



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118215465 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 18

(21) 申请号 202280059325.X

(22) 申请日 2022.06.22

(30) 优先权数据

63/220,006 2021.07.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/034493 2022.06.22

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/283049 EN 2023.01.12

(71) 申请人 宏观基因有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 K·桑帕斯库马尔 周岩

S·J·伯克

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

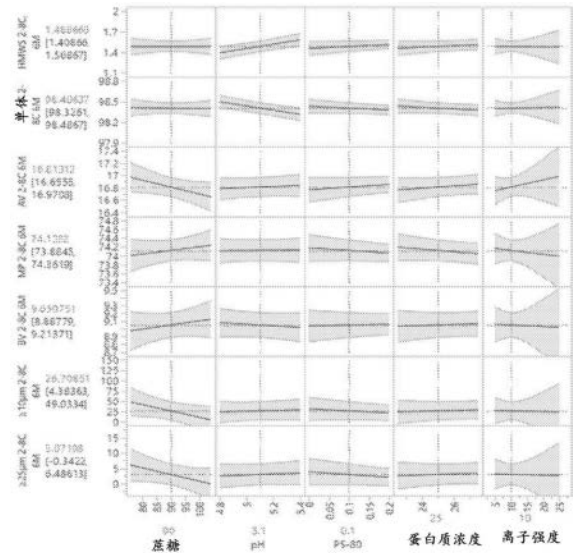
权利要求书6页 说明书56页 附图1页

(54) 发明名称

PD-1抗体的药物组合物及其用途

(57) 摘要

本公开文本提供了用于储存和施用的药物组合物,所述药物组合物包含人PD-1 (“hPD-1”) 抗体 (“瑞弗利单抗”) 和缓冲剂。本公开文本进一步提供了包含此类药物组合物的容器和试剂盒。本公开文本进一步提供了含有瑞弗利单抗的此类药物组合物、容器和试剂盒在治疗癌症、并且在某些方面在治疗表达PD-L1的癌症中的用途。



1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
 - a) 约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗;
 - b) 乙酸盐;
 - c) 蔗糖;
 - d) 聚山梨醇酯80(“PS80”);和
 - e) 水。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述乙酸盐以约5mM至约30mM的浓度存在。
3. 根据权利要求1或2中任一项所述的药物组合物,其中所述乙酸盐包括乙酸钠。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含:
 - a) 约5mM至约30mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.0至约6.5;
 - b) 约7.5mM至约20mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.0至约6.5;
 - c) 约9mM至约11mM的乙酸盐、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7;或
 - d) 约9mM至约11mM的乙酸盐、约80mg/mL至约100mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述瑞弗利单抗以约20mg/mL至约30mg/mL的浓度存在。
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述瑞弗利单抗以约25mg/mL的浓度存在。
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中所述乙酸盐包括浓度为约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其中所述乙酸盐包括浓度为约0.18mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.95mg/mL的三水合乙酸钠。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述蔗糖以约80mg/mL至约100mg/mL的浓度存在。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,其中所述蔗糖以约90mg/mL的浓度存在。
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述PS80以约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的浓度存在。
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的药物组合物,其中所述PS80以约0.1mg/mL的浓度存在。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的pH为约5.1。
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约18个月。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约24个月。

18. 根据权利要求1-中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约36个月。

19. 根据权利要求1-16中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约48个月。

20. 根据权利要求1-16中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约60个月。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约200至约400mOsm/kg H₂O。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约225至约400mOsm/kg H₂O。

23. 根据权利要求1-21中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约250至约375mOsm/kg H₂O。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约260至约340mOsm/kg H₂O。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在25°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约至少约3个月。

26. 根据权利要求1-24中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在2°C至约8°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约至少约18个月。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在25°C下保持所述瑞弗利单抗的异质性特征约至少约3个月。

28. 根据权利要求1-27中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物在2°C至约8°C下保持所述瑞弗利单抗的异质性特征约至少约18个月。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的药物组合物,其中所述水是无菌的、无热原的蒸馏水。

30. 根据权利要求1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是无菌的。

31. 一种容器,所述容器包含根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物,其中所述容器包含约10mL体积的所述药物组合物。

32. 根据权利要求31所述的容器,其中所述约10mL体积的所述药物组合物包含:

- a) 约250mg的瑞弗利单抗;
- b) 约1.8mg的冰乙酸
- c) 约9.5mg的三水合乙酸钠;
- d) 约900mg的蔗糖;
- e) 约1mg的PS80;和
- f) 水;并且

其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

33. 一种容器, 所述容器包含根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物, 其中所述容器包含约15mL体积的所述药物组合物。

34. 根据权利要求33所述的容器, 其中所述约15mL体积的所述药物组合物包含:

- a) 约375mg的瑞弗利单抗;
- b) 约2.7mg的冰乙酸
- c) 约14.25mg的三水合乙酸钠;
- d) 约1350mg的蔗糖;
- e) 约1.5mg的PS80; 和
- f) 水; 并且

其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

35. 一种容器, 所述容器包含根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物, 其中所述容器包含约20mL体积的所述药物组合物。

36. 根据权利要求35所述的容器, 其中所述约20mL体积的所述药物组合物包含:

- a) 约500mg的瑞弗利单抗;
- b) 约3.6mg的冰乙酸
- c) 约19mg的三水合乙酸钠;
- d) 约1800mg的蔗糖;
- e) 约2mg的PS80; 和
- f) 水; 并且

其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

37. 一种试剂盒, 所述试剂盒包含根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物或根据权利要求31-36中任一项所述的容器, 并且任选地进一步包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

38. 一种试剂盒, 所述试剂盒包含含有药物组合物的容器, 所述组合物包含:

a) 约21mg/mL至约29mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水, 其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7; 或

b) 约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水, 其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7; 或

c) 约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80, 并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4; 或

d) 约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80, 并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4; 或

e) 约500mg的瑞弗利单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80, 并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4; 并且任选地进一步包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

39. 根据权利要求37或38所述的试剂盒, 其中所述组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的

PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

40. 根据权利要求37或38所述的试剂盒,其中所述组合物包含约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

41. 根据权利要求37或38所述的试剂盒,其中所述组合物包含约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

42. 根据权利要求37或38所述的试剂盒,其中所述组合物包含约500mg的瑞弗利单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

43. 一种密封包装,所述密封包装包含根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物或根据权利要求31-36中任一项所述的容器,或根据权利要求37-42中任一项所述的试剂盒,并且任选地进一步包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

44. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括使用根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物、根据权利要求31-36中任一项所述的容器、根据权利要求37-42中任一项所述的试剂盒或根据权利要求43所述的密封包装向有需要的受试者施用瑞弗利单抗。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述方法包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在0.9%氯化钠中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及
- c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述容器是含有0.9%氯化钠的IV袋。

47. 根据权利要求44所述的方法,其中所述方法包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在5%右旋糖水溶液(D5W)中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及
- c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述容器是含有5%D5W的IV袋。

49. 根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物用于产生用于治疗有需要的受试者的癌症的药剂的用途。

50. 根据权利要求1-30中任一项所述的药物组合物、根据权利要求31-36中任一项所述的容器、根据权利要求37-42中任一项所述的试剂盒或根据权利要求43所述的密封包装用于治疗有需要的受试者的癌症的用途。

51. 根据权利要求49或50所述的用途,其中所述用途包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在0.9%氯化钠中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及
- c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

52. 根据权利要求51所述的用途,其中所述容器是含有0.9%氯化钠的IV袋。

53. 根据权利要求49或50所述的用途,其中所述用途包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在D5W中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及

c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

54. 根据权利要求53所述的用途,其中所述容器是含有D5W的IV袋。

55. 根据权利要求44-48中任一项所述的方法或根据权利要求49-54中任一项所述的用途,其中所述给药溶液在25°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约6小时或在约2°C至约8°C下保持约24小时。

