毒性脑炎、神经-艾滋病、脆性X综合征、格林-巴利综合征、脑转移或脑癌或由本领域技术人员已知的其它疾病。一些神经障碍也可被分类为原发病。

[0064] 如本文使用的,术语“原发病”是指由蛋白质的异常折叠或积累引起的疾病。异常

蛋白质可获得毒性功能或失去它们的正常功能。错误折叠的蛋白质可诱导以其他方式正常折叠的蛋白质的错误折叠,产生疾病的扩大(如朊病毒病)是可能的。原发病的一些非限制的示例包括阿尔茨海默病、脑 β 淀粉样血管病、青光眼视网膜神经节细胞变性、帕金森病、路易痴呆、多系统萎缩、共核蛋白病、皮克氏病、皮质基底节变性、tau蛋白病、额颞叶变性、亨廷顿病、齿状核红核苍白球路易体萎缩、脊髓性球部肌肉萎缩、脊髓小脑性共济失调、脆性X综合征、Baratela-Scott综合征、弗里德里希共济失调、肌强直性营养不良、亚历山大症、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、佩梅病、seipin蛋白病、AA(继发性)淀粉样变、II型糖尿病、纤维蛋白原淀粉样变、透析性淀粉样变、包涵体肌炎/肌病、家族性淀粉样变性神经病、老年系统性淀粉样变性、蛇形病变(serpinothy)、心脏心房淀粉样变、垂体泌乳素瘤、胰岛素淀粉样变、角膜乳铁蛋白淀粉样变、肺泡蛋白沉积症、精囊淀粉样变性、皮肤苔藓淀粉样变、马洛里小体或牙源性(Pindborg)肿瘤淀粉样蛋白、或由蛋白质的错误折叠或聚集引起的任何疾病或由本领域技术人员已知的其它疾病。

[0065] 如本文所用,术语“阿尔茨海默病”是指导致记忆丧失、痴呆和最终死亡的神经退行性疾病。原因是淀粉样蛋白 β (A β) 肽在大脑中聚集和积累,导致神经元变性和炎症。阿尔茨海默病目前无法治愈,并且目前可用的治疗方法,诸如胆碱酯酶抑制剂和NDMA受体拮抗剂,对疾病的进展影响很小和/或只能治疗疾病的继发症状。申请人先前已表明抗Ga13抗体具有减少A β 寡聚化的作用并且潜在是阿尔茨海默病的治疗剂。

[0066] 术语“%w/w”或“%wt/wt”意味着根据成分或试剂的重量占组合物总重乘以100表达的百分比。

示例性药物抗Ga13抗体制剂

[0067] 本文公开的是药物抗体制剂。这些药物抗体制剂可用于治疗应用。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体,诸如抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中描述的那些)任一种抗Ga13抗体。药物抗体制剂还可包含一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等,其赋予制剂期望的性质,诸如改善的稳定性、减少聚集以及调节等渗性和pH。考虑本领域公知的一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等可用于本文公开的药物抗体制剂中和/或可用作本文公开的药物抗体制剂中使用的任何赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等可接受的替代物,并且确定赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等的最佳制剂在本领域技术人员的能力范围内。可调整包含一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等用于治疗某种疾病,诸如神经障碍或蛋白质病,诸如阿尔茨海默病或与所述疾病相关的炎症,和/或可优化包含一种或多种赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等以提高药物抗体制剂在储存下的稳定性。

[0068] 在一些实施方式中公开的是包含抗Ga13抗体和一种或多种赋形剂的药物抗体制剂。一种或多种赋形剂可用于改善抗Ga13抗体在储存条件下的稳定性和/或改善当施用于受试者时的生物相容性。一种或多种赋形剂可包括小分子、氨基酸、肽、蛋白质、核酸、DNA、RNA、脂质、离子或本领域其他已知的赋形剂。在一些实施方式中,药物抗体制剂处于特定pH,其改善抗Ga13抗体在储存条件下的稳定性和/或改善当施用于受试者时的生物相容性。在一些实施方式中,使用一种或多种赋形剂将pH调节至期望水平。在一些实施方式中,在添加一种或多种赋形剂至期望pH后,调节药物抗体制剂的pH(例如通过添加相容的酸或碱,诸如HCl、H₂SO₄、乙酸、柠檬酸、磷酸盐、NaOH、KOH等)。药物抗体制剂可以是酸性、碱性或中性

的。

[0069] 在本文公开的包含抗Gal3抗体和一种或多种赋形剂的药物抗体制剂的一些实施方式中,一种或多种赋形剂包含一种或多种氨基酸、一种或多种盐、一种或多种表面活性剂或其任意组合。在一些实施方式中,一种或多种氨基酸可包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或其任意组合。用作赋形剂的一种或多种氨基酸可以是L-立体异构体或D-立体异构体。在一些实施方式中,一种或多种氨基酸可以是小肽,诸如二肽、三肽、四肽或更多的形式。药物抗体制剂的一些实施方式包含组氨酸或甲硫氨酸或两者。在一些实施方式中,组氨酸或甲硫氨酸或两者是L-立体异构体或D-立体异构体。在一些实施方式中,还考虑了作为组氨酸或甲硫氨酸或两者的替代物的其他氨基酸,或除组氨酸或甲硫氨酸或两者之外的其他氨基酸,取决于赋予制剂的期望性质,诸如改进的稳定性、pH调节以及与预期受试者的兼容性。药物抗体制剂的一些非限制性实施方式可包含1) 组氨酸和甲硫氨酸,2) 组氨酸和任意一种或多种其他氨基酸,3) 甲硫氨酸和任意一种或多种其他氨基酸,4) 除组氨酸和甲硫氨酸之外的一种或多种氨基酸(例如精氨酸、甘氨酸或谷氨酸中的一种或多种),或5) 组氨酸、甲硫氨酸、和一种或多种其他氨基酸(例如精氨酸、甘氨酸或谷氨酸中的一种或多种)。

[0070] 在本文公开的包含抗Gal3抗体和一种或多种赋形剂(其包括包含本文公开的一种或多种氨基酸的赋形剂)的药物抗体制剂的一些实施方式中,一种或多种赋形剂包括一种或多种盐。在一些实施方式中,一种或多种盐可包括常规用作赋形剂的盐。在一些实施方式中,一种或多种盐可包括乙酸盐、琥珀酸盐、Tris盐、硼酸盐、硫酸盐、氨盐、金属盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、有机盐、氨基酸盐、核酸盐、芳族盐、低溶解度盐等,包括遍及本公开中公开的任何盐。使用一种或多种盐作为赋形剂的目的包括但不限于改善抗体的稳定性和减少抗体的聚集、平衡制剂中其他组分的离子电荷、调节制剂中其他组分的溶解度、调节pH和等渗性、以及改善对受试者施用的生物相容性。本文公开的示例性药物抗体制剂包含NaCl。然而,还可使用替代的盐来代替NaCl或除了NaCl之外还可使用替代的盐,其包括但不限于本文提供的那些,诸如其他氯化物盐、其他钠盐、抗坏血酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、Tris盐、或琥珀酸盐、或本领域以其他方式已知的那些。

[0071] 在本文公开的包含抗Gal3抗体和一种或多种赋形剂(其包括包含如本文公开的一种或多种氨基酸和/或一种或多种盐的赋形剂)的药物抗体制剂的一些实施方式中,一种或多种赋形剂包括一种或多种表面活性剂。在一些实施方式中,一种或多种表面活性剂可包括常规用作赋形剂的表面活性剂。在一些实施方式中,一种或多种表面活性剂可包括聚山梨醇酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、油、泊洛沙姆、泊洛沙姆188、聚糖苷、鲸蜡醇、椰油酰胺、硬脂酸酯、月桂酸酯、壬苯醇、辛苯醇或本领域众所周知的并用作赋形剂的其他表面活性剂,其包括遍及本公开公开的任何赋形剂。在一些实施方式中,表面活性剂还可充当润湿剂、去污剂或乳化剂,这取决于具体的表面活性剂和预期目的。这些表面活性剂在药物抗体制剂中的目的可包括但不限于改善抗体或其他赋形剂的溶解度、改善抗体的稳定性和防止抗体的聚集。本文公开的示例性药物抗体制剂包含聚山梨醇酯。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可以是聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80或其任意组合。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。然而,也

可使用替代的表面活性剂来代替聚山梨醇酯,或者除了聚山梨醇酯之外也可使用替代的表面活性剂,其包括但不限于本文提供的那些,诸如泊洛沙姆188,或者本领域以其他方式已知的那些。

[0072] 本文公开的是包含抗Ga13抗体和一种或多种赋形剂,一种或多种赋形剂包括包含本文公开的一种或多种氨基酸、一种或多种盐和/或一种或多种表面活性剂的赋形剂,一种或多种赋形剂还可包含一种或多种糖或糖醇。在一些实施方式中,一种或多种糖或糖醇包括常规用作赋形剂的那些。在一些实施方式中,糖包括但不限于赤藓糖、阿拉伯糖、核糖、脱氧核糖、木糖、半乳糖、葡萄糖(右旋糖)、果糖、异麦芽糖、乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖、麦芽糖糊精、壳聚糖、糊精、葡聚糖、葡聚糖40、纤维素、或淀粉、或本领域众所周知并用作赋形剂的其他糖,其包括遍及本公开中公开的任何糖。在一些实施方式中,糖醇包括但不限于甘油、赤藓糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、脱氧核糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、半乳糖醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇或乳糖醇,或本领域众所周知并用作赋形剂的糖醇,其包括遍及本公开中公开的任何糖醇。药物抗体制剂中这些糖和糖醇的目的可包括但不限于改善抗体的稳定性和防止抗体的聚集。本文公开的示例性药物抗体制剂可包含糖或糖醇或两者。在一些实施方式中,示例性药物抗体制剂包含蔗糖和/或甘露醇。然而,可使用替代的糖和糖醇来代替蔗糖和/或甘露醇,或者除了蔗糖和/或甘露醇之外可使用替代的糖和糖醇,其包括但不限于本文提供的那些,诸如山梨糖醇、海藻糖、右旋糖、葡聚糖或葡聚糖40。在一些实施方式中,旨在皮下使用的制剂包含本文公开的任意一种或多种糖或糖醇,包括蔗糖和/或甘露醇。在一些实施方式中,旨在静脉内使用的制剂可不包含本文公开的任意一种或多种糖或糖醇,包括蔗糖和/或甘露醇。

[0073] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗Ga13抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中公开的那些)任一种抗Ga13抗体。抗Ga13抗体可以是全长抗体、Fab片段、F(ab')₂片段、scFv、sdAb、单价片段或本领域已知的任何其他修饰抗体,包括双特异性、三特异性和其他多特异性变体。抗Ga13抗体通常包含互补决定区(CDR)。在一些实施方式中,抗Ga13抗体可包含重链CDR1(HCDR1)、重链CDR2(HCDR2)、重链CDR3(HCDR3)和/或轻链CDR1(LCDR1)。在实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,示例性CDR序列描绘在图2A中。在一些实施方式中,每个CDR可具有从所叙述的序列改变的达至1、2、3、4或5个氨基酸。在一些实施方式中,每个CDR可具有与图2A中描绘的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,抗Ga13抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH。在一些实施方式中,抗Ga13抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL。药物抗体制剂可包含一种或多种赋形剂。在一些实施方式中,一种或多种赋形剂以针对某种疾病或病症优化的量存在,以在施用于受试者时改善稳定性和/或生物相容性。在一些实施方式中,一种或多种赋形剂可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度存在:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、

55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199或200mM,或由任何两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。一种或多种赋形剂还可以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度存在:0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%,或在任意两个前述浓度内的范围内的任意组合存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含一种或多种氨基酸、一种或多种盐、或一种或多种表面活性剂(其可构成一种或多种赋形剂)。一种或多种氨基酸、本文公开的表面活性剂。在一些实施方式中,一种或多种氨基酸以10至50mM或约10至约50mM存在。在一些实施方式中,一种或多种氨基酸以20mM或约20mM存在。在一些实施方式中,一种或多种盐以50至150mM或约50至约150mM存在。在一些实施方式中,一种或多种盐以100mM或约100mM存在。在一些实施方式中,一种或多种表面活性剂以0.01%至0.04%或约0.01%至约0.04%存在。在一些实施方式中,一种或多种表面活性剂以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,制剂的pH为5.8或约5.8。

[0074] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中公开的那些)任一种抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,示例性CDR序列描绘在图2A中。在一些实施方式中,每个CDR可具有从所叙述的序列改变的达至1、2、3、4或5个氨基酸。在一些实施方式中,抗Ga13抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH。在一些实施方式中,抗Ga13抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含一种或多种氨基酸、一种或多种盐、或一种或多种表面活性剂。在一些实施方式中,一种或多种氨基酸包括组氨酸和/或甲硫氨酸,一种或多种盐包括氯化钠(NaCl),一种或多种表面活性剂包括聚山梨醇酯或其任意组合。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl或聚山梨醇酯或其任意组合,包括所有组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。在一些实施方式中,组氨酸可以是L-组氨酸。在一些实施方式中,L-组氨酸以10至50mM或约10至约50mM、或本文考虑的任意量或浓度存在。在一些实施方式中,L-组氨酸以20mM或约20mM存在。在一些实施方式中,甲硫氨酸以2至10mM或约2至约10mM、或本文考虑的任意量或浓度存在。在一些实施方式中,以50至150mM或约50至约150mM、或本文考虑的任意量或浓度存在。在一些实施方式中,NaCl以100mM或约100mM存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-

40、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-80或其任意组合。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯-80或包含聚山梨醇酯-80。在一些实施方式中,聚山梨醇酯-80以0.01%至0.04%或约0.01%至约0.04%、或本文考虑的任意量或浓度存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯-80以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,制剂的pH为5.8或约5.8。

[0075] 在一些实施方式中,制剂包含下述的一种或多种:聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、右旋糖、葡聚糖40、NaCl、精氨酸、甘氨酸、甲硫氨酸、抗坏血酸、NaOAc、磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、Tris、琥珀酸盐、组氨酸。

[0076] 在一些实施方式中,提供了药物抗体制剂。制剂可包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,制剂的pH可以在5.3和6.3之间,这可以或不通过添加组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和/或聚山梨醇酯来实现。在一些实施方式中,抗体可以是抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如WO 2020/160156中公开的那些)抗Gal3抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链可变结构域(VH)区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的轻链可变结构域(VL)区。在一些实施方式中,制剂还可包含所列出的之外的成分和/或赋形剂,或者排除一种或多种正面叙述的选项。在一些实施方式中,成分和/或赋形剂可用一种或多种发挥功能实现相同结果的替代物来代替,或成分和/或赋形剂另外与一种或多种发挥功能实现相同结果的替代物一起使用。在一些实施方式中,组氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似抗氧化作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似蛋白质稳定作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种特性的替代物来代替。组氨酸和/或甲硫氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。在一些实施方式中,NaCl可用另一种盐来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似水溶性的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用对制剂等渗性具有相同或相似作用的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种特性的替代物来代替。NaCl的替代物可以是本文提供的(诸如其他氯化物盐、其他钠盐、抗坏血酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、Tris盐或琥珀酸盐)或本领域以其他方式已知的那些

中的任一种。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用另一种表面活性剂和/或去污剂来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的表面活性剂能力/作用的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的溶解抗体和/或其他赋形剂能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种性质的替代物来代替。聚山梨醇酯的替代物可以是那些中的任一种。pH可以是酸性、碱性或中性。在一些实施方式中,pH可以是碱性的。在一些实施方式中,pH可以是变化的。在一些实施方式中,pH可以根据制剂中使用的成分、赋形剂和/或缓冲剂以及所使用的抗体种类的细节和/或所使用的抗体、成分或赋形剂的量来提高或降低。在一些实施方式中,在添加抗体、成分或赋形剂之后,可以将pH升高或降低至期望的pH。本文考虑的替代物可以是遍及本公开中提供的赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等中的任意一种或多种。

[0077] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸是L-组氨酸、D-组氨酸或外消旋组氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸是外消旋组氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸是D-组氨酸。在一些实施方式中,组氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来替代。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用另一种氨基酸来替代。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种性质的替代物来代替。组氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0078] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、193、194、195、196、197、198、199或200mM存在,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。在一些实施方式中,组氨酸以10至50mM,例如10、15、20、25、30、35、40、45或50mM存在。在一些实施方式中,组氨酸以20mM或约20mM存在。在一些实施方式中,当组氨酸是L-组氨酸时,L-组氨酸以10至50mM,例如10、15、20、25、30、35、40、45或50mM存在。在一些实施方式中,当组氨酸是L-组氨酸时,L-组氨酸以20mM或约20mM存在。

[0079] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸是L-甲硫氨酸、D-甲硫氨酸或外消旋甲硫氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸是外消旋甲硫氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸是D-甲硫氨酸。在一

些实施方式中,甲硫氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似抗氧化作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似蛋白质稳定作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种特性的替代物来代替。甲硫氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0080] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、193、194、195、196、197、198、199或200mM存在,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。在一些实施方式中,甲硫氨酸以2至10mM存在,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10mM。在一些实施方式中,甲硫氨酸以5mM或约5mM存在。

[0081] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,NaCl可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199或200mM存在,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。在一些实施方式中,NaCl以50至150mM,例如50、60、70、80、90、100、110、120、130、140或150mM存在。在一些实施方式中,NaCl以100mM存在。在一些实施方式中,NaCl可用另一种盐来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似水溶性的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用对制剂等渗性具有相同或相似作用的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种特性的替代物来代替。NaCl的替代物可以是本文提供的(诸如其他氯化物盐、其他钠盐、抗坏血酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、Tris盐或琥珀酸盐)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0082] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80或其任意组合。在一些实施方式中,聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯80、基本上由聚山梨醇酯80组成、或由聚山梨醇酯80组成。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的浓度:0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、15%、16%、17%、18%、19%或20%存在,或任意两个前述浓度内的范围内的任意组合存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯以0.01%至0.04%,例如0.01%、0.02%、0.03%或0.04%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯以约0.01%至约0.04%,例如约0.01%、约0.02%、约0.03%或约0.04%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,当聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80时,聚山梨醇酯80以0.01%至0.04%,例如0.01%、0.02%、0.03%或0.04%存在。在一些实施方式中,当聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80时,聚山梨醇酯80以约0.01%至约0.04%,例如约0.01%、约0.02%、约0.03%或约0.04%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯80以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用另一种表面活性剂和/或去污剂来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的表面活性剂能力/作用的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的溶解抗体和/或其他赋形剂能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可以表现出本文提供的任意一种或多种性质的替代物来代替。聚山梨醇酯的替代物可以是本文提供的(诸如泊洛沙姆188)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0083] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,pH是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述:5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2或6.3。在一些实施方式中,pH为约5.8。在一些实施方式中,pH为5.8。在一些实施方式中,pH可以是酸性、碱性或中性的。在一些实施方式中,pH可以是变化的。在一些实施方式中,pH可根据制剂中使用的成分、赋形剂和/或缓冲剂以及所使用的抗体种类的细节和/或所使用的抗体、成分或赋形剂的量来提高或降低。在一些实施方式中,在添加抗体、成分或赋形剂之后,可将pH升高或降低至期望的pH。

[0084] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,制剂进一步包含一种或多种糖或一种或多种糖醇、或两者,诸如本文公开的或本领域以其他方式已知的糖或糖醇。在一些实施方式中,一种或多种糖包括蔗糖。在一些实施方式中,一种或多种糖醇包括甘露醇。在一些实施方式中,包含蔗糖和甘露醇。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用另一种糖和/或糖醇来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用具有相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用对等渗性具有相同作用的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种性质的替代物来代替。蔗糖和/或甘露醇的替代物可以是本文提供的(诸如山梨糖醇、海藻糖、右旋糖、葡聚糖或葡聚糖40)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0085] 在一些实施方式中,一种或多种糖或一种或多种糖醇可以以是下述、约是下述、不

大于下述、或不小于下述的浓度:0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%存在,或在任意两个前述浓度内的范围内的任意组合存在。在一些实施方式中,一种或多种糖或一种或多种糖醇以2%至5%,例如2%、3%、4%或5%存在。在一些实施方式中,一种或多种糖或一种或多种糖醇以约2%至约5%,例如约2%、约3%、约4%或约5%存在。在糖是蔗糖的一些实施方式中,蔗糖以2%至5%或约2%至5%存在。在糖醇是甘露醇的一些实施方式中,甘露醇以2%至5%或约2%至5%存在。

[0086] 对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,制剂被配制用于肠胃外施用。在一些实施方式中,制剂被配制用于皮下施用。在制剂被配制用于皮下施用的实施方式中,制剂可包含一种或多种糖和/或一种或多种糖醇。在一些实施方式中,被配制用于皮下施用的制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,制剂被配制用于静脉内施用。在制剂被配制用于静脉内施用的实施方式中,制剂可不包含一种或多种糖和/或一种或多种糖醇。在一些实施方式中,被配制用于静脉内施用的制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0087] 抗体可以以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的量:作为单位剂量的75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2400、2600、2800、3000、3200、3400、3600、3650、3700、3750、3800、4000、4200、4400、4600、4800、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000或10000mg存在,或由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。在一些实施方式中,抗体以作为单位剂量的70至7500mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以下述之一的量:作为单位剂量的70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg存在,或由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。在一些实施方式中,抗体以70mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以140mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以2100mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以3750mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以5000mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以下述之一的浓度:1mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、20mg/mL、40mg/mL或50mg/mL,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在于制剂中。在一些实施方式中,抗体以1mg/mL的浓度存在。在一些实施方式中,抗体以5mg/mL的浓度存在。在一些实施方式中,抗体以10mg/mL的浓度存在。在一些实施方式中,抗体以20mg/mL的浓度存在。在一些实施方式中,抗体以40mg/mL的浓度存在。在一些实施方式中,抗体以50mg/mL的浓度存在。

[0088] 在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg,或任意量。药物抗体制剂中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山

梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的70mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的75mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的140mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的200mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的420mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的450mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的700mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8。在药物抗体制剂的实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的2100mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的3750mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的5000mg。在药物抗体制剂的一些实施方式中,L-组氨酸以约20mM存在,甲硫氨酸以约5mM存在,NaCl以约100mM存在,聚山梨醇酯80以约0.02%存在,蔗糖以2-5%存在,甘露醇以2-5%存在,制剂的pH为约5.8,并且抗体的治疗有效量是作为单位剂量的7500mg。

[0089] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,抗体以作为单位剂量的下述的量:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg存在,或作为单位剂量的由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。在一些实施方式中,抗体以70mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以75mg的量存在。在一些实施方

式中,抗体以140mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以200mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以420mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以450mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以700mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以1500mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以5000mg的量存在。在一些实施方式中,抗体以7500mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,制剂的pH为约5.8。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖和/或甘露醇。在一些实施方式中,蔗糖以2-5%存在于制剂中。在一些实施方式中,甘露醇以2-5%存在于制剂中。

[0090] 在本文公开的抗体制剂的一些实施方式中,制剂被配制用于肠胃外施用。在一些实施方式中,制剂被配制用于皮下施用。在一些实施方式中,被配制用于皮下施用的制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,制剂被配制用于静脉内施用。在一些实施方式中,被配制用于静脉内施用的制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0091] 如应用于本文公开的抗体制剂的任何实施方式,抗体制剂以是下述、约是下述、不大于下述、或不小于下述的抗体浓度:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL制备,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度来制备。在一些实施方式中,抗体制剂以0.3、0.8、2.8、8.4或10mg/mL或约0.3、约0.8、约2.8、约8.4或约10mg/mL的浓度来制备。在一些实施方式中,抗体制剂以20mg/mL或约20mg/mL的浓度来制备。在一些实施方式中,抗体制剂以50mg/mL或约50mg/mL的浓度来制备。

[0092] 如应用于本文公开的任何实施方式,抗体制剂经过3个月保持至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%稳定。在一些实施方式中,抗体制剂在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月保持至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%稳定。

[0093] 抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链可变结构域(VH)区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的轻链可变结构域(VL)区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,并且其中抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区,并且其中抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:10至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链(HC)。在一些实施方式中,抗体包含具有与SEQ ID NO:11至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的轻链(LC)。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:10的序列的HC。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:11的序列的LC。在一些实施方式中,示例性VH、VL、HC和LC多肽序列描绘于图2B中。在一些实施方

式中,抗体是TB006(4A11.H3L1、IMT006a、IMT006-5)。两个序列的%同一性是本领域众所周知的,并且可通过相对于序列长度的保守氨基酸或核苷酸的数量来计算。

[0094] 在本文公开的抗体制剂的一些实施方式中,抗体或其组分由一个或多个核酸编码。在一些实施方式中,抗体包含由与SEQ ID NO:12具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的VH。在一些实施方式中,抗体包含由与SEQ ID NO:13具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的VL。在一些实施方式中,抗体包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的VH。在一些实施方式中,抗体包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的VL。在一些实施方式中,抗体包含由与SEQ ID NO:14的核酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的HC。在一些实施方式中,抗体包含由具有至少80%、85%、90%、95%、99%的核酸序列编码的LC。由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的HC。在一些实施方式中,抗体包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的LC。在一些实施方式中,示例性的VH、VL、HC和LC核酸序列描绘于图2C中。两个序列的%同一性是本领域众所周知的,并且可通过相对于序列长度的保守氨基酸或核苷酸的数量来计算。

[0095] 在一些实施方式中,药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉剂、速释制剂、控释制剂、快速熔融制剂、片剂、胶囊、丸剂、缓释制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂(例如,纳米颗粒制剂)以及混合的速释和控释制剂。

[0096] 在一些实施方式中,药物制剂进一步包含pH调节剂或缓冲剂,其包括酸,诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三-(羟甲基)氨基甲烷;以及缓冲剂,诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。此类酸、碱和缓冲剂以将制剂的pH维持在可接受的范围内所需的量被包含。

[0097] 在一些实施方式中,药物制剂包含使制剂的渗透性成为可接受的范围所需的量的一种或多种盐。这种盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐或亚硫酸氢盐阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0098] 在一些实施方式中,药物制剂进一步包括用于稳定化合物的稀释剂,因为它们可以提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐(其也可以提供pH控制或维持)在本领域中用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。在某些情况下,稀释剂增加制剂的体积(bulk)以促进压缩或为用于胶囊填充的均质掺合物产生足够的体积。这种化合物可包括例如,乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素比如 **Avicel®**;磷酸氢钙,磷酸二钙二水合物;预糊化淀粉、可压缩糖,比如 **Di-Pac®** (Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、醋酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖基稀释剂、糖果糖;一水一碱式硫酸钙、二水硫酸钙;三水乳酸钙、dextrates;水解谷物固体,直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。

[0099] 在一些实施方式中,药物制剂被配制用于通过包括但不限于肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内、动脉内、皮内、腹膜内、玻璃体内、脑内或脑室内)、口服、鼻内、口腔、直肠或经皮施用途径的一种或多种施用途径向受试者施用。在一些实施方式中,本文所述的药物制剂被配制用于肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌内、动脉内、皮内、腹膜内、玻璃体内、脑内或

脑室内)施用。在一些实施方式中,药物抗体制剂被配制用于静脉内施用。在一些实施方式中,药物抗体制剂被配制用于皮下施用。合适的制剂取决于所选择的施用途径。本文描述的化合物的配制和施用技术对于本领域技术人员是已知的。

[0100] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。

[0101] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。

[0102] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0103] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸并且聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中组氨酸是L-组氨酸并且聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。

[0104] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中组氨酸以10至50mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中组氨酸以20mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中甲硫氨酸以2至10mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中甲硫氨酸以5mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中NaCl以50至150mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中NaCl以100mM存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中聚山梨醇酯以0.01至0.04%存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间,其中聚山梨醇酯以0.02%存在。在一些实施方式中,组氨酸是L-组氨酸。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80。在一些实施方式中,pH是5.8。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含甘露醇。在一些实施方式中,甘露醇以2%至5%存在。

[0105] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中制剂的pH在5.3和6.3

之间。

[0106] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0107] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中制剂的pH为约5.8。

[0108] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0109] 治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中制剂的pH为约5.8。

[0110] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0111] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH为约5.8。

[0112] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、

700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0113] 治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH为约5.8。

[0114] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0115] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH为约5.8。

[0116] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0117] 治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以及以0.02%存在的聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg作为单位剂量的量存在,其中制剂的pH为约5.8。

[0118] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。

[0119] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨

酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。

[0120] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的140mg的量存在。

[0121] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有HCDR1、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的200mg的量存在。

[0122] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的420mg的量存在。

[0123] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。

[0124] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的700mg的量存在。

[0125] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有序列的LCDR1、SEQ ID NO:7,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。

[0126] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。

[0127] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的3750mg的量存在。

[0128] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。

[0129] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。

[0130] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。

[0131] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。

[0132] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的140mg的量存在。

[0133] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨

酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的200mg的量存在。

[0134] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列的VL区。

[0135] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。

[0136] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的700mg的量存在。

[0137] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。

[0138] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。

[0139] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及与SEQ ID NO:9的序列同一性,其中抗体以作为单位剂量的3750mg的量存在。

[0140] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。

[0141] 在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。

示例性制造物品和试剂盒

[0142] 在一些实施方式中,提供了包含药物抗体制剂的无菌小瓶,其中制剂可包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,无菌小瓶包含本文公开的任一种药物抗体制剂。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步可包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。在一些实施方式中,制剂的pH可以在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,抗体可以是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体可以是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如WO 2020/160156中公开的那些)抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有与序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链可变结构域(VH)区。具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的(VL)区。在一些实施方式中,制剂还可包含除所列出的另外的成分和/或赋形剂,或者排除一种或多种正面叙述的选项。在一些实施方式中,成分和/或赋形剂可用一种或多种发挥功能以实现相同结果的替代物来代替、或另外与一种或多种发挥功能以实现相同结果的替代物一起使用。在一些实施方式中,组氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,组氨酸可以被具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种性质的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似抗氧化作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似蛋白质稳定作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物,包括可表现出本文提供的任意一种或多种特性的替代物来代替。组氨酸和/或甲硫氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。在一些实施方式中,NaCl可用另一种盐来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似水溶性的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用对制剂等渗性具有相同或相似效果的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种特性的替代物来替代。NaCl的替代物可以是本文提供的(诸如其他氯化物盐、其他钠盐、抗坏血酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、Tris盐或琥珀酸盐)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或

相似的表面活性剂能力/作用的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的溶解抗体和/或其他赋形剂能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种性质的替代物来代替。聚山梨醇酯的替代物可以是本文提供的(诸如泊洛沙姆188)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。在一些实施方式中,pH可以是酸性的。在一些实施方式中,pH可以是碱性的。在一些实施方式中,pH可以是变化的。在一些实施方式中,pH可以根据制剂中使用的成分、赋形剂和/或缓冲剂以及所使用的抗体种类的细节和/或所使用的抗体、成分或赋形剂的量来提高或降低。在一些实施方式中,在添加抗体、成分或赋形剂之后,可将pH升高或降低至期望的pH。本文考虑的替代物可以是遍及本公开提供的赋形剂、稀释剂、盐、缓冲剂等中的任意一种或多种。

[0143] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,组氨酸是L-组氨酸、D-组氨酸或外消旋组氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸是外消旋组氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,组氨酸是D-组氨酸。在一些实施方式中,组氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,组氨酸可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种特性的替代物来代替。组氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0144] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,组氨酸以10至50mM,例如10、15、20mM存在。在一些实施方式中,当组氨酸是L-组氨酸时,L-组氨酸以10至50mM,例如10、15、20、25、30、35、40、45或50mM存在。在一些实施方式中,当组氨酸是L-组氨酸时,L-组氨酸以20mM或约20mM存在。

[0145] 对于本文提供的包含药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,甲硫氨酸是L-甲硫氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸是外消旋甲硫氨酸。对于本文提供的药物抗体制剂的任何实施方式,甲硫氨酸是D-甲硫氨酸。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有适当pKa的替代缓冲剂来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同缓冲能力的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用另一种氨基酸来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似抗氧化作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用具有相同或相似蛋白质稳定作用的替代物来代替。在一些实施方式中,甲硫氨酸可用表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种特性的替代物来代替。甲硫氨酸的替代物可以是本文提供的(诸如精氨酸或甘氨酸)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0146] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,甲硫氨酸以2至10mM,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10mM存在。在一些实施方式中,甲硫氨酸以5mM或约5mM存在。

[0147] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,NaCl以50至

150mM,例如50、60、70、80、90、100、110、120、130、140或150mM存在。在一些实施方式中,NaCl以100mM存在。在一些实施方式中,NaCl可用另一种盐来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似水溶性的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用对制剂等渗性具有相同或相似作用的替代物来代替。在一些实施方式中,NaCl可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种特性的替代物来代替。NaCl的替代物可以是本文提供的(诸如其他氯化物盐、其他钠盐、抗坏血酸盐)的那些中的任一种。

[0148] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80或其任意组合。在一些实施方式中,聚山梨醇酯包含聚山梨醇酯80、基本上由聚山梨醇酯80组成、或由聚山梨醇酯80组成。在一些实施方式中,聚山梨醇酯以0.01%至0.04%,例如0.01%、0.02%、0.03%或0.04%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯以约0.01%至约0.04%,例如约0.01%、约0.02%、约0.03%或约0.04%存在。在一些实施方式中存在,聚山梨醇酯以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,当聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80时,聚山梨醇酯80以0.01%至0.04%,例如0.01%、0.02%、0.03%或0.04%存在。在一些实施方式中,当聚山梨醇酯是聚山梨醇酯80时,聚山梨醇酯80以约0.01%至约0.04%,例如约0.01%、约0.02%、约0.03%或约0.04%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯80以0.02%或约0.02%存在。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用另一种表面活性剂和/或去污剂来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的表面活性剂能力/作用的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的溶解抗体和/或其他赋形剂能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,聚山梨醇酯可用具有相同或相似的蛋白质稳定作用的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种性质的替代物来代替。聚山梨醇酯的替代物可以是本文提供的(诸如泊洛沙姆188)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0149] 对于本文提供的包含药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,pH为约5.8。在一些实施方式中,pH为5.8。在一些实施方式中,pH可以是酸性的。在一些实施方式中,pH可以是碱性的。在一些实施方式中,pH可以是变化的。在一些实施方式中,pH可以根据制剂中使用的成分、赋形剂和/或缓冲剂以及所使用的抗体种类的细节和/或所使用的抗体、成分或赋形剂的量来提高或降低。在一些实施方式中,在添加抗体、成分或赋形剂之后,可将pH升高或降低至期望的pH。

[0150] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,制剂进一步包含一种或多种本文公开的或本领域以其他方式已知的糖。在一些实施方式中,一种或多种糖包括蔗糖。在一些实施方式中,一种或多种糖醇包括甘露醇。在一些实施方式中,制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,制剂包含蔗糖和甘露醇。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用另一种糖和/或糖醇来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用具有相同或相似抗体保护作用的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可表现出相同或相似的减少抗体聚集能力的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用具有相同或相似冷冻保护能力的替代物来代替。在一些实施方式中,蔗糖和/或甘露醇可用对等渗性具有相同作用的替代物,包括可表现出本文提供的一种或多种性质的替代物来代替。蔗糖和/或甘露醇的替代物可以是本文提供的(诸如山梨糖醇、海藻糖、右旋

糖、葡聚糖或葡聚糖40)或本领域以其他方式已知的那些中的任一种。

[0151] 在一些实施方式中,一种或多种糖或一种或多种糖醇以2%至5%,例如2%、3%、4%或5%存在。在一些实施方式中,一种或多种糖或一种或多种糖醇以约2%至约5%,例如约2%、约3%、约4%或约5%存在。在糖是蔗糖的一些实施方式中,蔗糖以2%至5%或约2%至5%存在。在糖醇是甘露醇的一些实施方式中,甘露醇以2%至5%或约2%至5%存在。

[0152] 对于包含本文提供的药物抗体制剂的无菌小瓶的任何实施方式,制剂被配制用于肠胃外施用。在一些实施方式中,制剂被配制用于皮下施用。在一些实施方式中,被配制用于皮下施用的制剂包含一种或多种糖和/或一种或多种糖醇。在一些实施方式中,被配制用于皮下施用的制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,制剂被配制用于静脉内施用。在一些实施方式中,被配制用于静脉内施用的制剂不包含一种或多种糖和/或一种或多种糖醇。在一些实施方式中,被配制用于静脉内施用的制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0153] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体,诸如本文公开的药物抗体制剂。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体是抗Ga13抗体。在一些实施方式中,抗体是本文公开的或本领域以其他方式已知的(诸如在WO 2020/160156中描述的那些)抗Ga13抗体中的任一种。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,无菌小瓶是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mL无菌小瓶。在一些实施方式中,无菌小瓶是5mL无菌小瓶。在一些实施方式中,无菌小瓶是10mL无菌小瓶。在一些实施方式中,无菌小瓶含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mL的药物抗体制剂。在一些实施方式中,无菌小瓶含有2mL或至少2mL的药物抗体制剂。在一些实施方式中,无菌小瓶含有8mL或至少8mL的药物抗体制剂。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂是浓缩形式的本文公开的任一种药物抗体制剂。在一些实施方式中,无菌小瓶中的浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL。在一些实施方式中,无菌小瓶中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL或至少20mg/mL。在一些实施方式中,无菌小瓶中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL或至少50mg/mL。在一些实施方式中,无菌小瓶含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mL浓缩形式的药物抗体制剂,其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL的抗体。在一些实施方式中,无菌小瓶包含10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、

550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000mg的抗体,或由任意两个前述量限定的范围内的任意量的抗体。在一些实施方式中,无菌小瓶中的浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释1x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、11x、12x、13x、14x、15x、16x、17x、18x、19x、20x、30x、40x、50x、60x、70x、80x、90x或100x倍,或由任意两个前述倍数限定的范围内的任意倍数。在一些实施方式中,无菌小瓶中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释至0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/mL或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。在一些实施方式中,浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释成200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL的最终体积,或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积。在一些实施方式中,浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释成250mL或500mL的最终体积。在一些实施方式中,无菌小瓶中浓缩形式的药物抗体制剂旨在用盐水稀释。在一些实施方式中,盐水是0.9%盐水。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂被配制用于肠胃外施用。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂被配制用于皮下施用。在一些实施方式中,被配制用于皮下施用的无菌小瓶中的药物抗体制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,无菌小瓶中的药物抗体制剂被配制用于静脉内施用。在一些实施方式中,被配制用于静脉内施用的无菌小瓶中的药物抗体制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。在一些实施方式中,药物抗体制剂经过3个月保持60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%稳定。在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月为80%、85%、90%、95%、99%或100%稳定。

[0154] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0155] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0156] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有

效量的抗体或浓缩形式的药物抗体剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有序列的LCDR1、SEQ ID NO:7,其中抗体以作为单位剂量的140mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0157] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体剂,所述药物抗体剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的200mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0158] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体剂,所述药物抗体剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的420mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0159] 药物抗体剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0160] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体剂,所述药物抗体剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的700mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0161] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、聚山梨醇酯80,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0162] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0163] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的3750mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0164] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含HCDR1、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0165] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。

mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0166] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL、50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0167] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0168] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的140mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0169] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的200mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0170] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的420mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩

形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0171] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0172] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以700mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0173] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0174] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0175] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及SEQ ID NO:9,其中抗体以作为单位剂量的3750mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施

方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0176] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0177] 在一些实施方式中,无菌小瓶包含药物抗体制剂,所述药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体或浓缩形式的药物抗体制剂、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。在一些实施方式中,药物抗体制剂是浓缩形式。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或约20mg/mL的抗体。在一些实施方式中,药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或约50mg/mL的抗体。

[0178] 在一些实施方式中,无菌小瓶可用合适的替代容器,诸如管、袋、包、注入器或分配器来替代。在一些实施方式中,试剂盒可包含与其在本文公开的方法中的用途相关的识别描述、标签或说明。在一些实施方式中,试剂盒还包括由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定的通知,表示批准用于人或兽医施用的药物的形式。

[0179] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有5.7-5.9或约5.7-5.9之间的pH。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出5.7-5.9或约5.7-5.9之间的pH。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0180] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过尺寸排阻色谱法(SEC)测定的97.5-99.7%或约97.5-99.7%的单体纯度。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出如通过SEC测定的97.5-99.7%或约97.5-99.7%的单体纯度。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0181] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过毛细管等电聚焦(cIEF)测定的7.0或约7.0的pI。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融后)时,制剂表现出如通过毛细管等电聚焦