56. 根据权利要求44-48或55中任一项所述的方法,或根据权利要求49-55中任一项所述的用途,其中所述施用是通过IV输注持续至少约30分钟。

57. 根据权利要求44-48或55中任一项所述的方法,或根据权利要求49-56中任一项所述的用途,其中所述施用是通过IV输注持续至少约60分钟。

58. 根据权利要求44-48或55-57中任一项所述的方法,或根据权利要求49-57中任一项所述的用途,其中将所述药物组合物稀释以获得约375mg的统一剂量。

59. 根据权利要求44-48或55-57中任一项所述的方法,或根据权利要求49-57中任一项所述的用途,其中将所述药物组合物稀释以获得约500mg的统一剂量。

60. 根据权利要求44-48或55-59中任一项所述的方法,或根据权利要求49-59中任一项所述的用途,其中所述给药溶液的施用是每2周一次。

61. 根据权利要求44-48或55-59中任一项所述的方法,或根据权利要求49-59中任一项所述的用途,其中所述给药溶液的施用是每3周一次。

62. 根据权利要求44-48或55-59中任一项所述的方法,或根据权利要求49-59中任一项所述的用途,其中所述给药溶液的施用是每4周一次。

63. 根据权利要求44-48或55-62中任一项所述的方法,或根据权利要求49-62中任一项所述的用途,其中所述癌症表达PD-L1。

64. 根据权利要求44-48或55-63中任一项所述的方法,或根据权利要求49-63中任一项所述的用途,其中所述癌症选自:肾上腺癌、AIDS相关癌症、腺泡状软组织肉瘤、肛门癌、肛管鳞状细胞癌(SCAC)、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓癌、乳腺癌、HER2+乳腺癌或三阴性乳腺癌(TNBC)、颈动脉体瘤、宫颈癌、HPV相关宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、肾嫌色细胞癌、透明细胞癌、结肠癌、结直肠癌、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、室管膜瘤、子宫内膜癌、未选择的子宫内膜癌、高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌、DNA聚合酶 ϵ (POLE) 外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌、尤因肉瘤、骨外黏液样软骨肉瘤、胆囊或胆管癌、胆管细胞癌胆管癌、胃癌(gastric cancer)、食管胃结合部(GEJ)癌、妊娠滋养细胞疾病、生殖细胞肿瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、血液恶性肿瘤、肝细胞癌、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌、肾细胞癌(RCC)、透明细胞RCC、乳头状RCC和嫌色RCC、白血病、急性髓系白血病、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、肝癌、肝细胞癌肝癌(HCC)、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、间皮咽癌、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、外周神经鞘瘤、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)、后葡萄膜黑色素瘤、肾转移癌、横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、梅克尔细胞癌、儿童小圆蓝细胞肿瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach cancer)、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺

瘤、甲状腺癌、尿路上皮癌和子宫癌。

65. 根据权利要求64所述的方法或根据权利要求64所述的用途,其中所述癌症是肛门癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、GEJ癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和皮肤癌以及尿路上皮癌。

66. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述癌症是SCAC。

67. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述肺癌是NSCLC。

68. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述子宫内膜癌是高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌或POLE外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌。

69. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述皮肤癌是黑色素瘤或梅克尔细胞癌。

70. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述头颈癌是SCCHN。

71. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述前列腺癌是mCRPC。

72. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述肾癌是RCC或透明细胞RCC。

73. 根据权利要求64-65中任一项所述的方法或根据权利要求64-65中任一项所述的用途,其中所述癌症是尿路上皮癌。

74. 根据权利要求44-48或55-73中任一项所述的方法,或根据权利要求49-73中任一项所述的用途,其中所述受试者是人受试者。

PD-1抗体的药物组合物及其用途

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求美国专利申请序列号63/220006 (2021年7月9日提交; 待定) 的优先权, 将其通过引用以其整体并入本文。

序列表的引用

[0002] 本申请包括根据37C.F.R.1.821等的一个或多个在本文中公开的序列表。

技术领域

[0003] 本公开文本提供了用于储存和施用的药物组合物, 所述药物组合物包含抗人PD-1 (“hPD-1”) 抗体 (“瑞弗利单抗”) 和缓冲剂。本公开文本进一步提供了包含此类药物组合物的容器和试剂盒。本公开文本进一步提供了含有瑞弗利单抗的此类药物组合物、容器和试剂盒用于治疗癌症、并且在某些方面治疗表达PD-L1的癌症的用途。

背景技术

[0004] 程序性死亡蛋白-1 (“PD-1”, 也称为“CD279”) 是在激活的T细胞、B细胞和单核细胞的表面上表达的免疫检查点蛋白。PD-1通过与以下跨膜蛋白配体结合来介导其对免疫系统的抑制: 程序性死亡蛋白配体1 (“PD-L1”, 也称为“B7-H1”) 和程序性死亡蛋白配体12 (“PD-L2”, 也称为“B7-DC”)。在正常情况下, 免疫检查点蛋白充当用于抑制T细胞过度激活的作用靶标, 因此起到预防自身免疫损害的作用。然而, 当其配体由肿瘤细胞表达时, 与其配体的结合会防止免疫系统细胞接近肿瘤, 并因此削弱免疫系统识别和破坏肿瘤细胞的能力。因此, PD-L1在肿瘤细胞上的表达通常与不良预后相关。PD-1配体相互作用在抑制T细胞激活和增殖中的作用表明, 这些生物分子可作为治疗炎症和癌症的治疗靶标。因此, 已经提出使用针对PD-1及其配体 (特别是PD-L1) 的抗体来治疗感染和肿瘤并上调适应性免疫应答。已经报道了能够特异性结合PD-1和PD-L1的抗体。

[0005] 然而, 对于开发用于其肿瘤表达PD-L1的患者 (包括其肿瘤表达低水平的PD-L1的患者) 或其他PD-1疗法失败的患者抗体组合物仍然存在未满足的需求。本公开文本直接解决了这种需求和其他需求, 如下所述。

发明内容

[0006] 在一个实施方案中, 本公开文本提供了用于储存和施用的药物组合物, 所述药物组合物包含抗人PD-1 (“hPD-1”) 抗体 (“瑞弗利单抗”) 和缓冲剂。本公开文本进一步提供了包含此类药物组合物的容器和试剂盒。本公开文本进一步提供了含有瑞弗利单抗的此类药物组合物、容器和试剂盒用于例如用治疗有效量或预防有效量的瑞弗利单抗治疗癌症、并且在某些实施方案中治疗表达PD-L1的癌症的用途。

[0007] 在一个实施方案中, 本公开文本提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含瑞弗利单抗、乙酸盐、蔗糖、聚山梨醇酯80 (“PS80”) 和水。在某些实施方案中, 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案, 其中所述乙酸盐以约5mM至约30mM的浓度存在。本公开文本

进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述乙酸盐包括乙酸钠,或其中所述乙酸盐包括冰乙酸和乙酸钠。

[0008] 本公开文本另外提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物包含:

a) 约5mM至约30mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.0至约6.5;或

b) 约7.5mM至约20mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.0至约6.5;或

c) 约9mM至约11mM的乙酸盐、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7;或

d) 约9mM至约11mM的乙酸盐、约80mg/mL至约100mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7。

[0009] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中瑞弗利单抗以约10mg/mL至约100mg/mL的浓度存在。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中瑞弗利单抗以约20mg/mL至约30mg/mL的浓度存在。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中瑞弗利单抗以约25mg/mL的浓度存在。