(cIEF)测定的7.0或约7.0的pI。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0182] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有15.0-54.7%或约15.0-54.7%的cIEF酸性峰。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0183] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有39.7-78.8%或约39.7-78.8%的cIEF主峰。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后时,制剂表现出39.7-78.8%或约39.7-78.8%的cIEF主峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0184] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有5.5-8.9%或约5.5-8.9%的cIEF碱性峰。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出5.5-8.9%或约5.5-8.9%的cIEF碱性峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0185] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有98.1-100%或约98.1-100%的非还原(NR)单体的峰。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出如通过毛细管电泳(CE)测定的98.1-100%或约98.1-100%的非还原(NR)单体的峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0186] 在本文提供的无菌小瓶的实施方式和实施例2-3中描述的那些可包含抗Ga13抗体并且具有如通过CE测定的97.8-100%或约97.8-100%的还原(R)重链和轻链(HC+LC)的峰。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出如通过CE测定的97.8-100%或约97.8-100%的还原(R)重链和轻链(HC+LC)的峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0187] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过生物层干涉测量法(BLI)测定的1.7-4.2或约1.7-4.2的解离常数(KD)。在一些实施方式中,当在a) 40℃下储存7、14、21或28天,b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月,c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月,和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后,制剂表现出如

通过生物层干涉测量法 (B LI) 测定的1.7-4.2或约1.7-4.2的解离常数 (KD)。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0188] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过cIEF测定的7.0或约7.0的pI。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月,制剂表现出如通过cIEF测定的7.0或约7.0的pI。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0189] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有17-26%或约17-26%的cIEF酸性峰。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出17-26%或约17-26%的cIEF酸性峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0190] 在本文提供的无菌小瓶的实施方式和实施例2-3中描述的那些可包含抗Ga13抗体并且具有66-77%或约66-7%的cIEF主峰。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出66-77%或约66-7%的cIEF主峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0191] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有6-8%或约6-8%的cIEF碱性峰。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出6-8%或约6-8%的cIEF碱性峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0192] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过超高效液相色谱法-尺寸排阻色谱法 (UPLC-SEC) 测定的99.3-99.5%或约99.3-99.5%的单体纯度。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过超高效液相色谱法-尺寸排阻色谱法 (UPLC-SEC) 测定的99.3-99.5%或约99.3-99.5%的单体纯度。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0193] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过CE测定的98-99%或约98-99%的非还原 (NR) 单体的峰。在一些实施方式中,当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过CE测定的98-99%或约98-99%的非还原 (NR) 单体的峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0194] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过CE测定的99.1-100%或约99.1-100%的还原 (R) 重链和轻链 (HC+LC) 的峰。在一些实施方式中,在25℃下1、3或6个月时,制剂表现出99.1-100%的还原 (R) 重链和轻链 (HC+LC) 的峰。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0195] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过生物层干涉测量法 (BLI) 测定的

2.0-3.7nM或约2.0-3.7nM的解离常数(KD)。在一些实施方式中,当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过生物层干涉测量法(BLI)测定的2.0-3.7nM或约2.0-3.7nM的解离常数(KD)。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0196] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有如通过ELISA测定的1.2-2.5μg/mL或约1.2-2.5μg/mL的IC50。在一些实施方式中,当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过ELISA测定的1.2-2.5μg/mL或约1.2-2.5μg/mL的IC50。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0197] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有5.8-5.9或约5.8-5.9的pH。在一些实施方式中,当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出5.8-5.9或约5.8-5.9的pH。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0198] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且包括基本上不含颗粒的透明、无色溶液的外观。在一些实施方式中,当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,制剂包括基本上不含颗粒的透明、无色溶液的外观。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0199] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且具有226-231mOsm/kg或约226-231mOsm/kg的渗透性。当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,为226-231mOsm/kg。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0200] 任一种公开的制剂(包括储存在本文提供的无菌小瓶的实施方式中的那些和实施例2-3中描述的那些)可包含抗Ga13抗体并且保持无菌和/或不含细菌内毒素。在一些实施方式中,当在a)5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b)25℃下储存1、3或6个月时,制剂保持无菌和/或不含细菌内毒素。这可以是所公开的任何制剂或者在其他实施方式中,满足这些性质的任何制剂。

[0201] 在一些实施方式中,施用本文公开的任何药物抗体制剂用于治疗应用。在一些实施方式中,这些可用于治疗神经障碍或蛋白质病,诸如阿尔茨海默病或与所述疾病相关的炎症。

[0202] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。

[0203] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗

体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。

[0204] 为了治疗应用而施用的包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的140mg的量存在。

[0205] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的200mg的量存在。

[0206] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的420mg的量存在。

[0207] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、存在的甲硫氨酸,5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。

[0208] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的700mg的量存在。

[0209] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。

[0210] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。

[0211] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有序列的LCDR2,以作为单位剂量的3750mg的量存在。

[0212] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。

[0213] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。

[0214] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的70mg的量存在。

[0215] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有序列的VL区,抗体以作为单位剂量的75mg的量存在。

[0216] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的

140mg的量存在。

[0217] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以单位剂量的200mg的量存在。

[0218] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的420mg的量存在。

[0219] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸,其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的450mg的量存在。

[0220] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的700mg的量存在。

[0221] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的1500mg的量存在。

[0222] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的2100mg的量存在。

[0223] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、

85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的3750mg的量存在。

[0224] 为了治疗应用而施用的包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的5000mg的量存在。

[0225] 在一些实施方式中,为了治疗应用而施用的药物抗体剂包含治疗有效量的抗体、以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl、以0.02%存在的聚山梨醇酯80,并且其中pH为约5.8,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VH区,以及具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区,其中抗体以作为单位剂量的7500mg的量存在。

[0226] 在一些实施方式中,每天一次、每天两次、每天三次或更多次施用药物抗体剂。在一些实施方式中,每日、每天、每隔一天、每十天、每周五天、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次、每月两次、每月三次或更多次施用药物抗体剂。药物抗体剂施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、2年、3年或更长。

[0227] 在患者的状况确实改善的情况下,根据医生的判断,持续给予施用药物抗体剂;可替代地,暂时减少所施用的药物抗体剂的剂量或暂时停止一定时间长度(即“药物假期”)。在一些实施方式中,药物假期的长度在2天和1年之间变化。在一些实施方式中,药物假期的长度是2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天,或由任意两个前述值限定的范围内的任意长度。药物假期期间的剂量减少可以是10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或由任意两个前述百分比限定的范围内的任意百分比。

[0228] 一旦患者的病症出现改善,必要时施用维持剂量。随后,由于症状的作用,将施用的剂量或频率或二者降低至维持治疗的疾病、紊乱或病症的水平。

[0229] 在一些实施方式中,对应于这种量的给定试剂的量取决于比如具体化合物、疾病的严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如,体重)的因素,但是然而,根据围绕病例的具体情况以本领域已知的方式常规地确定,包括例如正施用的特定药剂、施用途径和正被治疗的受试者或宿主。在一些实施方式中,期望剂量方便地以单一剂量或作为同时(或在短时间内)或以适当间隔,例如作为每天两个、三个、四个或更多个子剂量(sub-dose)施用的分开剂量提供。

[0230] 前述范围仅是建议性的,因为关于个体治疗方案的变量数量很大,并且与这些推荐值的相当大的偏移并且不少见。这种剂量取决于许多变量而改变,不限于使用的化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用方式、个体受试者的要求、正治疗的疾病或病症的严重性,以及从业者的判断。

[0231] 在一些实施方式中,这种治疗性方案的毒性和治疗功效通过细胞培养或实验动物中的标准药物程序确定,包括但不限于LD50(对50%群体致死的剂量)和ED50(在50%的群体中治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比是治疗指数,并且用LD50和ED50之间的比表达。优选展示出高治疗指数的化合物。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据用于制定一系列用于人的剂量。这种化合物的剂量优选地位于以最小毒性包括ED 50的循环浓度范围内。剂量在该范围内变化,这取决于所采用的剂型和所利用的施用途径。

[0232] 药物抗体制剂通过肠内、口服、鼻内、肠胃外、颅内、皮下、肌内、皮内或静脉内或其任意组合施用。在一些实施方式中,药物抗体制剂通过静脉内或皮下施用。在一些实施方式中,受试者是哺乳动物。在一些实施方式中,受试者是人。

[0233] 在一些实施方式中,本文提供的任何药物抗体组合物用于治疗阿尔茨海默病的方法中。在一些实施方式中,方法包括向需要阿尔茨海默病治疗的受试者施用本文公开的任何药物抗体组合物。在一些实施方式中,方法进一步包括检测施用后受试者的阿尔茨海默病的改善。在一些实施方式中,每天、每周、每两周或每10天施用药物抗体制剂。在一些实施方式中,药物抗体组合物包含治疗有效量的抗体。在一些实施方式中,抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,药物抗体组合物进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,并且制剂的pH在5.3和6.3之间。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含蔗糖、甘露醇或两者。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg的抗体,或作为单位剂量的由任意两个前述量限定的范围内的任意量的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的70mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的75mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的140mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的200mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的420mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的450mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的700mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的1500mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的2100mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的3750mg的抗体。在一些实施方式中,向受试者施用作为单位剂量的7500mg的抗体。在一些实施方式中,施用单位剂量经过10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、140、150、160、170、180、190或200分钟,或由任意两个前述时间限定的范围内的任意时间的进程。在一些实施方式中,施用单位剂量经过60分钟的进程。在一些实施方式中,在施用之前首先稀释药物抗体制剂,使得抗体的浓度为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/mL或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。在一些实施方式中,在施用之前首先稀释药物抗体制剂,使得药物抗体制剂以下述体积施用:200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL。或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积施用。

[0234] 本文还公开了治疗阿尔茨海默病的方法。在一些实施方式中,方法包括向需要阿

尔茨海默病治疗的受试者施用药物抗体制剂。在一些实施方式中,药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。在一些实施方式中,抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。在一些实施方式中,药物抗体制剂进一步包含以20mM存在的L-组氨酸、以5mM存在的甲硫氨酸、以100mM存在的NaCl和以0.02%存在的聚山梨醇酯-80。在一些实施方式中,药物抗体制剂的pH为约5.8。

[0235] 在一些实施方式中,方法进一步包括在施用之前鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者,诸如患有阿尔茨海默病或处于患上阿尔茨海默病的风险中的受试者。在一些实施方式中,鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤可根据以下纳入标准进行:

[0236] 1) 可走动。

[0237] 以下

[0238] a) 根据国家神经病及语言障碍和中风研究所和阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADDA),可能是阿尔茨海默病。

[0239] b) 根据《精神障碍诊断与统计手册》(DSM)标准,是阿尔茨海默病型痴呆。

[0240] 3) 受试者或护理人员有能力了解研究的目的和风险,并提供签署的且注明日期的知情同意书(或允许书)。

[0241] 4) 可具有14分至26分(包含端点)的简易精神状态检查(MMSE)评分。

[0242] 在一些实施方式中,鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤包括鉴定受试者的可能的阿尔茨海默病、鉴定受试者的阿尔茨海默病类型的痴呆、或确定受试者具有14至26(包含端点)的简易精神状态检查(MMSE)评分中的一个或多个。在一些实施方式中,鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤包括测量血浆和脑脊髓A β 40、磷酸化tau、神经丝轻链蛋白(NfL)、神经丝重链蛋白(NfH)或Ga13,确定受试者的MMSE评分,确定受试者的神经认知脆性指数(NFI),观察受试者的脑萎缩,或观察受试者的淀粉样斑块或其任意组合。在一些实施方式中,治疗步骤是针对已经具有阿尔茨海默病症状的患者。在一些实施方式中,治疗步骤是预防性的。在一些实施方式中,用于治疗阿尔茨海默病的方法进一步包括在施用步骤之后监测受试者阿尔茨海默病的改善。在一些实施方式中,监测受试者包括测量血浆和脑脊液A β 40、磷酸化tau、神经丝轻链蛋白(NfL)、神经丝重链蛋白(NfH)或Ga13,确定受试者的MMSE评分的改善,确定受试者的神经认知脆性指数(NFI)的改善,观察受试者的脑萎缩的减少,或观察受试者的淀粉样斑块的减少或其任意组合。用于鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者和/或在施用步骤后监测受试者阿尔茨海默病改善的受试者的示例性基线水平可包括测量如表1中所示的生物标志物的水平,或观察如表1中所示的生物标志物水平的改善。

多核苷酸和载体

[0243] 在一些实施方式中,本公开提供了编码用于本文公开的抗体组合物的任何抗Ga13抗体的分离的核酸。在另一实施方式中,本公开提供了包含编码用于本文公开的抗体组合物的任何抗Ga13抗体的核酸序列的载体。在一些实施方式中,本公开提供了编码抗Ga13抗体的重链CDR、轻链CDR、重链可变区、轻链可变区、重链或轻链的分离的核酸。

[0244] 在一些实施方式中,编码抗Gal3抗体的重链可变区的示例性核酸序列表示为SEQ ID NO:12或与SEQ ID NO:12具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,编码抗Gal3抗体的轻链可变区的示例性核酸序列表示为SEQ ID NO:13或与SEQ ID NO:13具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,编码抗Gal3抗体的重链的示例性核酸序列表示为SEQ ID NO:14或与SEQ ID NO:14具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方式中,编码抗Gal3抗体的轻链的示例性核酸序列表示为SEQ ID NO:15或与SEQ ID NO:15具有至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列。这些示例性核酸序列描绘于图2C中。考虑可通过密码子交换来修饰这些核酸序列以产生相同或相似的肽序列。两个序列的%同一性是本领域众所周知的,并且可通过相对于序列长度的保守氨基酸或核苷酸的数量来计算。

[0245] 本文所述的任一种抗Gal3抗体可以通过重组DNA技术、合成化学技术或其组合来制备。例如,使用本领域已知的标准分子技术,通常将编码抗Gal3抗体的期望组分,包括轻链CDR和重链CDR的序列组装克隆至表达载体中。这些序列可以从编码期望蛋白质序列的其他载体、从使用各自的模板核酸的PCR生成的片段或通过编码期望序列的合成寡核苷酸的组装来组装。表达系统可以通过转染来创建。

[0246] 使用常规技术包括但不限于杂交、PCR和DNA测序,可以容易地获得和测序对应于现有抗体的轻链或重链的各种区域的核苷酸序列。产生单克隆抗体的杂交瘤细胞用作抗体核苷酸序列的优选的来源。大量产生一系列单克隆抗体的杂交瘤细胞可以从公共或私人储存库中获得。最大的保藏机构是美国模式培养物保藏所,其提供了多样化的特征明确的杂交瘤细胞系的收集。可替代地,抗体核苷酸可以从免疫或未免疫的啮齿动物或人获得,并且形成器官比如脾和外周血液淋巴细胞。适用于提取和合成抗体核苷酸的具体技术在OrLandi等(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837; Larrick等(1989) Biochem. Biophys. Res. Commun. 160:1250-1255; Sastry等(1989) Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 86:5728-5732和美国专利号5,969,108中描述。

[0247] 编码抗Gal3抗体的多核苷酸也可被修饰,例如,通过用人重链和轻链恒定区的编码序列取代同源非人序列。以该方式,制备了保留原始抗Gal3抗体的结合特异性的嵌合抗体。

示例性抗体产生

[0248] 在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段通过标准方案通过用抗原组合物注射生产动物来产生。参见,例如,HarLow和Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988。当利用整个蛋白质或蛋白质的较大部分时,抗体可以通过用蛋白质和合适的佐剂(例如,弗氏、弗氏完全、水包油乳液等)免疫生产动物来产生。当利用较小的肽时,将肽与较大的分子缀合以制备免疫刺激缀合物是有利的。商业上可获得的用于这种用途的常用缀合蛋白包括牛血清白蛋白(BSA)和匙孔血蓝蛋白(KLH)。为了产生针对特定表位的抗体,可以利用源自完整序列的肽。可替代地,为了产生针对蛋白质靶的相对短的肽部分的抗体,如果将多肽连接至载体蛋白,比如卵白蛋白、BSA或KLH,则可以引起优异的免疫应答。

[0249] 可以从已经基因改变以产生人免疫球蛋白的动物产生。转基因动物可以通过最初产生不产生动物的天然抗体的“敲除”动物,并且用人抗体基因座稳定转化动物(例如,通过

使用人的人工染色体)来产生。在这种情况下,然后通过动物仅制造人抗体。用于产生这种动物并且从其中衍生抗体的技术在美国专利号6,162,963和6,150,584中描述,各自通过引用以其整体完全并入本文。这种抗体可称为人异种抗体。

[0250] 可替代地,抗Ga13抗体或其结合片段可以从含有人可变区的噬菌体文库产生。参见美国专利号6,174,708,通过引用以其整体完全并入本文。

[0251] 在本文公开的任何实施方式的一些方面中,抗Ga13抗体或其结合片段由杂交瘤产生。

[0252] 对于单克隆抗Ga13抗体,可以通过分离刺激的免疫细胞,比如来自接种动物的脾的那些来形成杂交瘤。然后这些细胞可融合至永生细胞,比如骨髓瘤细胞或转化细胞,其能够在细胞培养物中无限地复制,从而产生永生化的分泌免疫球蛋白的细胞系。利用的永生细胞系可被选择为缺乏利用某些营养素所必需的酶。许多这种细胞系(比如骨髓瘤)是本领域技术人员已知的,并且包括,例如:胸苷激酶(TK)或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸基转移酶(HGPRT)。这些缺陷允许根据它们在例如次黄嘌呤氨基蝶呤胸苷培养基(HAT)上的生长能力来选择融合细胞。

[0253] 另外,抗Ga13抗体或其结合片段可以通过基因工程化产生。

[0254] 本文公开的抗Ga13抗体或其结合片段可具有降低的诱导人中非期望的免疫应答的倾向,例如,过敏性休克,并且还可展示出引发将防止用抗体治疗剂或显像剂重复剂量的免疫应答(例如,人-抗-鼠-抗体“HAMA”应答)的降低的倾向。这种抗Ga13抗体或其结合片段包括但不限于人源化、嵌合或异种人抗Ga13抗体或其结合片段。

[0255] 例如,通过将从鼠(或其他动物来源的)杂交瘤克隆获得的鼠可变轻链和重链区(VK和VH)与人恒定轻链和重链区组合以便产生主要地具有人结构域的抗体的重组方式。这种嵌合抗体的产生是本领域熟知的,并且可以通过标准方式实现(如,例如在美国专利号5,624,659中描述的,通过引用完全并入本文)。

[0256] 适用于非人(例如啮齿动物或灵长类动物)抗体的术语“人源化”是杂交免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段,其含有源自非人免疫球蛋白的最少序列。在大多数情况下,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的互补决定区(CDR)的残基被来自具有期望特异性、亲和力和能力的非人物种(供体抗体)比如小鼠、大鼠、兔子或灵长类动物的CDR的残基取代。在一些实施方式中,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非人残基取代。此外,人源化抗体可包括既不在受体抗体中也不在输入的CDR或框架序列中发现的残基。进行这些修饰进一步改进和优化抗体性能并且最小化当引入人体时的免疫原性。在一些实施方式中,人源化抗体将包括基本上所有的至少一个,并且通常两个可变区,其中所有或基本上所有的CDR区对应于非人免疫球蛋白的那些并且所有或基本上所有的FR区是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体还可包括免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的那些。

[0257] 可以工程化人源化抗体以含有人样免疫球蛋白结构域,并且仅并入动物源性抗体的互补决定区。这可以通过仔细检查单克隆抗原结合单位或单克隆抗体的可变区的高变环的序列,并且将它们与人抗原结合单位或人抗体链的结构相匹配来完成。参见,例如,美国专利号6,187,287,通过引用完全并入本文。

[0258] 用于人源化非人抗体的方法是本领域熟知的。“人源化”抗体是其中至少一部分序

列已经从其初始形式改变以使其更像人免疫球蛋白的抗体。在一些版本中,重(H)链和轻(L)链恒定(C)区用人序列取代。在一些版本中,互补决定区(CDR)包括非人抗体序列,而V框架区也已转化为人序列。参见,例如,EP 0329400。在一些版本中,V区通过设计人和小鼠V区的共有序列并且转换共有序列之间不同的CDR之外的残基来人源化。