[0010] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述乙酸盐包括浓度为约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠。本公开文本进一步提供了药物组合物的实施方案,其中所述乙酸盐包括浓度为约0.18mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.95mg/mL的三水合乙酸钠。

[0011] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述蔗糖以约80mg/mL至约100mg/mL的浓度存在。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述蔗糖以约90mg/mL的浓度存在。

[0012] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述PS80以约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的浓度存在。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中PS80的浓度为约0.1mg/mL。

[0013] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的pH为约5.1。

[0014] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0015] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约18个月。本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约24个月。本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约36个月。本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约48个月。本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约60个月。

[0016] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的重量渗透压摩

尔浓度为约200至约400mOsm/kg H₂O。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约225至约400mOsm/kg H₂O。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约250至约375mOsm/kg H₂O。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物的重量渗透压摩尔浓度为约260至约340mOsm/kg H₂O。

[0017] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在25°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约至少约3个月。本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约至少约18个月。

[0018] 本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在25°C下保持所述瑞弗利单抗的异质性特征约至少约3个月。本公开文本提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述组合物在约2°C至约8°C下保持所述瑞弗利单抗的异质性特征约至少约18个月。

[0019] 本公开文本进一步提供了本文所公开的任何药物组合物的实施方案,其中所述水是无菌的、无热原的蒸馏水。

[0020] 本公开文本进一步提供了本文所公开的药物组合物的实施方案,其中所述药物组合物是无菌的。

[0021] 本公开文本另外提供了包含本文所公开的任何药物组合物的容器,其中这种容器包含约10mL体积、约15mL体积或约20mL的此类药物组合物。

[0022] 本公开文本进一步提供了此类药物组合物的实施方案,其中所述药物组合物不包含抗氧化剂。

[0023] 本公开文本提供了这种容器的实施方案,其中所述约10mL体积的这种药物组合物包含:(a)约250mg的瑞弗利单抗;(b)约1.8mg的冰乙酸;(c)约9.5mg的三水合乙酸钠;(d)约900mg的蔗糖;(e)约1mg的PS80;和(f)水;并且其中这种组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0024] 本公开文本进一步提供了这种容器的实施方案,其中所述约15mL体积的这种药物组合物包含:(a)约375mg的瑞弗利单抗;(b)约2.7mg的冰乙酸;(c)约14.25mg的三水合乙酸钠;(d)约1350mg的蔗糖;(e)约1.5mg的PS80;和(f)水;并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0025] 本公开文本进一步提供了这种容器的实施方案,其中所述约20mL体积的这种药物组合物包含:(a)约500mg的瑞弗利单抗;(b)约3.6mg的冰乙酸;(c)约19mg的三水合乙酸钠;(d)约1800mg的蔗糖;(e)约2mg的PS80;和(f)水;并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0026] 本公开文本另外提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含本文所公开的任何药物组合物或本文所公开的任何容器,并且任选地包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0027] 本公开文本另外提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含含有药物组合物的容器,所述组合物包含:

a)约21mg/mL至约29mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL

至约0.53mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7;或

b) 约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.5至约5.7;或

c) 约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4;或

d) 约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4;或

e) 约500mg的瑞弗利单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4;并且

任选地包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0028] 本公开文本提供了此类试剂盒的实施方案,其中所述组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0029] 本公开文本提供了此类试剂盒的实施方案,其中所述组合物包含约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。本公开文本进一步提供了此类试剂盒的实施方案,其中所述组合物包含约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0030] 本公开文本提供了此类试剂盒的实施方案,其中所述组合物包含约500mg的瑞弗利单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80,并且其中所述组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0031] 本公开文本另外提供了一种密封包装,所述密封包装包含本文所公开的任何药物组合物、本文所公开的任何容器或本文所公开的任何试剂盒,并且任选地进一步包含用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0032] 本公开文本进一步提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括使用本文所公开的任何药物组合物、本文所公开的任何容器和本文所公开的任何试剂盒或本文所公开的任何密封试剂盒向有需要的受试者施用瑞弗利单抗。

[0033] 本公开文本另外提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括使用本文所公开的任何药物组合物、本文所公开的任何容器、本文所公开的任何密封包装或本文所公开的任何试剂盒向有需要的受试者施用瑞弗利单抗,其中这种方法包括:

a) 将在容器中的所述药物组合物:

在0.9%氯化钠中,或

在5%右旋糖水溶液(D5W)中稀释,

以获得给药溶液;

b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及

c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

[0034] 本公开文本还提供了本文所公开的任何药物组合物、本文所公开的任何容器、本文所公开的任何密封包装或本文所公开的任何试剂盒用于治疗有需要的受试者的癌症的

用途。

[0035] 本公开文本另外提供了本文所公开的任何药物组合物、本文所公开的任何容器、本文所公开的任何密封包装或本文所公开的任何试剂盒用于治疗有需要的受试者的癌症的用途,其中所述用途包括:

a) 将在容器中的所述药物组合物:

在0.9%氯化钠中;或

在5%右旋糖水溶液(D5W)中稀释,

以获得给药溶液;

b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及

c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

[0036] 本公开文本进一步提供了本公开文本的方法或用途的实施方案,其中所述容器是含有0.9%氯化钠的IV袋。本公开文本进一步提供了此类用途的实施方案,其中所述容器是含有D5W的IV袋。

[0037] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述给药溶液在25°C下保持所述瑞弗利单抗的单体纯度约6小时或在约2°C至约8°C下保持约24小时。

[0038] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述施用是通过IV输注持续至少30分钟。本公开文本进一步提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述施用是通过IV输注持续至少60分钟。

[0039] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中将所述药物组合物稀释以获得约375mg的统一剂量。本公开文本进一步提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中将所述药物组合物稀释以获得约500mg的统一剂量。

[0040] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述给药溶液的施用是每2周一次,或每3周一次,或每4周一次。

[0041] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述癌症表达PD-L1。

[0042] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述癌症选自:肾上腺癌、AIDS相关癌症、腺泡状软组织肉瘤、肛门癌、肛管鳞状细胞癌(SCAC)、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓癌、乳腺癌、HER2+乳腺癌或三阴性乳腺癌(TNBC)、颈动脉体瘤、宫颈癌、HPV相关宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、肾嫌色细胞癌、透明细胞癌、结肠癌、结直肠癌、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、室管膜瘤、子宫内膜癌、未选择的子宫内膜癌、高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌、DNA聚合酶 ϵ (POLE)外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌、尤因肉瘤、骨外黏液样软骨肉瘤、胆囊或胆管癌、胆管细胞癌胆管癌、胃癌(gastric cancer)、食管胃结合部(GEJ)癌、妊娠滋养细胞疾病、生殖细胞肿瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、血液恶性肿瘤、肝细胞癌、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌、肾细胞癌(RCC)、透明细胞RCC、乳头状RCC和嫌色RCC、白血病、急性髓系白血病、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、肝癌、肝细胞癌肝癌(HCC)、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、髓母细胞瘤、黑色

素瘤、葡萄膜黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、间皮咽癌、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、外周神经鞘瘤、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)、后葡萄膜黑色素瘤、肾转移癌、横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、梅克尔细胞癌、儿童小圆蓝细胞肿瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach cancer)、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌、尿路上皮癌和子宫癌。

[0043] 本公开文本提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述癌症是肛门癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、GEJ癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和皮肤癌以及尿路上皮癌。本公开文本进一步提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述癌症是SCAC、NSCLC、高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌、POLE外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、SCCHN、mCRPC、RCC、透明细胞RCC或尿路上皮癌。