[0259] 原则上,来自人源化抗体的框架序列可用作CDR移植的模板;然而,已经表明直接将CDR取代入这种框架中会导致对抗原的结合亲和力的显著丧失。GLaser等(1992) J.ImmunoL.149:2606;Tempest等(1992) BiotechnoLogy 9:266和ShaLaby等(1992) J.Exp.Med.17:217。人抗体(HuAb)与原始鼠抗体(muAb)的同源性越高,人框架将更不可能将可降低亲和力的畸变(distortions)引入鼠CDR。基于针对抗体序列数据库的序列同源性搜索,HuAb IC4为muM4TS.22提供了良好的框架同源性,尽管其他高度同源的HuAb也将适用,尤其是来自人亚组I的 κ L链或来自人亚组III的H链。Kabat等(1987)。各种计算机程序比如ENCAD(Levitt等(1983) J.MoL.BioL.168:595)可用来预测V区的理想序列。本公开因此涵盖具有不同可变(V)区的HuAb。确定合适的V区序列并且优化这些序列在本领域技术人员的技能内。获得具有降低的免疫原性的抗体的方法也描述于美国专利号5,270,202和EP 699,755,各自通过引用以其整体并入本文。

[0260] 人源化抗体可以通过使用亲本和人源化序列的三维模型分析亲本序列和各种概念性人源化产物的过程来制备。三维免疫球蛋白模型是本领域技术人员熟悉的。可获得的计算机程序来阐释和显示选定的候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构。检查这些显示允许分析残基在候选免疫球蛋白序列的功能中的可能作用,即,分析残基影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力。这样,可以从共有序列和输入序列中选择和组合FR残基,从而实现期望的抗体特征,比如对靶抗原的亲和力增加。

[0261] 基于用于移植的人抗体种系的同源性、规范结构和物理性质选择最适合的种系受体重量链和轻链可变区。进行mVH/VL与移植hVH/VL的计算机建模,并且生成原型人源化抗体序列。如果建模指示需要框架回复突变,则生成具有指示的FW改变的第二变体。合成编码选定种系框架和鼠CDR的DNA片段。合成的DNA片段被亚克隆至IgG表达载体中,并且通过DNA测序确认序列。人源化抗体在细胞,比如293F中表达,并且测试蛋白质,例如在MDM吞噬测定和抗原结合测定中。将人源化抗原结合单位与亲本抗原结合单位的抗原结合亲和力比较,例如,通过对表达靶抗原的细胞进行FACS。如果亲和力比亲本抗原结合单位低2倍以上,则可以如上所述生成和测试第二轮人源化变体。

[0262] 在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段是双特异性抗体或其结合片段。示例性双特异性抗体形式包括但不限于杵-入-臼(Knobs-into-Holes) (KiH)、不对称再工程化技术-免疫球蛋白(ART-Ig)、Triomab quadroma、双特异性单克隆抗体(BiMAb、BsmAb、BsAb、bsMAb、BS-Mab或Bi-MAb)、Azymetric、Biclonics、Fab-scFv-Fc、二合一/双重作用Fab (DAF)、FinomAb、scFv-Fc-(Fab)-融合、对接-和-锁定(DNL)、串联双抗体(TandAb)、双亲和力再靶向(DART)、纳米抗体、三体(triplebody)、串联scFv(taFv)、三头、串联dAb/VHH、三重dAb/VHH或四价dAb/VHH。在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段是双特异性抗体或其结合片段,其包括Brinkmann和Kontermann,“The making of bispecific antibodies,” MABS9(2):182-212(2017)中阐释的双特异性抗体形式。

[0263] 在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段可包括IgM、IgG(例如,IgG1、IgG2、

IgG3或IgG4)、IgA或IgE框架。IgG框架可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段包含IgG1框架。在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段包括IgG2框架。在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段包括IgG4框架。抗Gal3抗体或其结合片段可进一步包括Fc突变。

[0264] 调节Fc受体相互作用,例如以增强效应子功能比如ADCC和/或CDC。在这种情况下,当突变时调节效应子功能的示例性残基包括S239、K326、A330、I332或E333,其中残基位置对应于IgGL并且残基编号是根据Kabat编号(Kabat等,1991Sequences of Proteins of ImmunoLogical Interest的EU索引)。在一些实施方式中,一个或多个突变包括S239D、K326W、A330L、I332E、E333A、E333S或其组合。在一些实施方式中,一个或多个突变包括S239D、I332E或其组合。在一些实施方式中,一个或多个突变包括S239D、A330L、I332E或其组合。在一些实施方式中,一个或多个突变包括K326W、E333S或其组合。在一些实施方式中,突变包括E333A。

[0265] 在一些实施方式中,抗Gal3抗体或其结合片段可以是“单特异性”或“多特异性”二者其一。多特异性抗Gal3抗体或其结合片段可基于它们结合特异性进一步分类。“单特异性”抗Gal3抗体或其结合片段是能够结合至相同种类的一种或多种抗原的分子。“多特异性”抗Gal3抗体或其结合片段是对至少两种不同抗原具有结合特异性的分子。虽然这种分子通常仅将结合两种不同的抗原(即双特异性抗Gal3抗体),但在本文中使用时,具有另外特异性的抗体(例如三特异性、四特异性等)也被该表达涵盖。本公开进一步提供了多特异性抗Gal3抗体。多特异性抗Gal3抗体或其结合片段是能够结合至少两种不同抗原的多特异性分子,例如,分别展示出对两种和三种不同抗原的结合特异性的双特异性和三特异性分子,其中至少一种抗原不是Gal3或其任何部分、片段、衍生物或修饰。

载荷

[0266] 在一些实施方式中,包含抗Gal3抗体的任何药物抗体组合物进一步包含载荷。在一些实施方式中,载荷包括小分子、蛋白质或其功能片段、肽或核酸聚合物。

[0267] 在一些实施方式中,与抗Gal3抗体缀合的载荷的数量(例如,药物与抗体比例或DAR)是约1:1,一种载荷对一种抗Gal3抗体。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约20:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约2:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约3:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约4:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约6:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约8:1。在一些实施方式中,载荷与抗Gal3抗体的比例是约12:1。

[0268] 在一些实施方式中,载荷是小分子。在一些实施方式中,小分子是细胞毒素载荷。示例性细胞毒素载荷包括但不限于微管破坏剂、DNA修饰剂或Akt抑制剂。

[0269] 在一些实施方式中,载荷包括微管破坏剂。示例性微管破坏试剂包括但不限于2-甲氧基雌二醇、澳瑞他汀(auristatin)、查尔酮、秋水仙碱、考布他汀、念珠藻素(cryptophycin)、dictyostatin、盘皮海绵内酯、doLastain、软珊瑚醇、埃博霉素、软海绵素、莱利霉素(LauLimaLide)、美登素、noscapaxin、紫杉醇、peLoruside、拟茎点霉毒素(phomopsin)、鬼臼毒素、根瘤素、海绵抑制素、紫杉烷、tubuLysin、长春花生物碱、长春瑞滨或其衍生物或类似物。

[0270] 在一些实施方式中,美登素是美登木素生物碱。在一些实施方式中,美登木素生物

碱是DM1、DM4或安丝菌素。在一些实施方式中,美登木素生物碱是DM1。在一些实施方式中,美登木素生物碱是DM4。在一些实施方式中,美登木素生物碱是安丝菌素。在一些实施方式中,美登木素生物碱是美登木素生物碱衍生物或类似物,比如描述在美国专利号5208020、5416064、7276497和6716821或美国公开号2013029900和US20130323268中的。

[0271] 在一些实施方式中,载荷是海兔毒素,或其衍生物或类似物。在一些实施方式中,海兔毒素是海兔毒素10或海兔毒素15,其或衍生物或类似物。在一些实施方式中,海兔毒素10类似物是澳瑞他汀、sobLidotin、sympLostatin 1或sympLostatin3。在一些实施方式中,海兔毒素15类似物是西马多丁或他西多丁。

[0272] 在一些实施方式中,海兔毒素10类似物是澳瑞他汀或澳瑞他汀衍生物。在一些实施方式中,澳瑞他汀或澳瑞他汀衍生物是澳瑞他汀E(AE)、澳瑞他汀F(AF)、澳瑞他汀E5-苯甲酰基戊酸酯(AEVB)、一甲基澳瑞他汀E(MMAE)、一甲基澳瑞他汀F(MMAF)或一甲基澳瑞他汀D(MMAD)、澳瑞他汀PE或澳瑞他汀PYE。在一些实施方式中,澳瑞他汀衍生物是一甲基澳瑞他汀E(MMAE)。在一些实施方式中,澳瑞他汀衍生物是一甲基澳瑞他汀F,如在美国专利号6884869、7659241、7498298、7964566、7750116、8288352、8703714和8871720中描述的。

[0273] 在一些实施方式中,载荷包括DNA修饰剂。在一些实施方式中,DNA修饰剂包括DNA切割剂、DNA嵌入剂、DNA转录抑制剂或DNA交联剂。在一些实施方式中,DNA切割剂包括博来霉素A2、加利车霉素或其衍生物或类似物。在一些实施方式中,DNA嵌入剂包括多柔比星、表柔比星、PNU-159682、多米卡新、吡咯并苯二氮杂卓、寡霉素C、柔红霉素、戊柔比星、拓扑替康或其衍生物或类似物。在一些实施方式中,DNA转录抑制剂包括更生霉素。在一些实施方式中,DNA交联剂包括丝裂霉素C。

[0274] 在一些实施方式中,DNA修饰剂包括安吡啶、蒽环霉素、喜树碱、多柔比星、多米卡新、烯二炔、依托泊苷、吲哚并苯二氮杂卓、纺锤菌素、替尼泊苷或其衍生物或类似物。

[0275] 在一些实施方式中,蒽环霉素是多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素、光辉霉素、奈莫柔比星、匹蒽醌、沙巴比星或戊柔比星。

[0276] 在一些实施方式中,喜树碱的类似物是拓扑替康、依立替康、西拉替康、科西替康、依沙替康、勒托替康、吉马替康、贝洛替康、鲁比替康或SN-38。

[0277] 在一些实施方式中,多米卡新是多米卡新A、多米卡新B1、多米卡新B2、多米卡新C1、多米卡新C2、多米卡新D、多米卡新SA或CC-1065。在一些实施方式中,烯二炔是加利车霉素、埃斯帕霉素或达内霉素A。

[0278] 在一些实施方式中,吡咯并苯二氮杂卓是蒽霉素、赤霉素、契卡霉素、DC-81、甲基蒺苄霉素(mazethramycin)、新苄霉素(neothramycins)A、新苄霉素B、porothramycin、prothracarcin、sibanomicin(DC-102)、西伯霉素或茅屋霉素。在一些实施方式中,吡咯并苯二氮杂卓是茅屋霉素衍生物,比如在美国专利号8404678和8163736中描述的。在一些实施方式中,吡咯并苯二氮杂卓是比如在美国专利号8426402、8802667、8809320、6562806、6608192、7704924、7067511、US7612062、7244724、7528126、7049311、8633185、8501934和8697688和美国公开号US20140294868中描述的。

[0279] 在一些实施方式中,吡咯并苯二氮杂卓是吡咯并苯二氮杂卓二聚体。在一些实施方式中,PBD二聚体是对称的二聚体,其为SJG-720, SJG-738, ZC-207(SG2202)和DSB-120。在一些实施方式中,PBD二聚体是非对称的二聚体。非对称的PBD二聚体的示例包括但不限于

SJG-136衍生物,比如在美国专利号8697688和9242013和美国公开号20140286970中描述的。

[0280] 在一些实施方式中,载荷包括Akt抑制剂。在一些实施方式中,Akt抑制剂包括ipatasertib(GDC-0068)或其衍生物。

[0281] 在一些实施方式中,载荷包括聚合酶抑制剂,包括但不限于聚合酶II抑制剂比如 α -鹅膏蕈素和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。示例性PARP抑制剂包括但不限于Iniparib(BSI 201)、他拉唑帕尼(BMN-673)、奥拉帕尼(AZD-2281)、奥拉帕尼、鲁卡帕尼(AG014699、PF-01367338)、维利帕尼(ABT-888)、CEP 9722、MK 4827、BGB-290或3-氨基苯甲酰胺。

[0282] 在一些实施方式中,载荷包括可检测部分。如本文使用的,“可检测部分”可包括用于诊断、检测或可视化靶分子、细胞、组织、器官等的位置和/或数量的原子、分子或化合物。可按照本文实施方式使用的可检测部分包括但不限于放射性物质(例如放射性同位素、放射性核素、放射性标记或放射性示踪剂)、染料、造影剂、荧光化合物或分子、生物发光化合物或分子、酶和增强剂(例如顺磁性离子)或特异性结合部分比如链霉抗生物素、亲和素或生物素。另外,一些纳米颗粒,例如量子点或金属纳米粒子可以适合用作可检测部分。

[0283] 按照本文实施方式可用作可检测部分的示例性放射性物质包括但不限于 ^{18}F 、 ^{18}F -FAC、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{75}Sc 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 ^{99}mTc 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 和 ^{225}Ac 。可用作可检测的标志物的示例性顺磁性离子物质包括但不限于过渡金属和镧系金属的离子(例如具有6至9、21-29、42、43、44或57-71的原子序数的金属)。这些金属包括Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb和Lu的离子。

[0284] 在一些实施方式中,标志物可以与具有长尾的试剂反应,所述长尾具有一个或多个附着至长尾的螯合基团以结合这些离子。长尾可以是聚合物比如聚赖氨酸、多糖或其他具有侧基的衍生的或可衍生的链,所述侧基可以结合至螯合基团以结合离子。可根据本文实施方式使用的螯合基团的示例包括但不限于乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、DOTA、NOTA、NOGADA、NETA、去铁胺(DfO)、卟啉、聚胺、冠醚、双缩氨基硫脲、聚脲等基团。螯合物可以通过基团连接至抗原结合构建体,所述基团允许与分子形成键,而免疫反应性损失最小,并且聚集和/或内部交联最小。当与本文所述的抗原结合构建体和载体一起使用时,相同的螯合物在与非放射性金属比如锰、铁和钆复合时可用于MRI。大环螯合物比如NOTA、NOGADA、DOTA和TETA分别可用于各种金属和放射性金属,包括但不限于镓、钇和铜的放射性核素。可以使用对稳定结合放射性核素比如用于RAIT的镭-223感兴趣的其他环状型螯合物,比如大环聚醚。在某些实施方式中,螯合部分可用于将PET显像剂比如铝- ^{18}F 复合物,连接至用于PET分析的靶向分子。

[0285] 按照本公开的实施方式可用作可检测部分的示例性造影剂包括但不限于钆、泛影酸盐、乙碘化油、柠檬酸镓、碘卡酸、碘西他酸、碘酰胺、胆影酸、碘沙酸、iogulamide、己基碘(iohexyl)、碘帕醇、碘番酸、碘普西酸、碘西法酸、碘丝酸、碘矾葡胺、iosemetetic acid、碘酞硫、碘替酸、碘他拉酸、碘托西酸、碘克沙酸、羟泛影酸、碘泊酸盐、葡甲胺、甲泛葡胺、甲泛影

酸盐、丙碘酮、氯化亚铊或其组合。

[0286] 按照本公开的实施方式可用作可检测部分的生物荧光和荧光化合物或分子和染料包括但不限于别藻蓝素 (APC)、藻红蛋白 (PE)、荧光素、荧光素异硫氰酸酯 (FITC)、OREGON GREENTM、若丹明、德克萨斯红、四罗丹明异硫氰酸酯 (TRITC)、Cy3、Cy5等)、荧光标志物 (例如,绿色荧光蛋白 (GFP) 等)、激活的自猝灭荧光化合物、纳米颗粒、生物素、地高辛或其组合。

[0287] 按照本公开的实施方式可用作可检测部分的酶包括但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、 β -葡萄糖苷酸酶或 β -内酰胺酶。这种酶可与色原、荧光化合物或发光化合物组合使用以产生可检测的信号。

[0288] 在一些实施方式中,载荷是纳米颗粒。术语“纳米颗粒”是指其尺寸以纳米度量的微观颗粒,例如,具有至少一个小于约100nm的维度的颗粒。纳米颗粒可用作可检测物质,因为它们足够小,以散射可见光而不是吸收可见光。例如,金纳米颗粒拥有显著的可见光消光性质,并且在溶液中以深红色至黑色呈现。结果,包括缀合至纳米颗粒的抗原结合构建体的组合物可用于受试者T细胞的体内成像。在尺寸范围小的一端,纳米颗粒通常被称为簇。已经形成了金属、电介质和半导体纳米颗粒,以及混合结构 (例如核壳纳米颗粒)。纳米球、纳米棒和纳米杯只是已经形成的几种形状。半导体量子点和纳米晶体是其他类型的纳米颗粒的示例。这种纳米级颗粒可用作缀合至本文公开的或本领域以其他方式已知的 (诸如WO 2020/160156中描述的那些) 任一种抗Gal3抗体的载荷。

[0289] 一些实施方式中,载荷是抗微生物剂、治疗剂、前药、肽、蛋白质、酶、脂质、生物反应调节剂、药剂、淋巴因子、异源抗体或其片段、可检测标志、聚乙二醇 (PEG) 分子或两种或更多剂的组合。在一些实施方式中,载荷包含神经活性多肽。在一些实施方式中,神经活性多肽是神经营养因子、内分泌因子、生长因子、旁分泌因子、下丘脑释放因子、神经递质多肽、CNS细胞表达的受体的多肽激动剂、参与溶酶体储存疾病的多肽或其任意组合。在一些实施方式中,载荷是另一种抗体、或重链和/或轻链、或其任何其他片段。在一些实施方式中,载荷包含异源抗体或其片段。

[0290] 在一些实施方式中,载荷包括免疫调节剂。有用的免疫调节剂包括阻断激素对肿瘤作用的抗激素。代表性的抗激素包括抗雌激素,包括例如它莫西芬、雷洛昔芬、抑制4(5)-咪唑的芳香酶、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY 117018、奥那司酮 (onapristone) 和托瑞米芬;和抗雄激素比如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林;和抗肾上腺剂。阐释性免疫抑制剂包括但不限于2-氨基-6-芳基-5-取代的嘧啶、硫唑嘌呤、环磷酰胺、溴隐亭、达那唑、氨苯砜、戊二醛、针对MHC抗原和MHC片段的抗独特型抗体、环孢菌素A、类固醇比如糖皮质激素、链激酶或雷帕霉素。

[0291] 在一些实施方式中,载荷包括免疫调节剂。示例性免疫调节剂包括但不限于更昔韦洛 (gancyclovir)、依那西普、他克莫司、西罗莫司、伏环孢素、环孢菌素、雷帕霉素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、糖皮质激素及其类似物、黄嘌呤、干细胞生长因子、淋巴毒素、造血因子、肿瘤坏死因子 (TNF) (例如TNF α)、白细胞介素 (例如,白细胞介素-1 (IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18和IL-21)、集落刺激因子 (例如,粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF))、干扰素 (例如干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ)、被称为“S1因子”的干细胞生

长因子、促红细胞生成素和血小板生成素或其组合。

[0292] 在一些实施方式中,载荷包括免疫毒素。免疫毒素包括但不限于蓖麻毒蛋白、放射性核素、商陆抗病毒蛋白、假单胞菌外毒素A、白喉毒素、蓖麻蛋白A链、真菌毒素比如限制性蛋白和磷脂酶。一般而言,参见“Chimeric Toxins”, Olsnes和Pihl, Pharmac. Ther. 15:355-381 (1981) 和“Monoclonal Antibodies用于Cancer Detection and Therapy,” eds. Baldwin和Byers, 第159-179、224-266页, Academic Press (1985)。

[0293] 在一些实施方式中,载荷包括核酸聚合物。在这种情况下,核酸聚合物包括短干扰核酸(siNA)、短干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、反义寡核苷酸。在其他情况下,核酸聚合物包括编码,例如细胞毒素蛋白或肽或细胞凋亡触发蛋白或肽的mRNA。示例性细胞毒素蛋白或肽包括细菌细胞毒素比如 α -孔形成毒素(例如,来自大肠杆菌的溶细胞素A), β -孔形成毒素(例如, α -溶血素、PVL-杀白细胞毒素、气溶素、梭菌 ϵ -毒素、产气荚膜梭菌肠毒素)、二元毒素(炭疽热毒素、水肿毒素、致死毒素(A和B))、朊病毒、副孢菌素、胆固醇依赖性溶细胞素(例如,肺炎球菌溶血素)、小孔形成毒素(例如,短杆菌肽A)、蓝藻毒素(例如,微囊藻毒素、节球藻素)、血液毒素、神经毒素(例如,肉毒杆菌神经毒素)、细胞毒素、霍乱毒素、白喉毒素、假单胞菌外毒素A、破伤风毒素或免疫毒素(伊达比星、蓖麻蛋白A、CRM9、商陆抗病毒蛋白、DT)。示例性凋亡触发蛋白或肽包括凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)、细胞色素-c、半胱天冬酶起始蛋白(CASP2、CASP8、CASP9、CASP10)、凋亡诱导因子(AIF)、p53、p73、p63、Bcl-2、Bax、颗粒酶B、聚ADP核糖聚合酶(PARP)和P21-活化激酶2(PAK2)。在另外情况下,核酸聚合物包括核酸诱饵。在一些实施方式中,核酸诱饵是蛋白质结合核酸的模拟物,比如基于RNA的蛋白质结合模拟物。示例性核酸诱饵包括反式激活区(TAR)诱饵和Rev响应元件(RRE)诱饵。

[0294] 在一些实施方式中,载荷是适配体。适配体是结合至特定靶分子的小寡核苷酸或肽分子。示例性核酸适配体包括DNA适配体、RNA适配体或XNA适配体,其是包括一种或多种非天然核苷酸的RNA和/或DNA适配体。示例性核酸适配体包括ARC19499(Archemix Corp.)、REG1(Regado Biosciences)和ARC1905(Ophthotech)。

[0295] 按照本文所述的实施方式的核酸任选地包括天然存在的核酸,或一种或多种核苷酸类似物或具有与天然存在的核酸不同的结构。例如,2'-修饰包括卤基(halo)、烷氧基和烯丙基氧基。在一些实施方式中,2'-OH基团被选自H、OR、R、卤基、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂或CN的基团取代,其中R是C₁-C₆烷基、烯基或炔基,并且卤基是F、Cl、Br或I。修饰的连接示例包括硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺连接。

[0296] 按照本文所述的实施方式利用具有各种不同核苷酸类似物、修饰的骨架或非天然存在的核苷间连接的核酸。在一些实施方式中,核酸包括天然核苷(即腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷)或修饰的核苷。修饰的核苷酸的示例包括碱基修饰的核苷(例如,阿糖胞苷、肌苷、异鸟苷、水粉草素、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫胸苷、3-脱氮-5-氮杂胞苷、2'-脱氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫尿苷、碘尿苷、肌苷、6-氮杂尿苷、6-氯嘌呤、7-脱氮杂腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氮杂腺苷、8-叠氮腺苷、苯并咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯并咪唑、2-氨基-6-氯嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-甲基胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、O(6)-甲基鸟嘌呤和2-硫胞苷)、化学或生物修饰的碱基(例如,甲基化碱

基)、修饰的糖(例如,2'-氟核糖、2'-氨基核糖、2'-叠氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-对映体核苷阿拉伯糖和己糖)、修饰的磷酸根基团(例如,硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺连接)及其组合。用于核酸化学合成的天然和修饰的核苷酸单体很容易获得。在一些实施方式中,包括这种修饰的核酸相对于仅由天然存在的核苷酸组成的核酸显示出提高的性质。在一些实施方式中,利用本文所述的核酸修饰以降低和/或防止核酸酶(例如核酸外切酶、核酸内切酶等)的消化。例如,可以通过在一条或两条链的3'端处包括核苷酸类似物以降低消化来稳定核酸的结构。

[0297] 不同的核苷酸修饰和/或骨架结构可能存在于核酸的不同位置。这种修饰包括吗啉、肽核酸(PNA)、甲基磷酸核苷酸、硫醇磷酸核苷酸、2'-氟N3P5'-亚磷酰胺、1',5'-脱水己糖醇核酸(HNA)或其组合。

[0298] 本文公开的任何抗Gal3抗体可缀合至本文所述的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个)载荷。

缀合化学

[0299] 在一些实施方式中,载荷通过天然连接缀合至本文所述的抗Gal3抗体。在一些实施方式中,缀合是如在以下中描述的:Dawson等"Synthesis of proteins by native chemical Ligation,"*Science* 1994,266,776-779;Dawson等"Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of ThioL Additives,"*J. Am. Chem. Soc.* 1997,119,4325-4329;Hackeng等"Protein synthesis by native chemical Ligation:Expanded scope by using straightforward方法ology,"*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999,96,10068-10073或Wu等"Building complex Glycopeptides:Development of a cysteine-free native chemical Ligation protocol,"*Angew. Chem. Int. Ed.* 2006,45,4116-4125。在一些实施方式中,缀合是如美国专利号8,936,910中描述的。

[0300] 通过利用“无痕”偶联技术(PhiLochem)的定向位点方法。在一些实施方式中,“无痕”偶联技术利用结合部分上的N-端1,2-氨基硫醇基团,然后将其缀合至含有醛基的聚核酸分子。(参见Casi等,"Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies用于pharmacodelivery,"*JACS* 134(13):5887-5892 (2012))。

[0301] 在一些实施方式中,通过利用并入结合部分的非天然氨基酸的定向位点方法将载荷缀合至本文所述的抗Gal3抗体。在一些实施方式中,非天然氨基酸包括对乙酰苯丙氨酸(pAcPhe)。在一些实施方式中,pAcPhe的酮基选择性地偶联至烷氧基-胺衍生的缀合部分以形成脲键。(参见Axup等,"Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids,"*PNAS* 109(40):16101-16106 (2012))。

[0302] 在一些实施方式中,通过利用酶催化工艺的定向位点方法将载荷缀合至本文所述的抗Gal3抗体。在一些实施方式中,定向位点方法利用SMARTag™技术(Redwood)。在一些实施方式中,SMARTag™技术包括在醛标签存在下通过甲酰甘氨酸生成酶(FGE)通过氧化过程从半胱氨酸生成甲酰甘氨酸(FGLy)残基,并且随后将FGLy经胍基-Pictet-Spengler(HIPS)连接缀合至烷基乙酰胍(aLkylhydrazine)官能化的聚核酸分子。(参见Wu等,"Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by

using the genetically encoded aldehyde tag,”PNAS 106(9):3000-3005(2009); Agarwal等,“A Pictet-Spengler Ligation用于protein chemical modification,”PNAS110(1):46-51(2013))。

[0303] 在一些实施方式中,酶催化工艺包括微生物转谷氨酰胺酶(mTG)。在一些实施方式中,利用微生物转谷氨酰胺酶催化工艺将载荷缀合至抗Gal3抗体。在一些实施方式中,mTG催化识别序列内谷氨酰胺的酰胺侧链与官能化聚核酸分子的伯胺之间形成的共价键的形成。在一些实施方式中,mTG是从莫巴链霉菌(*Streptomyces mobarensis*)产生的。(参见 Strop等,“Location matters:site of缀合modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates,”Chemistry and Biology 20(2)161-167(2013))。

[0304] 通过如PCT公开号W02014/140317中描述的方法,该方法利用序列特异性转肽酶并且其通过引用以其整体清楚地并入本文。

[0305] 在一些实施方式中,载荷通过如美国专利公开号2015/0105539和2015/0105540中描述的方法缀合至本文所述的抗Gal3抗体。

连接体

[0306] 在一些实施方式中,本文所述的连接体包括天然或合成的聚合物,其由支链或非支链单体的长链和/或二维或三维的单体交联网络组成。在一些实施方式中,连接体包括多糖、木质素、橡胶或聚烷撑氧化物(polyalkylene oxide)(例如,聚乙二醇)。

[0307] 在一些实施方式中,连接体包括但不限于 α -、 ω -二羟基聚乙二醇、可生物降解的内酯基聚合物,例如聚丙烯酸、聚乳酸(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚丙烯、聚苯乙烯、聚烯烃、聚酰胺、聚氰基丙烯酸酯、聚酰亚胺、聚乙烯对苯二甲酸酯(polyethyleneterephthalate)(PET、PETG)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethyleneterephthalate)(PETE)、聚四亚甲基二醇(PTG)或聚氨酯以及其混合物。如本文使用的,混合物是指在相同化合物中使用不同聚合物以及指嵌段共聚物。在一些实施方式中,嵌段共聚物是聚合物,其中聚合物的至少一个部分由另一聚合物的单体构成。在一些实施方式中,连接体包括聚环氧烷。在一些实施方式中,连接体包括PEG。在一些实施方式中,连接体包括聚乙烯酰亚胺(PEI)或羟乙基淀粉(HES)。

[0308] 在一些实施方式中,聚环氧烷(例如,PEG)是多分散或单分散化合物。在一些实施方式中,多分散材料包括不同分子量的材料的分散分布,其特征在于平均重量(重量平均)大小和分散度。在一些实施方式中,单分散PEG包括一种大小的分子。在一些实施方式中,连接体是多分散或单分散聚环氧烷(例如,PEG)并且指示的分子量代表聚环氧烷,例如,PEG分子的平均分子量。

[0309] 在一些实施方式中,连接体包括聚环氧烷(例如,PEG)并且聚环氧烷(例如,PEG)的分子量是约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000Da。

[0310] 在一些实施方式中,聚环氧烷(例如,PEG)是离散的PEG,其中离散的PEG是包括不只一个重复环氧乙烷单元的聚合的PEG。在一些实施方式中,离散的PEG(dPEG)包括2至60、2至50或2至48个重复环氧乙烷单元。在一些实施方式中,dPEG包括约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50或更多个重复环氧乙

烷单元。在一些实施方式中,dPEG包括约2或更多个重复环氧乙烷单元。在一些实施方式中,dPEG是由纯的(例如,约95%、98%、99%或99.5%)起始材料以逐步方式合成为单分子量化合物。在一些实施方式中,dPEG具有特定的分子量,而不是平均分子量。

[0311] 在一些实施方式中,连接体是离散的PEG,任选地包括2至60、2至50或2至48个重复环氧乙烷单元。在一些实施方式中,连接体包括包含约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50或更多个重复环氧乙烷单元的dPEG。

[0312] 在一些实施方式中,连接体是多肽连接体。在一些实施方式中,多肽连接体包括至少2、3、4、5、6、7、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100或更多个氨基酸残基。在一些实施方式中,多肽连接体包括至少2、3、4、5、6、7、8或更多个氨基酸残基。在一些实施方式中,多肽连接体包括达至2、3、4、5、6、7、8或更少个氨基酸残基。在一些实施方式中,多肽连接体是可切割的多肽连接体(例如,酶促地或化学地)。在一些实施方式中,多肽连接体是非可切割的多肽连接体。在一些实施方式中,多肽连接体包括Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly。在一些实施方式中,多肽连接体包括肽比如:Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly。在一些实施方式中,多肽连接体包括L-氨基酸、D-氨基酸或L-和D-氨基酸二者的混合物。

[0313] 在一些实施方式中,连接体包括同基双功能连接体。示例性同基双功能连接体包括但不限于Lomant试剂二硫代双、双琥珀酰亚胺基辛二酸酯(DSS)、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯(BS)、双琥珀酰亚胺基酒石酸酯(DST)、双磺基琥珀酰亚胺基酒石酸酯(磺基DST)、乙二醇双(琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)(EGS)、双琥珀酰亚胺基戊二酸酯(DSG)、N,N'-双琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)、己二酰亚胺二甲酯(DMA)、庚二酰亚胺二甲酯(DMP)、二甲基新二亚酰(DMS)、二甲基-3,3'-二硫代双丙酰亚胺酯(DTBP)、1,4-二-(2'-吡啶基二硫基)丙酰胺基丁烷(DPDPB)、双马来酰亚胺己烷(BMH)、含芳基卤化物的化合物(DFDNB),比如例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯或1,3-二氟-4,6-二硝基苯、4,4'-二氟-3,3'-二硝基苯砜(DFDNPS)、双-[β -(4-叠氮基水杨酰胺)乙基]二硫化物(BASED)、甲醛、戊二醛、1,4-丁二醇缩水甘油醚、己二酸二酰肼、碳酰肼、邻甲苯胺、3,3'-二甲基联苯胺、联苯胺、 α,α' -对二氨基二苯、二碘-对二甲苯磺酸、N,N'-亚乙基-双(碘乙酰胺)或N,N'-六亚甲基-双(碘乙酰胺)。

[0314] 在一些实施方式中,连接体包括异基双功能连接体。示例性异基双功能连接体包括但不限于胺反应性和巯基交联剂,比如N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(sPDP)、长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(LC-sPDP)、水溶性长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(磺基-LC-sPDP)、琥珀酰亚胺基氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫)甲苯(sMPT)、磺基琥珀酰亚胺基-6-[α -甲基- α -(2-吡啶基二硫)甲苯胺]己酸酯(磺基-LC-sMPT)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯(sMCC)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯(磺基-sMCC)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBs)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-MBs)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(sIAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基

苯甲酸酯(磺基-sIAB)、琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(sMPB)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(磺基-sMPB)、N-(γ -马来酰亚胺丁酰氧基)琥珀酰亚胺酯(GMB)、N-(γ -马来酰亚胺丁氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-GMB)、琥珀酰亚胺基6-((碘乙酰基)氨基)己酸酯(sIAX)、琥珀酰亚胺基6-[6-(((碘乙酰基)氨基)己酰基)氨基]己酸酯(sIAXX)、琥珀酰亚胺基4-(((碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羧酸酯(sIAC)、琥珀酰亚胺基6-((((4-碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羧基)氨基)己酸酯(sIACX)、对硝基苯基碘乙酸酯(NPIA)、羰基反应性和巯基反应性交联剂,比如4-(4-N-马来酰亚胺苯基)丁酸酐(MPBH)、4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-反应性和光反应性交联剂,比如N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基水杨酸(NHs-AsA)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基水杨酸(磺基-NHs-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-(4-叠氮基水杨酰胺基)己酸酯(磺基-NHs-LC-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(对-叠氮基水杨酰胺基)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(sAsD)、N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氮苯甲酸酯(HsAB)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基苯甲酸酯(磺基-HsAB)、N-琥珀酰亚胺基-6-(4'-叠氮基-2'-硝基苯氨基)己酸酯(sANPAH)、磺基琥珀酰亚胺基-6-(4'-叠氮基-2'-硝基苯氨基)己酸酯(磺基-sANPAH)、N-5-叠氮基-2-硝基苯甲酰氧基琥珀酰亚胺(ANB-NOs)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(间叠氮基-邻硝基苯甲酰胺)-乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAND)、N-琥珀酰亚胺基-4(4-叠氮苯基)1,3'-二硫丙酸酯(sADP)、N-磺基琥珀酰亚胺基(4-叠氮苯基)-1,3'-二硫丙酸酯(磺基-sADP)、磺基琥珀酰亚胺基4-(对叠氮苯基)丁酸酯(磺基-sAPB)、磺基琥珀酰亚胺基2-(7-叠氮基-4-甲基香豆素-3-乙酰胺)乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAED)、磺基琥珀酰亚胺基7-叠氮基-4-甲基香豆素-3-乙酸酯(磺基-sAMCA)、对硝基苯基重氮丙酮酸酯(ρ NPDP)、对硝基苯基-2-重氮-3,3,3-三氟丙酸酯(PNP-DTP)、巯基反应性和光反应性交联剂,比如1-(对叠氮水杨酰胺)-4-(碘乙酰胺)丁烷(AsIB)、N-[4-(对叠氮水杨酰胺)丁基]-3'-(2'-吡啶基二硫)丙酰胺(APDP)、二苯酮-4-碘乙酰胺、二苯酮-4-马来酰亚胺羰基反应性和光反应性交联剂,比如对叠氮苯甲酰肼(ABH)、羧酸酯反应性和光反应性交联剂,比如4-(对叠氮基水杨酰胺)丁胺(AsBA)和精氨酸-反应性和光反应性交联剂,比如对叠氮苯基乙二醇(APG)。

[0315] 在一些实施方式中,连接体包括苯甲酸基团或其衍生物。在一些实施方式中,苯甲酸基团或其衍生物包括对氨基苯甲酸(PABA)。在一些实施方式中,苯甲酸基团或其衍生物包括 γ -氨基丁酸(GABA)。

[0316] 在一些实施方式中,连接体包括马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团中的一种或多种,以任意组合。在一些实施方式中,连接体包括马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团的组合。在一些实施方式中,马来酰亚胺基团是马来酰亚胺己酰基(mc)。在一些实施方式中,肽基团是val-cit。在一些实施方式中,苯甲酸基团是PABA。在一些实施方式中,连接体包括mc-val-cit基团。在一些实施方式中,连接体包括val-cit-PABA基团。在其他情况下,连接体包括mc-val-cit-PABA基团。

[0317] 自消除连接体。在一些实施方式中,连接体是自毁连接体。在其他情况下,连接体是自消除连接体(例如,环化自消除连接体)。在一些实施方式中,连接体包括在美国专利号9,089,614或PCT公开号W02015038426中描述的连接体。

[0318] 在一些实施方式中,连接体是树突型连接体。在一些实施方式中,树突型连接体包括分支的,多功能连接体部分。在一些实施方式中,树突型连接体包括PAMAM树枝状高分子。

[0319] 在一些实施方式中,连接体是无痕连接体或其中切割后不留下与抗体或载荷的连接体部分(例如,原子或连接体基团)的连接体。示例性无痕连接体包括但不限于锆连接体、硅连接体、硫连接体、硒连接体、氮连接体、磷连接体、硼连接体、铬连接体或苯酰肼连接体。在一些实施方式中,连接体是如Hejesen等,“A无痕aryL-triazene Linker用于DNA-directed chemistry,”Org Biomol Chem 11(15):2493-2497(2013)中描述的无痕芳基-三氮烯连接体。在一些实施方式中,连接体是BLaney等,“无痕solid-phase organic synthesis,”Chem.Rev.102:2607-2024(2002)中描述的无痕连接体。在一些实施方式中,连接体是如美国专利号6,821,783中描述的无痕连接体。

[0320] 本发明通常在本文使用肯定的语言来描述众多实施例来公开。本发明还包括全部或部分排除主题的实施例,例如物质或材料、方法步骤和条件、方案或程序。

[0321] 本文提供的一些实施方式通过以下提供的带编号的排列进行描述,并且还提供为可能的组合或重叠实施方式:

[0322] 1. 药物抗体制剂,其包含:

治疗有效量的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的重链CDR1(HCDR1)、具有SEQ ID NO:3的序列的重链CDR2(HCDR2)、具有SEQ ID NO:4的序列的重链CDR3(HCDR3)、具有SEQ ID NO:5的序列的轻链CDR1(LCDR1)、具有SEQ ID NO:6的序列的轻链CDR2(LCDR2)、以及具有SEQ ID NO:7的序列的轻链CDR3(LCDR3);

组氨酸;

甲硫氨酸;

聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0323] 2. 排列1所述的药物抗体制剂,其中组氨酸是L-组氨酸。

[0324] 3. 排列2所述的药物抗体制剂,其中L-组氨酸以10至50mM存在。

[0325] 4. 排列2所述的药物抗体制剂,其中L-组氨酸以约20mM存在。

[0326] 5. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中甲硫氨酸以2至10mM存在。

[0327] 6. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中甲硫氨酸以5mM存在。

[0328] 7. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中NaCl以50至150mM存在。

[0329] 8. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中NaCl以100mM存在。

[0330] 9. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-40、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-80或其任意组合。

[0331] 10. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯-80。

[0332] 11. 排列10所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯80以0.01至0.04%或约0.01%至约0.04%存在。

[0333] 12. 排列11所述的药物抗体制剂,其中聚山梨醇酯80以0.02%或约0.02%存在。

[0334] 13. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中pH为约5.8。

[0335] 14. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中pH为5.8。

[0336] 15. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其进一步包含蔗糖、甘露醇或两者。

[0337] 16. 排列15所述的药物抗体制剂,其中蔗糖以2%至5%或约2%至约5%存在。

[0338] 其中甘露醇以2%至5%或约2%至约5%存在。

[0339] 18. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的70至7500mg的量存在。

[0340] 19. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述之一的量存在: 70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。

[0341] 20. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述之一的量: 75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg存在, 或由任意两个前述量限定的范围内的任意量。