[0044] 本公开文本进一步提供了本文所公开的任何方法或本文所公开的任何用途的实施方案,其中所述受试者是人受试者。

[0045] 前述发明内容以及以下附图说明和具体实施方式两者都是示例性和解释性的。它们旨在提供本公开文本的进一步的细节,但不应解释为是限制性的。从本公开文本的以下具体实施方式中本领域技术人员将易于清楚其他目的、优点和新颖特征。

附图说明

[0046] 图1示出了在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下储存6个月的配制品($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 6M)的预测概况图(prediction profiler)。高分子量物质(HMWS)、单体、酸性变体(AV)、主电荷峰(MP)、碱性变体(BV)、亚可见颗粒($\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$) (行)相对于蔗糖浓度、pH、PS-80浓度、瑞弗利单抗浓度和离子强度(列)作图。

具体实施方式

[0047] 本公开文本提供了用于储存和施用的药物组合物,所述药物组合物包含人PD-1 (“hPD-1”)抗体(“瑞弗利单抗”)和缓冲剂。本公开文本进一步提供了包含此类药物组合物的容器和试剂盒。本公开文本进一步提供了含有瑞弗利单抗的此类药物组合物、容器和试剂盒用于例如用治疗有效量或预防有效量的瑞弗利单抗治疗癌症、并且在某些实施方案中治疗表达PD-L1的癌症的用途。

[0048] 瑞弗利单抗(也称为MGA012和INCMGA00012;CAS登记号2079108-44-2)是较链稳定的人源化IgG4 κ 单克隆抗体,其识别并结合由T和B淋巴细胞表达的人PD-1。瑞弗利单抗含有人IgG4 Fc区,其在较链区中含有丝氨酸到脯氨酸的突变(S228P)以减少或消除较链链间二硫键不稳定性,其中IgG重链中残基的编号是如在Kabat(Kabat, Sequences Of Proteins Of Immunological Interest(National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987和1991年))中的EU索引的编号,并且是指人IgG4 EU抗体的编号。以下呈现瑞弗利单抗的重链和轻链的氨基酸序列(WHO Drug Information 2019, Proposed INN:List 121, 33(2)):

326-327)。由Kabat定义的CDR加下划线。

[0049] 瑞弗利单抗的重链的氨基酸序列是(SEQ ID NO:1) (CDR_H残基以粗体和下划线显示;恒定区以双下划线显示,S228P突变以粗体和双下划线显示):

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT **SYWMN**WVRQA PGQGLEWIGV
IHPDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARE**H**
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVDVDSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPOVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPVDIAVEW ESNQGPENNY KTTPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG

[0050] 瑞弗利单抗的轻链的氨基酸序列是(SEQ ID NO:2) (CDR_L残基以粗体和下划线显示;恒定区以双下划线显示):

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC**RASESVD** **NYGMSFMN**WF QOKPGQPPKL
 LIH**AASNQGS** GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FC**QQSKEVPY**
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

[0051] 本公开文本的药物组合物包含瑞弗利单抗、缓冲剂和稳定剂,并且在本文中也称为“瑞弗利单抗组合物”。

[0052] 如本文所用,“约”将被本领域普通技术人员理解,并且将根据其使用的上下文在一定程度上变化。如果该术语的使用对于本领域普通技术人员来说是不清楚的并且在本文中没有另外定义,则根据其使用的上下文,“约”将意指该特定术语的至多加或减10%。

[0053] 如本文所用,除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物。因此,除非上下文另有明确指示,否则例如,对“一个/一种(a)”组分的引用包括具有两个或更多个此类组分的实施方案。此外,当在前面没有“要么(either)” (或者指示“或”明确地意味着排他性的其他类似语言-例如,x或y中的仅一个等)的情况下使用时,词语“或”应被解释为包含性的(例如,“x或y”意指x或y中的一个或两个)。

[0054] 术语“和/或”还应被解释为包含性的(例如,“x和/或y”意指x或y中的一个或两个)。在“和/或”或“或”用作三个或更多个项的组的连词的情况下,该组应被解释为包括单独的一个项、所有项一起、或这些项的任何组合或数量。此外,在说明书和权利要求中使用的术语(如具有(have)、具有(having)、包括(include)和包括(including)应被解释为与术语包含(comprise)和包含(comprising)同义。除由“和/或”从句具体标识的要素之外,其他要素可以任选地存在,无论与具体标识的那些要素相关或不相关。作为非限制性例子,对“X和/或Y”的引用可以在一个实施方案中仅指X(任选地包括除Y之外的要素);在一些实施方案中,仅指Y(任选地包括除X之外的要素);在又一些实施方案中,指X和Y二者(任选地包括其他要素)。

[0055] 如本文所用,“乙酸盐”是指药物组合物的乙酸盐组分。例如,乙酸盐组分可以由乙酸、乙酸盐和/或乙酸盐缓冲液构成。

[0056] 如本文所用,术语“水性”是指含水的溶液。

[0057] 如本文所用,术语“稳定的”是指瑞弗利单抗在储存时基本上保留了其物理稳定性、化学稳定性、药物活性和/或其生物活性。

[0058] 术语“保质期”是指药物组合物可以储存的时间段,在该时间段内基本上保留了物理稳定性、化学稳定性、药物活性和/或生物活性。

[0059] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,特别是就提供书面描述而言,本文所公开的所有范围还涵盖其任何和所有可能的子范围和子范围的组合,包含端值。因此,所有所公开的范围应被理解为涵盖并且支持列举了任何和所有子范围或每个范围所包含的任何和所有单独值的权利要求。例如,1至10的陈述范围应被认为包括并且支持列举了如下的权利要求:在最小值1与最大值10之间和/或包括最小值1和最大值10的任何和所有子范围或单独值;即所有以1或更大的最小值开始并以10或更小的最大值(例如,5.5至10、2.34至3.56等)或1至10的任何值(例如,3、5.8、9.9994等)结束的子范围。

[0060] 任何所列范围均可以容易地识别为充分描述相同范围并且使得相同范围能分解为至少相等的二等份、三等份、四等份、五等份、十等份等。作为非限制性例子,本文讨论的每个范围可以容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。同样如本领域技术人员将理解的,如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等所有言辞都包括所列举的数字并且涉及随后可以分解为如本文所讨论的子范围的范围。此外,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个层的组是指具有1、2或3个层的组。类似地,具有1-5个层的组是指具有1、2、3、4或5个层的组等。

[0061] 可以在不存在本文没有明确公开的任一种要素或多种要素、任一种限制或多种限制的情况下适当地实践本文说明性地公开的实施方案。因此,例如,术语“包含”、“包括”、“含有”等应被扩展地且无限制地理解。另外,本文采用的术语和表达被用作描述性而非限制性的术语,并且在使用此类术语和表达时并非意图排除所示和所述特征或其部分的任何等效物,而是认为在要求保护的技术的范围内可以进行各种修改。另外,短语“基本上由……组成”将被理解为包括具体列举的那些要素和不实质上影响所要求保护的技術的基本和新颖特征的那些附加要素。短语“由……组成”不包括任何未指定的要素。

[0062] 在通过引用并入的文本中包含的定义与本公开文本中的定义相抵触的程度上,将前者排除。

[0063] 本公开文本提供了药物组合物,该药物组合物在储存时基本上保留了瑞弗利单抗的物理和化学稳定性以及其药物活性和/或生物活性。在一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物的储存期间,保留了瑞弗利单抗的约90%或更多、约80%或更多、约70%或更多或约60%或更多的物理稳定性、化学稳定性、药物活性和/或生物活性。在一个实施方案中,在保质期时间段期间,保留了瑞弗利单抗的约90%或更多、约85%或更多、约80%或更多、约75%或更多、约70%或更多、约65%或更多、或约60%或更多的物理稳定性、化学稳定性、药物活性和/或生物活性。通常基于分子在这种组合物中稳定的时间段来选择药物组合物的保质期。