[0342] 21. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述之一的量: 70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg存在, 或由任意两个前述量限定的范围内的任意量存在。

[0343] 22. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体以下述之一的浓度: 1mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、20mg/mL、40mg/mL或50mg/mL存在, 或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度存在。

[0344] 23. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中L-组氨酸以约20mM存在, 甲硫氨酸以约5mM存在, NaCl以约100mM存在, 聚山梨醇酯80以约0.02%存在, 蔗糖以2-5%存在, 甘露醇以2-5%存在, pH为约5.8, 并且其中抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一: 70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg, 或由任意两个前述量限定的范围内的任意量。

[0345] 24. 排列23所述的药物抗体制剂, 其中抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一: 75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

[0346] 25. 排列23所述的药物抗体制剂, 其中抗体的治疗有效量是作为单位剂量的下述之一: 70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

[0347] 26. 一种药物抗体制剂, 其包含:

其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3, 并且其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg;

L-组氨酸以20mM存在;

甲硫氨酸以5mM存在;

NaCl以100mM存在;

聚山梨醇酯80以0.02%存在; 和

pH为约5.8。

[0348] 27. 排列26所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

[0349] 28. 排列26所述的药物抗体制剂, 其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

[0350] 29. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中蔗糖以2-5%存在并且甘露醇以

2-5%存在。

[0351] 30. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中制剂被配制用于肠胃外施用。

[0352] 31. 排列1-30中任一项所述的药物抗体制剂,其中制剂被配制用于皮下施用。

[0353] 32. 排列31所述的药物抗体制剂,其中被配制用于皮下施用的制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0354] 33. 排列1-32中任一项所述的药物抗体制剂,其中制剂被配制用于静脉内施用。

[0355] 34. 排列33所述的药物抗体制剂,其中被配制用于静脉内施用的制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0356] 其中药物抗体制剂以20mg/mL或50mg/mL的抗体浓度制备。

[0357] 36. 前述排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中药物抗体制剂在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月内保持60%稳定。

[0358] 37. 一种药物抗体制剂,其包含:

治疗有效量的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3,其中每个CDR可具有从所叙述的序列改变的达至1、2、3、4或5个氨基酸;

组氨酸;

甲硫氨酸;

NaCl;和

聚山梨醇酯,其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0359] 38. 排列37所述的药物抗体制剂,其进一步包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0360] 39. 排列37或38所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg。

[0361] 40. 排列37-39中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg。

[0362] 41. 排列37-40中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在:70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg。

[0363] 42. 一种包含药物抗体制剂的无菌小瓶,其中药物抗体制剂包含治疗有效量的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3。

[0364] 制剂进一步包含组氨酸、甲硫氨酸、NaCl和聚山梨醇酯,并且其中制剂的pH在5.3和6.3之间。

[0365] 44. 排列37或38所述的无菌小瓶,其中无菌小瓶是5mL或10mL无菌小瓶。

[0366] 45. 排列37-39中任一项所述的无菌小瓶,其中无菌小瓶含有2、3、4、5、6、7、8、9或10mL的药物抗体制剂。

[0367] 46. 排列37-40中任一项所述的无菌小瓶,其中无菌小瓶含有2mL或至少2mL的药物抗体制剂。

[0368] 47. 排列37-40中任一项所述的无菌小瓶,其中无菌小瓶含有8mL或至少8mL的药物

抗体制剂。

[0369] 48. 排列37-42中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂是排列1-36中任一项所述的药物抗体制剂的浓缩形式。

[0370] 49. 排列43所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为20、30、40、50、60、70、80、90或100mg/mL的抗体,或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。

[0371] 50. 排列43或44所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为20mg/mL或至少20mg/mL的抗体。

[0372] 51. 排列43-45中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂的浓度为50mg/mL或至少50mg/mL的抗体。

[0373] 52. 排列43-46中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释1x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、11x、12x、13x、14x、15x、16x、17x、18x、19x、20x、30x、40x、50x、60x、70x、80x、90x或100x倍,或由任意两个前述倍数限定的范围内的任意倍数。

[0374] 53. 排列43-47中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/mL或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。

[0375] 浓缩形式的药物抗体制剂旨在被稀释成200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL的最终体积,或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积。

[0376] 55. 排列43-49中任一项所述的无菌小瓶,其中浓缩形式的药物抗体制剂旨在用盐水稀释。

[0377] 56. 排列43-50中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于肠胃外施用。

[0378] 57. 排列43-51中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于皮下施用。

[0379] 58. 排列52所述的无菌小瓶,其中被配制用于皮下施用的药物抗体制剂包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0380] 59. 排列43-51中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂被配制用于静脉内施用。

[0381] 60. 排列54所述的无菌小瓶,其中被配制用于静脉内施用的药物抗体制剂不包含蔗糖或甘露醇或两者。

[0382] 61. 排列37-55中任一项所述的无菌小瓶,其中药物抗体制剂在5℃或25℃/60%相对湿度(RH)下经过3个月保持60%稳定。

[0383] 62. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:8的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链可变结构域(VH)区。

[0384] 63. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中抗体包含具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的轻链可变结构域(VL)区。

[0385] 64. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中与SEQ ID NO:8的序列100%同一性, 以及其中抗体包括具有与SEQ ID NO:9的序列至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的VL区。

[0386] 65. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区。

[0387] 66. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。

[0388] 67. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:8的序列的VH区, 并且其中抗体包含具有SEQ ID NO:9的序列的VL区。

[0389] 68. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有与SEQ ID NO:10至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的重链(HC)。

[0390] 69. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有与SEQ ID NO:11至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的序列的轻链(LC)。

[0391] 70. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:10的序列的HC。

[0392] 71. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含具有SEQ ID NO:11的序列的LC。

[0393] 72. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由具有与SEQ ID NO:12至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的VH。

[0394] 73. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中与SEQ ID NO:1390%、95%、99%或100%同一性。

[0395] 74. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的VH。

[0396] 75. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的VL。

[0397] 76. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由具有与SEQ ID NO:14至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的HC。

[0398] 77. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由具有与SEQ ID NO:15至少80%、85%、90%、95%、99%或100%同一性的核酸序列编码的LC。

[0399] 78. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的HC。

[0400] 79. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中抗体包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的LC。

[0401] 80. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出5.7-5.9或约5.7-5.9之间的pH。

[0402] 81. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9个月, 冻融后, 制剂表现出如通过尺寸排阻色谱法测定的97.5-99.7%或约97.5-99.7%的单体纯度。

[0403] 82. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出如通过毛细管等电聚焦(cIEF)测定的7.0或约7.0的pI。

[0404] 83. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出15.0-54.7%或约15.0-54.7%的cIEF酸性峰。

[0405] 84. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出39.7-78.8%或约39.7-78.8%的cIEF主峰。

[0406] 85. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出5.5-8.9%或约5.5-8.9%的cIEF碱性峰。

[0407] 86. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出如通过毛细管电泳(CE)测定的98.1-100%或约98.1-100%的非还原(NR)单体的峰。

[0408] 药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出如通过CE测定的97.8-100%或约97.8-100%的还原(R)重链和轻链(HC+LC)的峰。

[0409] 88. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中当在a) 40℃下储存7、14、21或28天, b) 25℃下储存14天或1、3、6或9个月, c) 4℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 或d) -80℃下储存1、3、6、9、12或18个月, 和/或经受剪切应力或冻融(任选地3或5次冻融)后, 制剂表现出如通过生物层干涉测量法(BLI)测定的1.7-4.2或约1.7-4.2的解离常数(KD)。

[0410] 89. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂, 其中

当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过cIEF测定的7.0或约7.0的pI。

[0411] 90. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出17-26%或约17-26%的cIEF酸性峰。

[0412] 91. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出66-77%或约66-77%的cIEF主峰。

[0413] 92. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出6-8%或约6-8%的cIEF碱性峰。

[0414] 93. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如测定的99.3-99.5%或约99.3-99.5%的单体纯度。

[0415] 94. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过CE测定的98-99%或约98-99%的非还原(NR)单体的峰。

[0416] 95. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过CE测定的99.1-100%或约99.1-100%的还原(R)重链和轻链(HC+LC)的峰。

[0417] 96. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过生物层干涉测量法(BLI)测定的2.0-3.7nM或约2.0-3.7nM的解离常数(KD)。

[0418] 97. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出如通过ELISA测定的1.2-2.5μg/mL或约1.2-2.5μg/mL的IC50。

[0419] 98. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出5.8-5.9或约5.8-5.9的pH。

[0420] 99. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂包括基本上不含颗粒的透明、无色溶液的外观。

[0421] 100. 前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列中任一项所述的药物抗体制剂,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂表现出226-231mOsm/kg或约226-231mOsm/kg的渗透性。

[0422] 药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列,其中当在a) 5℃下储存1、3、6、9、12或18个月,或b) 25℃下储存1、3或6个月时,制剂保持无菌和/或不含细菌内毒素。

[0423] 102. 一种治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括:

向需要阿尔茨海默病治疗的受试者施用前述药物抗体制剂排列或无菌小瓶排列

中任一项所述的药物抗体制剂。

[0424] 103. 排列102所述的方法, 其中每天、每周、每两周或每10天施用药物抗体制剂。

[0425] 104. 排列102或103所述的方法, 其中向受试者施用作为单位剂量的70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg的抗体, 或作为单位剂量的由任意两个前述量限定的范围内的任意量的抗体。

[0426] 105. 排列102-104中任一项所述的方法, 其中向受试者施用药物抗体制剂, 所述药物抗体制剂包含:

治疗有效量的抗体,

其中抗体包含具有SEQ ID NO:2的序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:3的序列的HCDR2、具有SEQ ID NO:4的序列的HCDR3、具有SEQ ID NO:5的序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的LCDR2、以及具有SEQ ID NO:7的序列的LCDR3, 并且其中抗体以作为单位剂量的下述的量存在: 70mg、75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg;

以20mM存在的L-组氨酸;

以5mM存在的甲硫氨酸;

以100mM存在的NaCl;

以0.02%存在的聚山梨醇酯80; 和

pH为约5.8。

[0427] 106. 排列102-105中任一项所述的方法, 其中向受试者施用作为单位剂量的75mg、450mg、1500mg、3750mg或7500mg的抗体。

[0428] 107. 排列102-105中任一项所述的方法, 其中向受试者施用作为单位剂量的70mg、140mg、200mg、420mg、700mg、2100mg或5000mg的抗体。

[0429] 108. 施用经过10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、140、150、160、170、180、190或200分钟的进程。

[0430] 109. 排列102-108中任一项所述的方法, 其中施用单位剂量经过60分钟的进程。

[0431] 110. 排列102-109中任一项所述的方法, 其中在施用之前首先稀释药物抗体制剂, 使得抗体的浓度为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/mL, 或由任意两个前述浓度限定的范围内的任意浓度。

[0432] 111. 排列102-110中任一项所述的方法, 其中在施用之前首先稀释药物抗体制剂, 使得以200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600mL的体积, 或由任意两个前述体积限定的范围内的任意体积施用药物抗体制剂。

[0433] 112. 排列110或111所述的方法, 其中药物抗体制剂在盐水中稀释。

[0434] 113. 排列102-112中任一项所述的方法, 进一步包括鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤。

[0435] 114. 排列113所述的方法, 其中鉴定需要阿尔茨海默病治疗的受试者的步骤包括鉴定受试者的可能的阿尔茨海默病、鉴定受试者的阿尔茨海默病类型的痴呆、或确定受试者具有14至26(包含端点)的简易精神状态检查(MMSE)评分中的一种或多种。

[0436] 115. 排列102-114中任一项所述的方法,其中治疗步骤是针对已经具有阿尔茨海默病症状的患者。

[0437] 116. 排列102-115中任一项所述的方法,其中治疗步骤是预防性的

[0438] 117. 排列102-116中任一项所述的方法,进一步包括在施用步骤之后监测受试者的阿尔茨海默病的改善。

[0439] 118. 排列117所述的方法,其中监测受试者包括测量血浆和脑脊液A β 40、磷酸化tau、受试者的MMSE评分的改善,确定受试者的神经认知脆性指数(NFI)的改善,观察受试者的脑萎缩的减少,或观察受试者的淀粉样斑块的减少或其任意组合。

[0440] 119. 排列102-118中任一项所述的方法,其中施用药物抗体制剂10-18个月。

[0441] 120. 排列102-119中任一项所述的方法,其中药物抗体制剂通过静脉内施用。

[0442] 121. 排列102-120中任一项所述的方法,其中药物抗体制剂通过皮下施用。

实施例

[0443] 在以下实施例中更详细地公开了以上讨论的实施方式的一些方面,这些实施例不以任何方式旨在限制本公开的范围。本领域技术人员将理解,许多其他实施方式也落入本发明的范围内,如以上本文和根据权利要求中描述的。

实施例1. 抗Gal3抗体制剂可用于治疗人的阿尔茨海默病

[0444] 患者患有阿尔茨海默病、正在经历阿尔茨海默病的初始症状、或处于发展阿尔茨海默病的风险中。通过肠、口服、鼻内、肠胃外、颅内、皮下、肌内、皮内或静脉内向患者施用本文公开的一种或多种药物抗体制剂。在一些实施方式中,制剂通过静脉内或皮下施用。

[0445] 向患者施用药物抗体制剂,使得向患者施用作为单位剂量的70mg(或替代地:75mg、140mg、200mg、420mg、450mg、700mg、1500mg、2100mg、3750mg、5000mg或7500mg)。施用单位剂量的制剂经过60分钟(或替代地:10、20、30、40、50、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200分钟)的持续时间。每日(或替代地:每周、每两周或每10天)施用制剂10个月(或替代地:11、12、13、14、15、16、17或18个月)的持续时间。制剂的施用可与卡巴拉汀、加兰他敏、多奈哌齐、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)或两者联合进行。

[0446] 在施用药物抗体制剂后,在患者中观察到阿尔茨海默病或与阿尔茨海默病相关的症状的改善。为了监测疾病进展,可使用本领域公知的诊断方法。监测患者的血浆和脑脊液A β 40、磷酸化tau、神经丝轻链蛋白(NFL)、神经丝重链蛋白(NfH)和Gal-3、MMSE评分、他们的神经认知脆性指数(NFI)、通过容积测量(例如通过MRI)测量的脑萎缩、和(例如通过MRI)的淀粉样斑块的的存在。表1中提供了阿尔茨海默病患者中这些特征的示例性基线水平。这些基线水平是在不同患者队列中发现的观察结果,并且考虑本领域技术人员将认识到其他阿尔茨海默病患者群体中这些水平的变化。阿尔茨海默病或症状的改善可包括这些特征中的一项或多项的改善。阿尔茨海默病患者的其他示例性基线水平研究可在以下中找到:
Sánchez-Valle等人,“Serum neurofilament light levels correlate with severity measures and neurodegeneration markers in autosomal dominant Alzheimer’s disease”*Alzheimers Res. Ther.* (2018) 10:113, **Lehmann**等人,“Relevance of A β 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer’s Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale”*Front. Aging Neurosci.* (2018) 10:138, **Hanon**等人,“Plasma amyloid levels

within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers" Alzheimer's and Dementia(2018)14:858-868, Seppälä 等人, "Plasma Aβ42 and Aβ40 as markers of cognitive change in follow-up: a prospective, longitudinal, population-based cohort study" J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry(2010)81:1123-1127, 以及 Baldeiras 等人, "Addition of the Aβ42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment" Alzheimer's Research & Therapy(2018)10:33 (其中的每一个通过引用以其整体明确地并入本文。

表1. 阿尔茨海默病患者的示例性生物标志物水平。

生物标志物	用于阿尔茨海默病患者的基线水平	单位	注释
Aβ40	263 ± 80	pg/mL	在血浆中
Aβ40	200-500	ng/mL	预期在对照群体中更高
磷酸化 tau	0.1-0.2	ng/μl	在血浆中
磷酸化 tau	153.34 ± 132.26	ng/mL	在 CSF 中
NfL	30.87 ± 15.14	pg/mL	在血浆中
NfL	2123.19 ± 649.45	ng/mL	在 CSF 中
NfH	0.5-1	ng/mL	在血浆中
NfH	2000-5000	pg/mL	在 CSF 中
Gal3	6.42 ± 2.51	ng/mL	在血浆中
Gal3	在 5-7 之间	ng/mL	在 CSF 中
通过 MRI 的淀粉样斑块	存在	n/a	n/a
MMSE 评分	在 20-12 之间	分	n/a
NFI 评分	15 ± 5	分	n/a
脑萎缩	相对于对照海马体积减少 15-30%	n/a	n/a

实施例2. 抗体制剂的稳定性测试

[0447] 评估了TB006抗体制剂和配制品 (preparation) 的短期和长期稳定性。

[0448] 两袋TB006在预先填充有250mL的0.9%注射用氯化钠的无菌袋中稀释至0.31mg/mL, 测试了USP。使用4mL的20mg/mL抗体溶液。在实验开始之前和遍及时间进程, 溶液被确认为无色且不含颗粒物。稀释的样品储存在25 ± 3°C下, 并在0、0.5小时、1小时、2小时和4小时采样。

[0449] 将准备用于肠胃外施用的袋中稀释TB006抗体制剂的配制品在室温下储存0-4小时。0-4小时后, 配制品保持至少60%活力, 并且没有观察到可见颗粒 (表2)。

		袋#1					袋#2				
		0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h
外观	外观	无色液体、无可见颗粒					无色液体、无可见颗粒				
SoloVPE 浓度	浓度 (mg/mL)	0.28	0.30	0.30	0.30	0.30	0.31	0.30	0.30	0.30	0.30
SEC-HPLC	单体(%)	99.3	99.4	99.3	99.2	99.4	99.2	99.3	99.3	99.4	99.4
cIEF	pI	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	酸性峰(%)	16-16.3	17.8-18	18-18.3	19.8-20	19.9-20	17.8-18	15-15.2	16-16.4	18.5-19	16.7-17
	主峰(%)	76.7-77	73-73.2	73	72	72.8-73	73.9-74	77	76-76.3	73-73.4	76-76.1
	碱性峰(%)	7	9-9.1	8.7-9	8-8.2	7-7.4	8-8.3	7.8-8	7-7.3	8-8.1	7-7.2
CE-SDS	CE NR 单体 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	CE R HC+LC (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ELISA 阻断法	IC ₅₀ (μg/mL)	1.007	1.341	1.426	1.714	1.412	1.051	1.657	1.627	1.671	1.354
HIAC 亚可见颗粒	2 μM	890	1404	2082	2010	2307	156	68	27	60	44
	5 μM	116	221	397	400	471	53	17	2	20	11
	10 μM	12	39	69	83	111	14	4	1	4	2
	25 μM	0	1.1	0	1.1	4.4	0	0	0	1	0

[0450] 根据标准FDA条件, TB006抗体制剂在5℃下保存0-3个月以进行长期稳定性测定, 或在25℃/60%相对湿度(RH)下保存0-3个月以进行加速稳定性测定。长期和加速条件制剂均被发现在各种测试参数的可接受范围内(表3和4)。

测试项	方法	可接受标准	测试结果(批号 09510720)		
			0 个月	1 个月	3 个月
pI	cIEF	pI: 7.0 ± 0.3	pI: 7.0	pI: 7.0	pI: 7.0
带电变体	cIEF	酸性峰: ≤ 25% 主峰: ≥ 65% 碱性峰: ≤ 20%	酸性峰: 18% 主峰: 74% 碱性峰: 8%	酸性峰: 22% 主峰: 71% 碱性峰: 7%	酸性峰: 19% 主峰: 73% 碱性峰: 8%
纯度	SEC-UPLC	单体: ≥ 90.0% 聚集体: ≤ 10.0% 片段: ≤ 10.0%	单体: 99.4% 聚集体: 0.6%	单体: 99.4% 聚集体: 0.6%	单体: 99.4% 聚集体: 0.6%
	非还原 CE-SDS	单体: ≥ 90% 片段: ≤ 10%	单体: 99% 片段: 1%	单体: 99% 片段: 1%	单体: 99% 片段: 1%
	还原 CE-SDS	LC+HC: ≥ 90.0% NGHC: ≤ 10.0%	LC+HC: 100.0%	LC+HC: 100.0%	LC+HC: 100.0%
结合活性	BLI	50%-150% kD: 3.0 nM	3.0 nM	2.5 nM	3.0 nM
蛋白质含量	UV	20.0±2 mg/mL	20.3 mg/mL	20.0 mg/mL	20.1 mg/mL
聚山梨醇酯 80 (PS80)	FLD-HPLC	0.1-0.3 mg/mL	0.28 mg/mL	0.24 mg/mL	0.21 mg/mL
生物活性	ELISA	50%-150% IC50: 2.0 µg/mL	2.5 µg/mL	1.8 µg/mL	1.5 µg/mL
pH		5.8± 0.5	5.8	5.8	5.8
内容物含量	USP Chap. 697	≥ 2.0 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.1 mL
外观	可见方法	透明、无色至浅黄色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒
渗透性	冰点降低	230 ± 25 mOsmol/kg	228 mOsmol/kg	226 mOsmol/kg	227 mOsmol/kg
无菌性	USP 第 71 章	符合无菌性测试	通过	N/A	N/A
细菌内毒素	动态显色法	≤ 0.6 EU/mg	< 0.01 EU/mg	N/A	N/A
亚可见颗粒	光阻法	≥ 10 µm: ≤ 6000 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: ≤ 600 颗粒/小瓶	≥ 10 µm: 9 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: < 1 颗粒/小瓶	N/A	≥ 10 µm: 6 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: < 1 颗粒/小瓶