[0064] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的保质期是在约25°C下至少约1个月,在约25°C下至少约2个月,在约25°C下至少约3个月,在约25°C下至少约4个月,在约25°C下至少约6个月,或在约25°C下至少约7、至少约8、至少约9、至少约10、至少约11、或至少约12个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期是至

少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约30个月、至少约36个月、至少约48个月、或至少约60个月。在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下的保质期为至少约6个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约24个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约36个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约48个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约60个月。

[0065] 物理和化学稳定性的一种量度是在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度。可以通过任何合适的方法评价这种组合物或溶液中具有预期分子量的蛋白质(单体瑞弗利单抗)、分子量大于单体(HMW)的物质、和/或分子量低于单体(LMW)的物质的量来确定瑞弗利单抗的单体纯度。因此,可以通过在指定的时间段之后确定具有预期分子量的瑞弗利单抗蛋白(单体)的损失和/或HMW和/或LMW物质的累积来测量单体纯度的损失。在某些实施方案中,每种物质(单体、HMW和LMW)的百分比(%)计算为占总蛋白的百分比(%)。在一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在指定的时间段内为约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少、或约4%或更少、或约3%或更少、或约2%或更少、或约1%或更少。在一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在指定的时间段内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在指定的时间段内为少于约4%。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在指定的时间段内为约3%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在指定的时间段内为约2%或更少。在某些实施方案中,经由尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)测量瑞弗利单抗的单体、HMW和/或LMW物质在本公开文本的组合物或本公开文本的给药溶液中的量。在这种实施方案中,每种物质的百分比(%)计算为SE-HPLC物质峰(即单体、HMW、LMW)的面积除以所有峰的总和,即占总蛋白的百分比(%)。

[0066] 在其他实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度保持:在约25°C下至少约1个月、在约25°C下至少约2个月、在约25°C下至少约3个月、在约25°C下至少约4个月、在约25°C下至少约6个月、在约2°C至约8°C下至少约6个月、在约2°C至约8°C下至少约12个月、在约2°C至约8°C下至少约18个月、在约2°C至约8°C下至少约24个月、在约2°C至约8°C下至少约30个月、在约2°C至约8°C下至少约36个月、在约2°C至约8°C下至少约48个月、至少约60个月、或多于约60个月。在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度在约25°C下保持至少约6个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度在约2°C至约8°C下保持约36个月或更长。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度在约2°C至约8°C下保持约48个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度在约2°C至约8°C下保持约60个月。

[0067] 稳定性的另一种量度是本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中瑞弗利单抗的电荷异质性特征的稳定性。蛋白质组合物可包含等电点(pI)不同的多种变体。

此类变体称为电荷变体。因此,可以通过任何合适的方法测量主电荷峰(MCP)、酸性变体(AV)和碱性变体(BV)来确定异质性特征。例如,本公开文本的瑞弗利单抗组合物可包含MCP、AV和BV组分,并且可通过在指定时间后确定MCP的损失和/或AV和/或BV的累积来测量异质性特征的变化。在一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在指定的时间段内为约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少、或约4%或更少、或约3%或更少、或约2%或更少、或约1%或更少。在一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的AV的增加在指定的时间段内为约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少、或约4%或更少、或约3%或更少、或约2%或更少、或约1%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的BV的增加在指定的时间段内为约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少、或约4%或更少、或约3%或更少、或约2%或更少、或约1%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在指定的时间段内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在指定的时间段内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在指定的时间段内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的AV的增加在指定的时间段内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的AV的增加在指定的时间段内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的AV的增加在指定的时间段内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的BV的增加在指定的时间段内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的BV的增加在指定的时间段内为约3%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的BV的增加在指定的时间段内为约2%或更少。在某些实施方案中,经由毛细管等电聚焦(cIEF)测量本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP、AV和BV。

[0068] 在其他实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的异质性特征保持:在约25°C下至少约1个月、在约25°C下至少约2个月、在约25°C下至少约3个月、在约25°C下至少约4个月、在约25°C下至少约6个月、在约2°C至约8°C下至少约6个月、在约2°C至约8°C下至少约12个月、在约2°C至约2°C-8°C下至少约18个月、在约2°C至约8°C下至少约24个月、在约2°C至约2°C-8°C下至少约30个月、在约2°C至约2°C-8°C下至少约36个月、在约2°C至约8°C下至少约48个月、至少约60个月、或多于约60个月。在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的异质性特征在约25°C下保持至少约6个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的异质性特征在约2°C至约8°C下保持约36个月或更长。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的异质性特征在约2°C至约8°C下保持约48个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的异质性特征在约2°C至约8°C下保持约60个月。

[0069] 可以在指示活性剂的气密密封容器(如小瓶、安瓿或小药囊)中将本公开文本

的药物组合物(即瑞弗利单抗组合物)的组分提供为在单位剂型(例如,作为液体组合物)中混合在一起。在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物作为液体溶液提供。可以将这种液体溶液在约2°C与约8°C之间储存在其初始容器中,直到准备施用,但是此类液体溶液可以在施用前在室温(约25°C)下短时间储存。

[0070] 在通过输注施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物的某些实施方案中,可以例如用含有无菌0.9%氯化钠(例如,生理盐水)的容器、袋或输注瓶分配瑞弗利单抗组合物。在通过注射施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物的某些实施方案中,可以提供0.9%氯化钠,使得可以在施用之前将成分混合,如本文所详述。此类瑞弗利单抗组合物可包含预防或治疗有效量的瑞弗利单抗。

[0071] 在通过输注施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物的某些实施方案中,可以用含有无菌5%右旋糖水溶液(“D5W”)的容器、袋或输注瓶分配瑞弗利单抗组合物。在通过注射施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物的某些实施方案中,可以提供D5W,使得可以在施用之前将成分混合,如本文所详述。此类瑞弗利单抗组合物可包含预防或治疗有效量的瑞弗利单抗。

[0072] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含瑞弗利单抗、乙酸盐、蔗糖、PS80和水。在某些实施方案中,本公开文本的药物组合物不包含抗氧化剂。

[0073] 乙酸盐组分可以由乙酸和乙酸盐构成。可接受的乙酸盐包括但不限于:乙酸钙、乙酸镁、乙酸钾、乙酸钠和乙酸锌。在一个实施方案中,乙酸盐包括冰乙酸和乙酸钠。

[0074] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约20mg/mL至约30mg/mL的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约25mg/mL的瑞弗利单抗。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约15mg/mL、约18mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约80mg/mL等。

[0075] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约5mM至约30mM的乙酸盐。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约5mM至约25mM的乙酸盐。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约7.5mM至约20mM的乙酸盐。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约7.5mM至约15mM的乙酸盐。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约9mM至约11mM的乙酸盐。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约10mM的乙酸盐。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约8mM、约14mM、约18mM等。在一个实施方案中,本公开文本的组合物中的乙酸盐包括冰乙酸和乙酸钠(例如,无水乙酸钠、一水合乙酸钠和/或三水合乙酸钠)。应理解,一水合乙酸钠和/或无水乙酸钠和/或三水合乙酸钠可以与冰乙酸组合使用以获得所需的乙酸盐浓度。如本文所提供的,可以使用乙酸盐的替代形式替代乙酸盐缓冲液中的乙酸钠,包括但不限于乙酸镁、乙酸钾、乙酸钙和乙酸锌。

[0076] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约0.3mg/mL的冰乙酸。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸。在再另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包

含浓度为约0.18mg/mL的冰乙酸。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约0.08mg/mL、0.15mg/mL、0.25mg/mL等。