测试项	方法	可接受标准	测试结果(批号 09510720)		
			0 个月	1 个月	3 个月
pI	cIEF	pI: 7.0 ± 0.3	pI: 7.0	pI: 7.0	pI: 7.0
带电变体	cIEF	酸性峰: ≤ 25% 主峰: ≥ 65% 碱性峰: ≤ 20%	酸性峰: 18% 主峰: 74% 碱性峰: 8%	酸性峰: 22% 主峰: 70% 碱性峰: 8%	酸性峰: 23% 主峰: 70% 碱性峰: 7%
纯度	SEC-UPLC	单体: ≥ 90.0% 聚集体: ≤ 10.0% 片段: ≤ 10.0%	单体: 99.4% 聚集体: 0.6%	单体: 99.4% 聚集体: 0.6%	单体: 99.3% 聚集体: 0.7%
	非还原 CE-SDS	单体: ≥ 90% 片段: ≤ 10%	单体: 99% 片段: 1%	单体: 99% 片段: 1%	单体: 99% 片段: 1%
	还原 CE-SDS	LC+HC: ≥ 90.0% NGHC: ≤ 10.0%	LC+HC: 100.0%	LC+HC: 100.0%	LC+HC: 100.0%
结合活性	BLI	50%-150% kD: 3.0 nM	3.0 nM	2.5 nM	3.1 nM
蛋白质含量	UV	20.0±2 mg/mL	20.3 mg/mL	19.9 mg/mL	20.1 mg/mL
聚山梨醇酯 80 (PS80)	FLD-HPLC	0.1-0.3 mg/mL	0.28 mg/mL	0.24 mg/mL	0.22 mg/mL
生物活性	ELISA	50%-150% IC50: 2.0 µg/mL	2.5 µg/mL	1.8 µg/mL	1.5 µg/mL
pH		5.8± 0.5	5.8	5.9	5.9
内容物含量	USP 第 697 章	≥ 2.0 mL	2.2 mL	2.1 mL	2.2 mL
外观	可见方法	透明、无色至浅黄色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒	透明、无色、基本上不含颗粒
渗透性	冰点降低	230 ± 25 mOsmol/kg	228 mOsmol/kg	229 mOsmol/kg	231 mOsmol/kg
无菌性	USP 第 71 章	符合无菌性测试	通过	N/A	N/A
细菌内毒素	动态显色法	≤ 0.6 EU/mg	< 0.01 EU/mg	N/A	N/A
亚可见颗粒	光阻法	≥ 10 µm: ≤ 6000 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: ≤ 600 颗粒/小瓶	≥ 10 µm: 9 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: <1 颗粒/小瓶	N/A	≥ 10 µm: 7 颗粒/小瓶 ≥ 25 µm: <1 颗粒/小瓶

[0451] 包括在各种温度、持续时间和处理(例如,冻融)下,进行TB006抗体制剂药物物质(DS)和药物产品(DP)的另外的稳定性定量。

[0452] 表5描绘了在20mM L-组氨酸、5mM甲硫氨酸、100mM NaCl和0.02%聚山梨醇酯-80的溶液(pH 5.8)中的20mg/mL浓度的TB006DS的稳定性测试。TB006DS在诸如剪切应力、冻融和40℃应力测试等不同条件下均保持稳定。通过生物层干涉测量法(BLI)测定,仅在长时间低温储存后才观察到降低的结合活性。

[0453] 表6描绘了在20mM L-组氨酸、5mM甲硫氨酸、100mM NaCl和0.02%聚山梨醇酯-80的溶液(pH 5.8)中的20mg/mL浓度的TB006DS的第二稳定性测试。在所有条件之后,制剂的

外观为无色、透明液体。TB006DS在诸如剪切应力、冻融和40℃应力测试等不同条件下均保持稳定。通过BLI测定,仅在长时间低温储存后才观察到降低的结合活性。

[0454] 表7描绘了在20mM L-组氨酸、5mM甲硫氨酸、100mM NaCl和0.02%聚山梨醇酯-80的溶液(pH 5.8)中50mg/mL浓度的TB006DS的稳定性测试。在所有条件之后,制剂的外观为无色、透明液体。TB006DS在诸如剪切应力、冻融和40℃应力测试等不同条件下均保持稳定。即使在通过ELISA测量的应力条件下,制剂中的TB006抗体也表现出与Ga13靶标的稳定结合。

[0455] 表8描绘了在20mM L-组氨酸、5mM甲硫氨酸、100mM NaCl和0.02%聚山梨醇酯-80的溶液(pH 5.8)中的20mg/mL浓度的TB006DP的稳定性测试。TB006DP在一系列温度和持续时间内保持稳定。DP仅在长时间后才产生颗粒物。

	pH	浓度 (mg/mL)	SEC	cIEF pI	cIEF 酸性 峰(%)	cIEF 主峰 (%)	cIEF 碱性 峰 (%)	CE NR 单 体 (%)	CE R HC+LC (%)	BLI KD (nM)
时间 0 (对照)	5.8	20.4	99.7	7.0	18.2	75.1	6.7	100.0	100.0	2.8
移液 (剪切应力)	5.9	20.5	99.7	7.0	21.9	71.0	7.1	100.0	100.0	2.8
搅拌 (剪切应力)	5.9	20.4	99.4	7.0	17.1	75.4	7.5	100.0	100.0	2.8
3 次冻/融 25%体积的内容物	5.9	20.8	99.7	7.0	21.1	72.1	6.9	100.0	100.0	2.8
3 次冻/融 50%体积的内容物	5.9	20.5	99.7	7.0	22.4	70.7	6.9	100.0	100.0	2.3
3 次冻/融 75%体积的内容物	5.9	20.6	99.7	7.0	22.0	71.1	6.9	100.0	100.0	2.6
3 次冻/融 100%体积的内容物	5.9	20.5	99.7	7.0	22.5	70.7	6.8	100.0	100.0	2.7
5 次冻/融 25%体积的内容物	5.9	20.4	99.3	7.0	17.5	74.7	7.8	100.0	100.0	2.9
5 次冻/融 50%体积的内容物	5.9	20.5	99.2	7.0	17.9	74.5	7.6	100.0	100.0	3.1
5 次冻/融 75%体积的内容物	5.9	20.5	99.2	7.0	18.2	74.3	7.5	100.0	100.0	2.9
5 次冻/融 100%体积的内容物	5.9	20.4	99.3	7.0	18.1	74.6	7.3	100.0	100.0	2.6
40°C, 7 天	5.9	20.2	99.7	7.0	25.4	68.1	6.6	100.0	100.0	2.4
40°C, 14 天	5.9	20.4	99.3	7.0	24.7	66.4	8.8	100.0	99.8	2.5
40°C, 21 天	5.8	20.5	99.2	7.0	29.9	61.8	8.4	100.0	99.8	2.8
40°C, 28 天	5.9	20.5	99.3	7.0	32.6	58.7	8.7	100.0	99.7	3.1
25°C, 14 天	5.8	20.8	99.5	7.0	17.9	73.8	8.3	100.0	100.0	2.6
25°C, 1 个月	5.8	20.8	99.4	7.0	19.7	72.6	7.8	100.0	100.0	3.1
25°C, 3 个月	5.7	20.9	99.4	7.0	24.2	67.9	8.0	99.7	99.8	3.3
25°C, 6 个月	5.8	20.9	99.3	7.0	28.8	64.1	7.1	99.4	99.7	2.6
25°C, 9 个月	5.8	20.8	99.2	7.0	33.6	59.2	7.2	98.6	99.8	2.8
4°C, 1 个月	5.9	20.5	99.3	7.0	18.1	74.3	7.6	100.0	100.0	3.3
4°C, 3 个月	5.7	20.5	99.4	7.0	18.4	74.1	7.5	99.7	99.8	3.3
4°C, 6 个月	5.8	20.6	99.4	7.0	16.9	76.5	6.4	99.8	99.7	2.3
4°C, 9 个月	5.8	20.6	99.4	7.0	17.4	75.9	6.7	99.7	99.9	2.2
4°C, 12 个月	5.8	20.8	99.4	7.0	18.7	74.7	6.6	98.5	99.8	3.9
4°C, 18 个月	5.8	20.5	99.4	7.0	18.9	74.1	6.9	99.6	99.9	2.1
-80°C, 1 个月	5.9	20.5	99.4	7.0	18.6	73.4	8.0	100.0	100.0	3.2
-80°C, 3 个月	5.8	20.3	99.5	7.0	19.0	73.1	7.8	99.8	99.8	3.3
-80°C, 6 个月	5.8	20.4	99.4	7.0	16.5	77.2	6.3	99.6	99.8	2.8
-80°C, 9 个月	5.9	20.5	99.4	7.0	18.0	75.8	6.2	99.8	99.9	2.0
-80°C, 12 个月	5.8	20.7	99.4	7.0	18.6	74.6	6.8	98.1	99.8	3.0
-80°C, 18 个月	5.9	19.9	99.4	7.0	19.2	72.7	8.0	99.6	99.9	2.0

	pH	浓度 (mg/mL)	SEC	cIEF pI	cIEF 酸性 峰(%)	cIEF 主峰 (%)	cIEF 碱性 峰 (%)	CE NR 单体 (%)	CE R HC+LC (%)	BLI KD (nM)
时间 0 (对照)	5.8	20.2	99.5	7.0	17.0	74.7	8.2	100.0	100.0	2.9
搅拌 1 天 (剪切应力)	5.8	20.1	99.5	7.0	17.1	75.3	7.7	100.0	100.0	3.1
搅拌 3 天 (剪切应力)	5.8	20.2	99.6	7.0	17.4	74.3	8.3	100.0	100.0	3.4
3 次冻/融	5.8	20.1	99.5	7.0	17.4	74.8	7.8	100.0	100.0	3.3
5 次冻/融	5.8	20.1	99.5	7.0	18.5	73.5	8.0	100.0	100.0	3.1
40°C, 7 天 (强降解)	5.7	20.4	99.6	7.0	22.2	69.0	8.9	100.0	100.0	2.9
40°C, 14 天 (强降解)	5.8	20.3	99.7	7.0	27.7	64.2	8.1	100.0	100.0	2.9
40°C, 21 天 (强降解)	5.7	20.3	99.5	7.0	29.8	61.3	8.8	100.0	100.0	2.6
40°C, 28 天 (强降解)	5.8	20.1	99.4	7.0	34.7	57.4	7.9	98.5	99.8	3.8
25°C, 14 天 (应力测试)	5.8	20.2	99.5	7.0	19.6	72.0	8.4	100.0	100.0	2.7
25°C, 1 个月 (应力测试)	5.8	20.2	99.6	7.0	19.3	73.2	7.5	99.0	100.0	3.9
25°C, 3 个月 (应力测试)	5.75	20.4	99.5	7.0	22.1	70.3	7.6	99.6	99.5	3.4
25°C, 6 个月 (应力测试)	5.8	20.0	99.5	7.0	28.6	63.6	7.7	99.6	99.6	3.4
25°C, 9 个月 (应力测试)	5.9	20.5	99.4	7.0	33.3	60.2	6.4	98.1	98.1	2.1
4°C, 1 个月	5.9	20.2	99.6	7.0	18.7	73.7	7.6	99.1	100.0	3.7
4°C, 3 个月	5.78	20.4	99.5	7.0	15.7	76.5	7.8	99.6	99.7	3.4
4°C, 6 个月	5.8	20.5	99.5	7.0	18.3	74.0	7.8	99.7	99.7	3.3
4°C, 9 个月	5.9	20.6	99.4	7.0	18.0	75.4	6.6	99.2	99.0	1.9
4°C, 12 个月	5.9	20.7	99.5	7.0	15.3	78.8	5.9	99.6	99.8	2.7
-80°C, 1 个月	5.8	20.2	99.5	7.0	18.6	74.2	7.2	99.0	100.0	3.6
-80°C, 3 个月	5.79	20.5	99.5	7.0	16.9	76.6	6.5	99.6	99.6	3.5
-80°C, 6 个月	5.8	20.0	99.4	7.0	17.9	74.6	7.5	99.8	99.7	2.7
-80°C, 9 个月	5.9	20.4	99.5	7.0	17.8	75.2	6.9	99.1	98.4	1.7
-80°C, 12 个月	5.9	20.3	99.5	7.0	16.7	77.3	6.0	99.6	99.7	2.7
-80°C, 18 个月	5.9	19.9	99.6	7.0	21.1	72.1	6.8	99.7	99.9	4.2

	pH	浓度 (mg/mL)	SEC	cIEF pI	cIEF 酸性 峰(%)	cIEF 主峰 (%)	cIEF 碱性 峰 (%)	CE NR 单体 (%)	CE R HC+LC (%)	BLI KD (nM)	ELISA 效价
时间 0 (对照)	5.8	49.2	99.5	7.0	16.2	77.2	6.6	98.9	100.0	2.6	
搅拌 1 天 (剪切应力)	5.9	50.3	99.5	7.0	15.1	77.7	7.2	100.0	99.7	3.8	
搅拌 3 天 (剪切应力)	5.8	49.8	99.5	7.0	16.8	77.3	6.5	100.0	99.7	3.7	
3 次冻/融	5.8	49.5	99.5	7.0	17.1	76.4	6.5	100.0	99.7	3.9	
5 次冻/融	5.8	50.0	99.5	7.0	18.2	76.3	5.5	99.8	99.7	2.6	
40°C, 7 天 (强降解)	5.8	49.9	99.4	7.0	20.0	72.9	7.1	100.0	98.8	2.7	
40°C, 14 天 (强降解)	5.8	49.6	99.2	7.0	24.2	68.3	7.6	100.0	99.4	2.7	
40°C, 21 天 (强降解)	5.8	50.0	99.1	7.0	27.6	65.0	7.4	100.0	99.7	3.0	
40°C, 28 天 (强降解)	5.8	50.1	99.2	7.0	34.1	58.7	7.2	98.9	99.7	2.3	
40°C, 3 个月 (强降解)	5.7	49.6	97.5	7.0	54.7	39.7	5.6	98.7	98.8	3.1	
25°C, 14 天 (应力测试)	5.8	50.2	99.5	7.0	15.0	77.9	7.1	100.0	99.4	3.1	
25°C, 1 个月 (应力测试)	5.8	49.7	99.5	7.0	18.4	75.0	6.6	99.8	99.8	2.2	
25°C, 3 个月 (应力测试)	5.8	50.7	99.3	7.0	22.3	71.0	6.6	99.7	99.6	2.5	
25°C, 6 个月 (应力测试)	5.8	52.1	99.3	7.0	26.3	67.0	6.8	98.7	97.8	2.4	116.0%
4°C, 1 个月	5.8	50.2	99.5	7.0	17.4	76.1	6.5	99.6	99.8	2.1	
4°C, 3 个月	5.8	47.3	99.5	7.0	17.8	75.1	7.0	99.7	99.6	2.3	
4°C, 6 个月	5.8	47.9	99.5	7.0	16.8	77.3	5.9	99.1	98.1	2.1	117.0%
4°C, 9 个月	5.9	49.6	99.6	7.0	17.3	76.1	6.7	100.0	100.0	2.8	
4°C, 12 个月	5.8	49.6	99.6	7.0	19.5	72.9	7.6	100.0	99.7	3.7	
-80°C, 1 个月	5.8	50.1	99.5	7.0	16.9	76.9	6.2	99.8	99.8	2.3	
-80°C, 3 个月	5.8	49.8	99.5	7.0	17.5	76.1	6.4	99.7	99.6	2.5	
-80°C, 6 个月	5.9	52.2	99.5	7.0	16.1	77.6	6.2	99.0	98.3	1.8	110.3%
-80°C, 9 个月	5.9	52.1	99.6	7.0	16.8	75.8	7.4	100.0	100.0	2.8	
-80°C, 12 个月	5.8	48.3	99.6	7.0	18.4	74.0	7.5	100.0	99.9	3.5	

方法	cIEF				SEC-UPLC			非还原 CE-SDS
可接受标准	pI: 7.0 ± 0.3	酸性 峰: ≤ 25%	主峰: ≥ 60%	碱性 峰: ≤ 20%	单体: ≥ 90.0%	聚集体: ≤ 10.0%	片段: ≤ 10.0%	单体: ≥ 90%
时间 0 (对照)	7.0	18%	74%	8%	99.4%	0.6%		99%
5°C, 1 个月	7.0	22%	71%	7%	99.4%	0.6%		99%
5°C, 3 个月	7.0	19%	73%	8%	99.4%	0.6%		99%
5°C, 6 个月	7.0	18%	74%	8%	99.3%	0.7%		99%
5°C, 9 个月	7.0	18%	74%	8%	99.4%	0.6%		98%
5°C, 12 个月	7.0	17%	77%	6%	99.4%	0.6%		99%
5°C, 18 个月	7.0	21%	72%	7%	99.5%	0.4%		99%
25°C, 1 个月	7.0	22%	70%	8%	99.4%	0.6%		99%
25°C, 3 个月	7.0	23%	70%	7%	99.3%	0.7%		99%
25°C, 6 个月	7.0	26%	66%	8%	99.4%	0.6%		99%

方法	还原 CE- SDS	结合活性	浓度	PS80	ELISA 生物活性	pH	内容物含量 (USP697)
可接受标准	片段: ≤ 10% LC+HC: ≥ 90.0% NGHC: ≤ 10.0%	50% - 150%, kD: 3.0 nM	20.0 ± 2 mg/mL	0.1-0.3 mg/mL	50% - 150%, IC50: 2.0 µg/mL	5.8± 0.5	不低于 2.0 mL
时间 0 (对照)	100.0%	3.0 nM	20.3 mg/mL	0.28 mg/mL	2.5 µg/mL	5.8	2.2
5°C, 1 个月	100.0%	2.5 nM	20.0 mg/mL	0.24 mg/mL	1.8 µg/mL	5.8	2.2
5°C, 3 个月	100.0%	3.0 nM	20.1 mg/mL	0.21 mg/mL	1.5 µg/mL	5.8	2.1
5°C, 6 个月	100.0%	3.5 nM	20.2 mg/mL	0.20 mg/mL	1.5 µg/mL	5.8	2.1
5°C, 9 个月	99.9%	2.5 nM	19.9 mg/mL	0.20 mg/mL	1.2 µg/mL	5.8	2.1

5°C, 12 个月	99.7%	3.1 nM	20.0 mg/mL	0.24 mg/mL	1.5 µg/mL	5.9	2.0
5°C, 18 个月	99.1%	2.0 nM	20.6 mg/mL		1.8 µg/mL	5.8	
25°C, 3 个月	100.0%	3.1 nM	20.1 mg/mL	0.22 mg/mL	1.5 µg/mL	5.9	2.2
25°C, 6 个月	100.0%	3.7 nM	20.2 mg/mL	0.19 mg/mL	1.5 µg/mL	5.8	2.2

方法	外观	渗透性 (USP785)	无菌性 (USP71)	细菌内毒素 s (USP85)	颗粒物 (USP788)		内容物密封完整性测试 (5°C) (Selbly-28 MOD 5°C)
可接受标准	透明、无色至浅黄色、基本上不含颗粒	230± 25 mOsm/kg	符合无菌性的测试	≤ 0.6 EU/mg	≤ 6000 颗粒/小瓶, ≥10 µm	≤ 600 颗粒/小瓶, ≥25 µm	≤ 5.7E-06 mbar*L/s
时间 0 (对照)	透明、无色、基本上不含颗粒	228mOsm/kg	通过	<0.01 EU/mg	9.0	<1	N/A
5°C, 1 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	226mOsm/kg	N/A	N/A	N/A		N/A
5°C, 3 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	227mOsm/kg	N/A	N/A	6.0	<1	N/A
5°C, 6 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	227mOsm/kg	通过	N/A	13.0	<1	通过
5°C, 9 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	229mOsm/kg	N/A	N/A	15.0	<1	N/A
5°C, 12 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	226mOsm/kg	通过	<0.01 EU/mg	59.0	1.0	通过
5°C, 18 个月							
25°C, 1 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	229mOsm/kg	N/A	N/A	N/A		
25°C, 3 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	231mOsm/kg	N/A	N/A	7	<1	
25°C, 6 个月	透明、无色、基本上不含颗粒	229mOsm/kg	N/A	N/A	14	1	

[0456] 在至少一些前述实施方式中,在一个实施方式中使用的一个或多个元素可在另一实施方式中互换使用,除非这种替换是技术上不可行的。本领域技术人员将理解,在不脱离所要求保护的的主题的范围的情况下,可对上述方法和结构进行各种其他的省略、添加和修饰。所有由所附权利要求限定。

[0457] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以作为适合于上下文和/或应用从复数转换为单数和/或从单数转换为复数。为了清楚起见,本文可以明确地陈述各种单数/复数排列。

[0458] 本领域技术人员将理解,一般而言,本文使用的术语,尤其是所附权利要求书(例如,所附权利要求书的主体)中的,旨在作为“开放”术语(例如,术语“包括”(“including”)应解释为“包括但不限于”,术语“具有”应解释为“至少具有”,术语“包括”(“includes”)应解释为“包括但不限于”等)。本领域技术人员将进一步理解,如果打算引入特定数量的根据权利要求阐述,则将在根据权利要求中明确地阐述这种意图,并且在没有这种阐述的情况

下不存在这种意图。例如,为了帮助理解,以下所附根据权利要求可能含有使用介绍性短语“至少一个/一种”和“一个或多个/一种或多种”来介绍权利要求的叙述。然而,这种短语的使用不应被解释为暗示通过不定冠词“一个/一种”(“a”)或“一个/一种”(“an”)引入根据权利要求阐述将含有这种引入的根据权利要求阐述的任何特定根据权利要求限制为仅含有一个这种阐述的实施方式,即使当相同权利要求包括介绍性短语“一个或多个/一种或多种”或“至少一个/一种”和不定冠词,比如“一个/一种”(“a”)或“一个/一种”(“an”) (例如,“一个/一种”(“a”)或“一个/一种”(“an”)应解释为“至少一个/一种”或“一个或多个/一种或多种”);这同样适用于使用定冠词来介绍权利要求。另外,即使明确阐述了引入的根据权利要求引用的具体编号,本领域技术人员将认识到,这种阐述应该被解释为意味着至少表示引用的编号(例如,“两次引用”的裸引用,而不是其他修饰语,意味着至少两次引用,或两次或更两次引用)。此外,在那些类似于“A、B和C等中的至少一个/一种”的约定的情况下被使用,一般而言,这种构造旨在在本领域技术人员将理解约定的意义上(例如,“具有A、B和C中的至少一个/一种系统”将包括但不限于以下系统:单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起等)。在那些类似于“A、B或C等的至少一个/一种”的约定的情况下被使用,一般而言,这种构造旨在在本领域技术人员将理解约定的意义上(例如,“具有A、B或C中的至少一个/一种的系统”将包括但不限于以下系统:单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起)。实际上任何呈现两个或多个可替代的术语的分离词和/或短语,无论是在说明书、权利要求或附图中,都应被理解为考虑包括术语之一的可能性,其中一个术语,或两个术语。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0459] 另外,在根据马库什组描述本公开的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,因此也根据马库什组的任何个体成员或成员子组来描述本公开。

[0460] 如本领域技术人员将理解的,对于任何和所有目的,比如根据提供书面描述,本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围都可以很容易地被识别为足够描述并且能够将相同的范围分解为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实施例,本文讨论的每个范围都可以很容易地分解分为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的所有语言,比如“高达”、“至少”、“大于”、“小于”等和如包括所列举的数字,并且指可以随后分解为子范围的范围,如以上所讨论。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1-3个主题的组是指具有1、2或3个主题的组。类似地,具有1-5个主题的组是指具有1、2、3、4或5个主题等的组。

[0461] 虽然本文已经公开了各种方面和实施方式,但其他方面和实施方式对于本领域技术人员来说将是显而易见的。本文公开的各种方面和实施方式是为了阐述的目的而不旨在限制性的,真实范围和精神是由以下权利要求指示的。

[0462] 本文引用的所有参考文献,包括但不限于已公开和未公开的申请、专利和参考文献,均通过引用以它们的整体并入本文,并且因此成为本说明书的一部分。在通过引用并入的出版物和专利或专利申请与说明书中含有的公开不一致的范围内,说明书旨在取代和/或优先于任何这种不一致的材料。

序列表

<110> 真和制药有限公司
 <120> 抗GAL3抗体制剂及其使用方法
 <130> IMMUT.028W0
 <150> US 63/179,879
 <151> 2021-04-26
 <160> 15
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1

```

Met Ala Asp Asn Phe Ser Leu His Asp Ala Leu Ser Gly Ser Gly Asn
1           5           10           15
Pro Asn Pro Gln Gly Trp Pro Gly Ala Trp Gly Asn Gln Pro Ala Gly
           20           25           30
Ala Gly Gly Tyr Pro Gly Ala Ser Tyr Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Gln
           35           40           45
Ala Pro Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Gln Ala Pro Pro Gly Ala Tyr Pro
           50           55           60
Gly Ala Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Ala Pro Ala Pro Gly Val Tyr Pro
65           70           75           80
Gly Pro Pro Ser Gly Pro Gly Ala Tyr Pro Ser Ser Gly Gln Pro Ser
           85           90           95
Ala Thr Gly Ala Tyr Pro Ala Thr Gly Pro Tyr Gly Ala Pro Ala Gly
           100          105          110
Pro Leu Ile Val Pro Tyr Asn Leu Pro Leu Pro Gly Gly Val Val Pro
           115          120          125
Arg Met Leu Ile Thr Ile Leu Gly Thr Val Lys Pro Asn Ala Asn Arg
           130          135          140
Ile Ala Leu Asp Phe Gln Arg Gly Asn Asp Val Ala Phe His Phe Asn
145          150          155          160
Pro Arg Phe Asn Glu Asn Asn Arg Arg Val Ile Val Cys Asn Thr Lys
           165          170          175
Leu Asp Asn Asn Trp Gly Arg Glu Glu Arg Gln Ser Val Phe Pro Phe
           180          185          190
Glu Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Gln Val Leu Val Glu Pro Asp His
  
```

195	200	205
Phe Lys Val Ala Val Asn Asp	Ala His Leu Leu Gln Tyr Asn His Arg	
210	215	220
Val Lys Lys Leu Asn Glu Ile Ser Lys Leu Gly Ile Ser Gly Asp Ile		
225	230	235
Asp Leu Thr Ser Ala Ser Tyr Thr Met Ile		

245

250

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链CDR1多肽序列

<400> 2

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

1

5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链CDR2多肽序列

<400> 3

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr

1

5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链CDR3多肽序列

<400> 4

Ser Thr Ala Pro Gly Gly Phe Asp Val

1

5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006轻链CDR1多肽序列

<400> 5

Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006轻链CDR2多肽序列

<400> 6

Arg Met Ser

1

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006轻链CDR3多肽序列

<400> 7

Ala Gln Met Leu Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 8

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链可变结构域多肽序列

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Ala Pro Gly Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006轻链可变结构域多肽序列

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Met
 85 90 95
 Leu Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 10

<211> 466

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链多肽序列

<400> 10

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15
 Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
 20 25 30
 Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala

35	40	45
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala		
50	55	60
Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly		
65	70	75
Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala		
85	90	95
Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser		
100	105	110
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Thr Ala Pro Gly Gly Phe Asp		
115	120	125
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
130	135	140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
145	150	155
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
165	170	175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
180	185	190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
195	200	205
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn		
210	215	220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser		
225	230	235
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly		
245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln		
275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr		
305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
325	330	335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile		
340	345	350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
355	360	365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
370	375	380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
385	390	395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
	405	410
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val		
	420	425
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
	435	440
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
	450	455
Leu Gly		460
465		
<210>	11	
<211>	239	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	TB006轻链多肽序列	
<400>	11	
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser		
	20	25
Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Lys Ser		
	35	40
Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys		
	50	55
Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala		
65	70	75
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe		
	85	90
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr		
	100	105
Cys Ala Gln Met Leu Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys		
	115	120
		125

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 12

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006重链可变结构域核酸序列

<400> 12

cagattcaat tggttcagag cggctcagaa ctgaaaaagc ctggagccag cgttaaagtg 60
 agctgtaaag ccagtggata cacattcacc acttacgtca tgtcctgggt tagacaggcc 120
 cctggacagg ggctggaatg gatgggctgg ataaacactc actctggagt gcccacatac 180
 gccgacgact ttacaggcag gttcgtgttt tccctagata ctagtgtgaa tactgcatac 240
 ttgcaaatct cttctctgaa agcagaggat accgccgtgt acttttgcac ccgcgatggg 300
 aatgatgggg atgccatgga caactggggc caggggacga ctgtgacagt gtcttca 357

<210> 13

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> TB006轻链可变结构域核酸序列

<400> 13

gatatagtga tgacccaaac acctttgtcc ctgtcagtca ccccaggcca acccgcatct 60
 atctcatgca aatcctcaaa aagtcttttg cactctgacg ggataacata tctctactgg 120
 tatcttcaaa aacctgggtca gtccccccag ctcttgatct atagaatgag taaccttgcc 180
 tctggtgtcc ccgaccggtt tagtggaagc gggctctggga ccgacttcac cctcaagatt 240
 agtcgcgtcg aagccgaaga tgtgggagtg tattactgtg cccagatgct cgaatttccc 300

ctgacatttg gtcaaggaac taaattggag attaag	336
<210> 14	
<211> 1341	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> TB006重链核酸序列	
<400> 14	
cagattcaat tggttcagag cggctcagaa ctgaaaaagc ctggagccag cgttaaagtg	60
agctgtaaaag ccagtggata cacattcacc acttacgtca tgtcctgggt tagacaggcc	120
cctggacagg ggctggaatg gatgggctgg ataaacactc actctggagt gcccacatac	180
gccgacgact ttacaggcag gttcgtgttt tcctagata ctagtgtgaa tactgcatac	240
ttgcaaatct cttctctgaa agcagaggat accgccgtgt acttttgac ccgcgatggg	300
aatgatgggg atgccatgga caactggggc caggggacga ctgtgacagt gtcttcagct	360
agcaccaagg gccccagcgt gtttcctctc gtcacctgca gccggagcac atccgagagc	420
accgctgctc tgggctgtct cgtgaaggac tacttccttg aaccgcgtcac cgtcagctgg	480
aatagcggcg ccctgacatc cggcgtccac acattccccg ctgtcctgca gagcagcggc	540
ctgtacagcc tgagctccgt ggtcaccgtg cctagcagca gcctgggaac aaagacctac	600
acctgcaacg tggaccataa gccctccaac accaaggtgg acaagcgggt ggaatccaag	660
tatggacccc cctgtcctcc ttgccctgct cctgaatttc tcggaggccc ctccgtcttc	720
ctgtttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatctccc ggacaccga agtcacctgc	780
gtcgtggtgg atgtcagcca ggaagatccc gaggtgcagt tcaactggta cgtggacgga	840
gtggagggtgc ataacgccaa aaccaagccc agggaagagc agttcaacag cacctatcgg	900
gtcgtgtccg tgctcaccgt cctgcatcag gattggctca acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtgtcca acaaggcct gccctcctcc atcgagaaga ccattctcaa ggctaagggc	1020
caacctcggg agccccaagt gtataccctc cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat	1080
caagtgaacc tgacctgcct cgtgaaggga ttttaccct cgcacatcgc tgtggaatgg	1140
gaaagcaatg gccaacctga gaacaactac aagaccacac ccccgctgct ggactccgat	1200
ggctccttct tcctgtacag caggtgacc gtggacaaat cccggtggca agagggaac	1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggct ctccacaacc actacacca gaagagcctc	1320
tccttgagcc tcggctagta a	1341
<210> 15	
<211> 660	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> TB006轻链核酸序列	
<400> 15	
gatatagtga tgacccaaac acctttgtcc ctgtcagtca cccagggcca accgcctct	60

atctcatgca aatcctcaaa aagtcttttg cactctgacg ggataacata tctctactgg	120
tatcttcaaa aacctgggtca gtccccccag ctcttgatct atagaatgag taaccttgcc	180
tctgggtgtcc ccgaccggtt tagtggaagc gggctctggga ccgacttcac cctcaagatt	240
agtcgcgtcg aagccgaaga tgtgggagtg tattactgtg cccagatgct cgaatttccc	300
ctgacatttg gtcaaggaac taaattggag attaagcgga ccgtggccgc ccccagcgtg	360
ttcatcttcc ctcccagcga cgagcagctg aagtctggca ccgccagcgt ggtgtgcctg	420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag	480
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctacagcctg	540
agcagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag	600
gtgacccacc agggactgtc tagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgcata	660

蛋白质	SEQ ID NO	序列
人半乳凝素-3 同种型 (智人) NCBI 参考号: NP_002297.2	1	MADNFSLHDALSGSGNPNPQGWPAGWGNQPAGAGGYPGASYPGA YPGQAPPGAYPGQAPPGAYPGAPGAYPGAPAGVYPGPPSGPGAY PSSGQPSATGAYPATGPYGAAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITLG TVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENNNRRVIVCNTKLDNNW GREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVK KLNEISKLGISGDIDLTSASYTMI

图1

TB006 重链 CDR1多肽序列

SEQ ID NO: 2

GYSFTNY

TB006 重链 CDR2 多肽序列

SEQ ID NO: 3

IYPGSGNT

TB006 重链 CDR3 多肽序列

SEQ ID NO: 4

STAPGGFDV

TB006 轻链 CDR1 多肽序列

SEQ ID NO: 5

KSLHSDGITY

TB006 轻链 CDR2 多肽序列

SEQ ID NO: 6

RMS

TB006 轻链 CDR3 多肽序列

SEQ ID NO: 7

AQMLEFPLT

图2A

TB006 重链可变结构域多肽序列

SEQ ID NO: 8

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYYMHWRQAPGQRLEWMGWIYPGSGNTNYNEKFQGRVT
ITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCSTAPGGFDVWGQGTTTVTVSS

TB006 轻链可变结构域多肽序列

SEQ ID NO: 9

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSNLASGVDPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQMLEFPLTFGQGTKLEIK

TB006 重链多肽序列

SEQ ID NO: 10

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYYMHWRQAPGQRL
EWMGWIYPGSGNTNYNEKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCSTAPGGFDVWGQGTTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSDPEDEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

TB006 轻链多肽序列

SEQ ID NO: 11

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSP
QLLIYRMSNLASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQMLEFPLTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图2B

TB006 重链可变结构域核酸序列

SEQ ID NO: 12

CAGATTCAATTGGTTCAGAGCGGCTCAGAACTGAAAAAGCCTGGAGCCAGCGTTAAAGTGAGCTGTAAA
GCCAGTGGATACACATTACCACTTACGTCATGTCCTGGGTAGACAGGCCCTGGACAGGGGCTGGAA
TGGATGGGCTGGATAAACTCACTCTGGAGTGCCACATACGCCGACGACTTTACAGGCAGGTTTCGTG
TTTTCCCTAGATACTAGTGTGAATACTGCATACTTGCAAATCTCTTCTCTGAAAGCAGAGGATACCGCC
GTGTACTTTTGCACCCGCGATGGGAATGATGGGGATGCCATGGACAACCTGGGGCCAGGGGACGACTGTG
ACAGTGTCTTCA

TB006 轻链可变结构域核酸序列

SEQ ID NO: 13

GATATAGTGATGACCCAAACACCTTTGTCCCTGTCAGTCACCCCAGGCCAACCCGCATCTATCTCATGC
AAATCCTCAAAAAGTCTTTTGCCTCTGACGGGATAACATATCTCTACTGGTATCTTCAAAAACCTGGT
CAGTCCCCCAGCTCTTGATCTATAGAATGAGTAACCTTGCTCTGGTGTCCCCGACCGGTTTAGTGGA
AGCGGGTCTGGGACCGACTTCACCCTCAAGATTAGTCGCGTCGAAGCCGAAGATGTGGGAGTGTATTAC
TGTGCCCAGATGCTCGAATTTCCCCTGACATTTGGTCAAGGAACATAATTGGAGATTAAG

TB006 重链核酸序列

SEQ ID NO: 14

CAGATTCAATTGGTTCAGAGCGGCTCAGAACTGAAAAAGCCTGGAGCCAGCGTTAAAGTGAGCTGTAAA
GCCAGTGGATACACATTACCACTTACGTCATGTCCTGGGTAGACAGGCCCTGGACAGGGGCTGGAA
TGGATGGGCTGGATAAACTCACTCTGGAGTGCCACATACGCCGACGACTTTACAGGCAGGTTTCGTG
TTTTCCCTAGATACTAGTGTGAATACTGCATACTTGCAAATCTCTTCTCTGAAAGCAGAGGATACCGCC
GTGTACTTTTGCACCCGCGATGGGAATGATGGGGATGCCATGGACAACCTGGGGCCAGGGGACGACTGTG
ACAGTGTCTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTTCCTCTCGCTCCCTGCAGCCGGAGCACATCC
GAGAGCACCGCTGCTCTGGGCTGTCTCGTGAAGGACTACTTCCCTGAACCCGTCACCGTCAGCTGGAAT
AGCGGCGCCCTGACATCCGGCGTCCACACATTCCCCGCTGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG
AGCTCCGTGGTTCACCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGAACAAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCATAAG
CCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCCAAGTATGGACCCCCCTGTCTCCTTGCCCTGCT
CCTGAATTTCTCGGAGGCCCTCCGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC
CGGACACCCGAAGTCACCTGCGTTCGTGGTGGATGTCAGCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGAGTGGAGGTGCATAACGCCAAAACCAAGCCCAGGGAAGAGCAGTTCAACAGCACCTAT
CGGGTCGTGTCCGTGCTCACCGTCTGCATCAGGATTGGCTCAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG
TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAGGGCCAACCTCGGGAGCCC
CAAGTGTATACCCTCCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAAGTGAGCCTGACCTGCCTCGTG
AAGGGATTTTACCCCTCCGACATCGCTGTGGAATGGGAAGCAATGGCCAACCTGAGAACAACCTACAAG
ACCACACCCCCCGTGCTGGACTCCGATGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAATCC
CGGTGGCAAGAGGGAAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCACAACCACTACACCCAG
AAGAGCCTCTCCCTGAGCCTCGGCTAGTAA

图2C

TB006 轻链核酸序列

SEQ ID NO: 15

GATATAGTGATGACCCAAACACCTTTGTCCCTGTCAGTCACCCCAGGCCAACCCGCATCTATCTCATGC
AAATCCTCAAAAAGTCTTTTGCACCTCTGACGGGATAACATATCTCTACTGGTATCTTCAAAAACCTGGT
CAGTCCCCCAGCTCTTGATCTATAGAATGAGTAACCTTGCCTCTGGTGTCCCCGACCGGTTTAGTGGA
AGCGGGTCTGGGACCGACTTCACCCTCAAGATTAGTCGCGTCGAAGCCGAAGATGTGGGAGTGTATTAC
TGTGCCCAGATGCTCGAATTTCCCCTGACATTTGGTCAAGGAACTAAATTGGAGATTAAGCGGACCGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACC GCCAGCGTGGTG
TGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC
GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTG
ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCT
AGCCCCGTGACCAAGACCTTCAACCCGGGCCACTGCTAA

图2C续