[0077] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.8mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.8mg/mL至约1.3mg/mL的三水合乙酸钠。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠。在再另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.95mg/mL的三水合乙酸钠。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约0.9mg/mL、约1.2mg/mL、约1.7mg/mL等。

[0078] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.5mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约0.3mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.8mg/mL至约1.3mg/mL的三水合乙酸钠。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠。在再另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.18mg/mL的冰乙酸和浓度为约0.95mg/mL的三水合乙酸钠。

[0079] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约80mg/mL至约100mg/mL的蔗糖。在再另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约90mg/mL的蔗糖。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约85mg/mL、约87mg/mL、约92mg/mL等。

[0080] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的PS80。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含浓度为约0.1mg/mL的PS80。还考虑了在任何这些值之间的浓度,如约0.09mg/mL、约0.11mg/mL、约0.13mg/mL等。

[0081] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的pH为约4.0至约6.5。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的pH为约4.5至约5.7。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的pH为约4.8至约5.4(即约 5.1 ± 0.3)。还考虑了在任何这些值之间的pH量,如约4.7、约4.9、约5.3或约5.5的pH等。

[0082] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约5mM至约30mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约7.5mM至约20mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的瑞弗利单抗、约9mM至约11mM的乙酸盐、76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至

约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约9mM至约11mM的乙酸盐、约80mg/mL至约100mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约10mM的乙酸盐、90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约10mM的乙酸盐、90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0083] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸、约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约0.1mg/mL至约0.3mg/mL的冰乙酸、约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7。在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、约80mg/mL至约100mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.15mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约10mM的乙酸盐、90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0084] 在一个实施方案中,约10mL的本公开文本的药物组合物包含约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,约10mL的本公开文本的药物组合物包含约250mg的瑞弗利单抗、约1.8mg的冰乙酸、约9.5mg的三水合乙酸钠、约900mg的蔗糖、约1mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0085] 在另一个实施方案中,约15mL的本公开文本的药物组合物包含约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,约15mL的本公开文本的药物组合物包含约375mg的瑞弗利单抗、约2.7mg的冰乙酸、约14.25mg的三水合乙酸钠、约1350mg的蔗糖、约1.5mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0086] 在另一个实施方案中,约20mL的本公开文本的药物组合物包含约500mg的瑞弗利

单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,约20mL的本公开文本的药物组合物包含约500mg的瑞弗利单抗、约3.6mg的冰乙酸、约19mg的三水合乙酸钠、约1800mg的蔗糖、约2mg的PS80和水,并且其中组合物的pH为约4.8至约5.4。

[0087] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的重量渗透压摩尔浓度为约200至约400mOsm/kg H₂O。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的重量渗透压摩尔浓度为约225至约400mOsm/kg H₂O。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的重量渗透压摩尔浓度为约250至约375mOsm/kg。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的重量渗透压摩尔浓度为约250至约355mOsm/kg H₂O。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物的重量渗透压摩尔浓度为约260至约340mOsm/kg H₂O。

[0088] 在某些实施方案中,本公开文本的药物组合物是无菌的。在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物是无热原的。本公开文本进一步提供了此类药物组合物、密封包装或试剂盒的实施方案,其中水是无菌的、无热原的蒸馏水。在另一个实施方案中,本公开文本的密封包装、试剂盒或药物组合物中的水是注射用水、USP或等效物。

[0089] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下稳定至少约3个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度至少约3个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约25°C下在约3个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约25°C下在约3个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下保持瑞弗利单抗的电荷异质性特征至少约3个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的主电荷峰(MCP)的降低在约25°C下在约3个月内为约20%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约25°C下在约3个月内为约20%或更少。

[0090] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下稳定至少约6个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度至少约6个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约25°C下在约6个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约25°C下在约6个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约25°C下保持瑞弗利单抗的电荷异质性特征至少约6个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约25°C下在约6个月内为约20%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约25°C下在约6个月内为约20%或更少。

[0091] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下稳定至少约18个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度至少约18个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约18个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约18个月内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约18个月内为约3%或更少。在另一个实施方案

中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的电荷异质性特征至少约18个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约18个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约18个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物或本公开文本的给药溶液中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约18个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约18个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约18个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约18个月内为约5%或更少。

[0092] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下稳定约24个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度约24个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约24个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约24个月内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约24个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的电荷异质性特征至少约24个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约24个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约24个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约24个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约24个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约24个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约24个月内为约5%或更少。

[0093] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下稳定约36个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度约36个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约36个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约36个月内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约36个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的电荷异质性特征至少约36个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约36个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约36个月内为约6%或更少。在另一个实施

方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约36个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约36个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约36个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约36个月内为约5%或更少。

[0094] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下稳定约48个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度约48个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约48个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约48个月内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约48个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约48个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约48个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约48个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约48个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约48个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约48个月内为约5%或更少。

[0095] 在一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下稳定约60个月。在另一个实施方案中,本公开文本的药物组合物在约2°C至约8°C下保持瑞弗利单抗的单体纯度约60个月。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约60个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约60个月内为约4%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的单体纯度的损失在约2°C至约8°C下在约60个月内为约3%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约60个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约60个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的MCP的降低在约2°C至约8°C下在约60个月内为约5%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约60个月内为约7%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约60个月内为约6%或更少。在另一个实施方案中,在本公开文本的药物组合物中的瑞弗利单抗的AV的增加在约2°C至约8°C下在约60个月内为约5%或更少。

[0096] 本公开文本还提供了包含本公开文本的药物组合物的容器。本公开文本进一步提

供了药物包或试剂盒,该药物包或试剂盒包含含有本公开文本的药物组合物的一个或多个容器。在一个实施方案中,这种容器是小瓶(例如,单剂量小瓶)。在一个实施方案中,本公开文本的这种药物包或试剂盒含有小瓶(例如,单剂量小瓶)。在另一个实施方案中,本公开文本的这种药物包或试剂盒含有多于一个小瓶。在另一个实施方案中,此类小瓶含有约10mL的本公开文本的药物组合物,该药物组合物包含约250mg的瑞弗利单抗,使得瑞弗利单抗的浓度为约25mg/mL/小瓶。在另一个实施方案中,此类小瓶含有约15mL的本公开文本的药物组合物,该药物组合物包含约375mg的瑞弗利单抗,使得瑞弗利单抗的浓度为约25mg/mL/小瓶。在另一个实施方案中,此类小瓶含有约20mL的本公开文本的药物组合物,该药物组合物包含约500mg的瑞弗利单抗,使得瑞弗利单抗的浓度为约25mg/mL/小瓶。应理解,此类小瓶可包含过量填充体积的本公开文本的这种药物组合物,以确保足够的体积用于取出10mL(250mg)、15mL(375mg)和20mL(500mg)的瑞弗利单抗以用于剂量递送。

[0097] 另外,可用于治疗疾病的一种或多种其他预防剂或治疗剂也可以包括在本公开文本的药物包或试剂盒中。任选地与这样一个或多个容器相关的可以是呈由管理药品或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,该公告反映了该机构批准制造、使用或销售用于施于人。任选地与这样一个或多个容器相关联的是描述用于制备和施用包含瑞弗利单抗组合物的给药溶液的一个或多个指示和/或说明书的产品标签。

[0098] 本公开文本提供了包含可用于本公开文本的方法中的本公开文本的药物组合物的试剂盒。在此类试剂盒中,本公开文本的药物组合物通常包装在例如可以指示其中包含的一种或多种组分的量的气密封容器如安瓿、小瓶、小药囊或其他合适的容器中。容器可以由任何药学上可接受的材料如玻璃、树脂、塑料或其他合适的材料形成。在一个实施方案中,容器是硼硅酸盐玻璃小瓶。在另一个实施方案中,容器是单剂量10mL USP I型硼硅酸盐玻璃小瓶。在另一个实施方案中,10mL容器在10mL体积中含有约250mg的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,容器是单剂量20mL USPI型硼硅酸盐玻璃小瓶。在另一个实施方案中,20mL容器在15mL体积中含有约375mg的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,20mL容器在20mL体积中含有约500mg的瑞弗利单抗。在一个实施方案中,容器是无菌填充的。在一个实施方案中,将包含此类试剂盒的本公开文本的药物组合物作为液体溶液提供。可以将此类液体溶液在约2°C与约8°C之间储存在初始容器中,直到准备施用。然而,可以将此类溶液在室温(约25°C)下短时间储存。在一个实施方案中,此类药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约18个月。在一个实施方案中,此类药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约24个月。在一个实施方案中,此类药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为约36个月。在一个实施方案中,本公开文本的此类药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约48个月。在一个实施方案中,本公开文本的此类药物组合物在约2°C至约8°C下的保质期为至少约60个月。在其他实施方案中,本公开文本的此类药物组合物在约25°C下的保质期为至少约3个月。在其他实施方案中,本公开文本的此类药物组合物在约25°C下的保质期为至少约6个月。试剂盒可进一步包含在一个或多个容器中的可用于治疗癌症的一种或多种其他预防剂和/或治疗剂;和/或试剂盒可进一步包含结合与癌症相关的一种或多种癌症抗原的一种或多种抗体(例如,细胞毒性抗体)。在某些实施方案中,其他预防剂或治疗剂是化学治疗剂。在其他实施方案中,预防剂或治疗剂是生物治疗剂或激素治疗剂。

[0099] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约5mM至约30mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0100] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约7.5mM至约20mM的乙酸盐、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0101] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的瑞弗利单抗、约9mM至约11mM的乙酸盐、76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0102] 在一个实施方案中,这种容器可以包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约10mM的乙酸盐、90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,这种容器可以包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约10mM的乙酸盐、90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为4.8至5.4。

[0103] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约0.05mg/mL至约0.35mg/mL的冰乙酸、约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.02mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0104] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约10mg/mL至约100mg/mL的瑞弗利单抗、约0.1mg/mL至约0.3mg/mL的冰乙酸、约0.80mg/mL至约2.0mg/mL的三水合乙酸钠、约50mg/mL至约130mg/mL的蔗糖、约0.05mg/mL至约0.6mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.0至约6.5;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0105] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约20mg/mL至约30mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0106] 在一个实施方案中,本公开文本的试剂盒包含:

a) 包含药物组合物的容器,该组合物包含约22.5mg/mL至约27.5mg/mL的瑞弗利单抗、约0.16mg/mL至约0.20mg/mL的冰乙酸、约0.86mg/mL至约1.1mg/mL的三水合乙酸钠、

76mg/mL至约104mg/mL的蔗糖、约0.08mg/mL至约0.53mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约4.5至约5.7;和任选地

b) 用于向有需要的受试者施用所述药物组合物的说明书。

[0107] 在一个实施方案中,这种容器可以包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为约5.1。在另一个实施方案中,这种容器可以包含约25mg/mL的瑞弗利单抗、约0.18mg/mL的冰乙酸、约0.95mg/mL的三水合乙酸钠、约90mg/mL的蔗糖、约0.1mg/mL的PS80和水,其中组合物的pH为4.8至5.4。

[0108] 本公开文本的此类组合物、容器和试剂盒中的水可以是无菌的、无热原的蒸馏水,并且可以是注射用水、USP或等效物。

[0109] 在一个实施方案中,本公开文本的药物试剂盒可包含说明材料。所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以指示,将所提供的药物组合物与另外的药剂组合施用,该另外的药剂可以提供于相同的药物试剂盒中或在分开的药物试剂盒中。这种说明材料可以指示,约每2周一次、约每3周一次、约每4周一次或经常以规则或不规则的间隔更多或更少地施用所提供的药物组合物。这种说明材料可以指示,所提供的药物组合物的容器包含约25mg/mL(例如,250mg/10mL;375mg/15mL;或500mg/20mL)的瑞弗利单抗。这种说明材料可以指示,以约3mg/kg至约10mg/kg、约3mg/kg或约10mg/kg的基于体重的治疗剂量或以约375mg、约500mg或约750mg的统一剂量施用所提供的药物组合物。这种说明材料可以指示,在施用之前将所提供的药物组合物稀释(例如,在0.9%氯化钠或D5W中)。所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以组合任何组的这种信息(例如,它可以指示,将瑞弗利单抗药物组合物稀释在0.9%氯化钠或D5W中,并以约3mg/kg、或约10mg/kg的基于体重的治疗剂量或约375mg、约500mg或约750mg的统一剂量施用,并且约每2周一次、约每3周一次、约每4周一次或经常以规则或不规则的间隔更多或更少地施用这种剂量)。这种说明材料可以指示关于所提供的药物组合物的施用模式,例如将其通过静脉内(IV)输注施用。所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以指示关于这种施用的持续时间或时间设定,例如通过静脉内(IV)输注经约30分钟、或经约60分钟、或在更长或更短的持续时间内施用所提供的药物组合物。

[0110] 在一个实施方案中,本公开文本的药物试剂盒的说明材料指示,将所提供的药物组合物在0.9%氯化钠中稀释以获得给药溶液。在另一个实施方案中,本公开文本的药物试剂盒的说明材料指示,将所提供的药物组合物在D5W中稀释以获得给药溶液。

[0111] 在一个实施方案中,本公开文本的药物试剂盒的说明材料提供了向有需要的受试者施用本公开文本的药物组合物的方法,其中所述方法包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在0.9%氯化钠中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及
- c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

[0112] 在一个实施方案中,本公开文本的药物试剂盒的说明材料提供了向有需要的受试者施用本公开文本的药物组合物的方法,其中所述方法包括:

- a) 将在容器中的所述药物组合物在D5W中稀释以获得给药溶液;
- b) 将所述容器倒置以混合所述经稀释的溶液;以及

c) 将含有所述给药溶液的所述容器附接到用于向所述受试者施用的装置。

[0113] 在一个实施方案中,容器是含有0.9%氯化钠的IV袋。在另一个实施方案中,容器是含有D5W的IV袋。

[0114] 在一个实施方案中,给药溶液的施用是经约30分钟至约120分钟、约30分钟或约60分钟的时间段通过静脉内(IV)输注。

[0115] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物稀释,以获得在给药溶液中的约3mg/kg的基于体重的治疗剂量的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物稀释,以获得在给药溶液中的约10mg/kg的基于体重的治疗剂量的瑞弗利单抗。

[0116] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物稀释,以获得在给药溶液中的约375mg的统一剂量的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物稀释,以获得在给药溶液中的约500mg的统一剂量的瑞弗利单抗。在另一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物稀释,以获得在给药溶液中的约750mg的统一剂量的瑞弗利单抗。

[0117] 所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以指示关于所包含的药物组合物的适当或所需的用途,例如指示例如以预防有效量或治疗有效量施用所提供的药物组合物以用于治疗癌症。这种癌症选自:肾上腺癌、AIDS相关癌症、腺泡状软组织肉瘤、肛门癌(包括肛管鳞状细胞癌(SCAC))、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓癌、乳腺癌(包括HER2+乳腺癌或三阴性乳腺癌(TNBC))、颈动脉体瘤、宫颈癌(包括HPV相关宫颈癌)、软骨肉瘤、脊索瘤、肾嫌色细胞癌、透明细胞癌、结肠癌、结直肠癌、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、室管膜瘤、子宫内膜癌(包括未选择的子宫内膜癌、高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌、和/或DNA聚合酶ε(POLE)外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌)、尤因肉瘤、骨外黏液样软骨肉瘤、胆囊或胆管癌(包括胆管细胞癌胆管癌)、胃癌(gastric cancer)、食管胃结合部(GEJ)癌、妊娠滋养细胞疾病、生殖细胞肿瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、血液恶性肿瘤、肝细胞癌、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌(包括肾细胞癌(RCC)、透明细胞RCC、乳头状RCC和嫌色RCC)、白血病(包括急性髓系白血病)、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、肝癌(包括肝细胞癌肝癌(HCC))、淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL))、肺癌(包括小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC))、髓母细胞瘤、黑色素瘤(包括葡萄膜黑色素瘤)、脑膜瘤、间皮瘤(包括间皮咽癌)、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、外周神经鞘瘤、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌(包括转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC))、后葡萄膜黑色素瘤、肾转移癌、横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌(包括梅克尔细胞癌)、儿童小圆蓝细胞肿瘤(包括神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤)、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach cancer)、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌、尿路上皮癌和子宫癌。

[0118] 所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以指示,施用这种药物组合物用于选自以下的癌症:肛门癌、乳腺癌、宫颈癌、肾嫌色细胞癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、GEJ癌、神经胶质瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、肾转移癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、尿路上皮癌和子宫癌。

[0119] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料指示,施用这种药物组合物以用于治疗肛门癌。在另一个实施方案中,肛门癌是SCAC。

[0120] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗肺癌。在另一个实施方案中,肺癌是NSCLC。

[0121] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗子宫内膜癌。在另一个实施方案中,子宫内膜癌是高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌和/或POLE外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌。

[0122] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗皮肤癌。在另一个实施方案中,皮肤癌是梅克尔细胞癌。

[0123] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗头颈癌。在另一个实施方案中,头颈癌是SCCHN。

[0124] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗前列腺癌。在另一个实施方案中,前列腺癌是mCRPC。

[0125] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗肾癌。在另一个实施方案中,肾癌是RCC。在另一个实施方案中,肾癌是透明细胞RCC。

[0126] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗黑色素瘤。

[0127] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗尿路上皮癌。

[0128] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗鳞状细胞癌。

[0129] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗神经胶质瘤。

[0130] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗宫颈癌。

[0131] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗肾癌。

[0132] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗肾嫌色细胞癌。

[0133] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗肾转移癌。

[0134] 在一个实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书指示,施用这种药物组合物以用于治疗子宫癌。

[0135] 所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书可以指示,施用药物组合物以用于治疗这种癌症,其中这种癌症是转移癌。在一些实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书可以指示,施用药物组合物以用于治疗这种癌症,其中这种癌症是原发性癌症。

[0136] 在一些实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明书可以指示,施用药物组合物以用于在这种癌症的另一种治疗之前、期间或之后治疗这种癌症。在某些此类实施方案中,这种说明书可以指示,施用药物组合物作为新辅助疗法以用于治疗这种

癌症。在其他此类实施方案中,这种说明材料可以指示,施用药物组合物作为辅助疗法以用于治疗这种癌症。在其他此类实施方案中,这种说明材料可以指示,施用药物组合物作为组合疗法的组分以用于治疗这种癌症。

[0137] 在一些实施方案中,所包含的本公开文本的药物试剂盒的说明材料可以指示,施用药物组合物以用于治疗表达PD-L1的这种癌症。说明材料可以进一步指定特定的PD-L1表达测量和得分,例如 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例得分(TPS)或 ≥ 1 的综合阳性得分(CPS)。说明材料可以进一步指定,通过由监管机构批准(例如,FDA批准)使用的测试确定这种PD-L1表达得分。此类测试已被描述(例如FDA批准的测试在FDA website:fda.gov/Co mpanionDiagnostics上列出)并且包括例如PD-L1 IHC 22C3 pharmDx,另外的测试由Ch eung等人,(2019),“Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immunology:Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP).”Appl Immunohistochem Mol Morphol 27(10):699-714描述。

[0138] 可以提供本公开文本的药物组合物以用于通过向受试者施用治疗有效量或预防有效量的瑞弗利单抗来治疗、预防和改善与疾病、障碍或感染相关的一种或多种症状。在一个实施方案中,如通过任何合适的方法所确定的,此类药物组合物基本上是纯化的(即,基本上不含限制其作用或产生不希望的副作用的物质)。在另一个实施方案中,受试者是动物,包括哺乳动物,如非灵长类动物(例如,牛类、马类、猫类、犬类、啮齿动物等)或灵长类动物(例如,猴子(如食蟹猴)、人等)。在一个实施方案中,受试者是人。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0139] 施用本公开文本的药物组合物(即,瑞弗利单抗组合物)的方法包括但不限于肠胃外施用(例如,静脉内)。在一个实施方案中,静脉内施用本公开文本的药物组合物(即,瑞弗利单抗组合物)。可以将本公开文本的药物组合物与其他药物活性剂一起施用,该其他药物活性剂如化学治疗剂,包括但不限于抗代谢药化学治疗剂(包括培美曲塞)、基于铂的化学治疗剂(包括例如顺铂和卡铂)和基于紫杉烷的化学治疗剂(包括例如紫杉醇和纳米颗粒白蛋白结合型紫杉醇),生物制剂(包括但不限于抗体和抗体样分子(包括结合癌症抗原的那些))。此类癌症抗原包括但不限于5T4、B7-H3、CD19、CD20、CD51、CD123、DR5、EGFR、EpCam、GD2、gpA33、HER2、ROR-1、TAG-72、VEGF-A和/或VEGFR2。已经描述了结合此类癌症抗原的许多抗体和抗体样分子,并且这些抗体和抗体样分子包括但不限于贝伐单抗、西妥昔单抗、依诺妥珠单抗、伏妥珠单抗、玛格妥昔单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗等。

[0140] 在一个实施方案中,使用瑞弗利单抗的基于体重的剂量确定本公开文本的药物组合物(即,瑞弗利单抗组合物)的量。如本文所用,术语“基于体重的剂量”是指待施用的瑞弗利单抗的离散量/每单位患者体重,例如毫克瑞弗利单抗/千克受试者体重(mg/kg体重,本文缩写为“mg/kg”)。基于受试者在基线时的体重施用经计算的剂量。典型地,体重从基线或确定的平台体重的显著(例如至少约加或减10%)变化将促使重新计算剂量。可以给予单剂量或多剂量。

[0141] 在某些实施方案中,将瑞弗利单抗以约3mg/kg至约10mg/kg的基于体重的剂量施用于有需要的受试者。在某些实施方案中,将瑞弗利单抗以约3mg/kg或约10mg/kg的剂量施

用于有需要的受试者。关于基于体重的剂量,术语“约”旨在表示所述剂量 $\pm 10\%$ 的范围,使得例如约10mg/kg的剂量将在9mg/kg与11mg/kg之间。

[0142] 在一个实施方案中,使用瑞弗利单抗的统一剂量确定本公开文本的药物组合物(即,瑞弗利单抗组合物)的量。如本文所用,术语“统一剂量”是指独立于患者体重的剂量,并且包括瑞弗利单抗的物理离散单位,其适合作为待治疗受试者的单位剂量;例如,其中每个单位含有与药物载体相关联并且任选地与另外的药剂相关联的预定量的瑞弗利单抗(例如,经计算以产生所需的治疗效果)。可以给予单个或多个统一剂量。

[0143] 可以将瑞弗利单抗以基于体重的剂量(例如,mg/kg患者体重剂量)或以统一剂量(例如,375mg剂量)施用。通常,可以使用一定剂量的瑞弗利单抗(和任选地另外的药物活性剂),以为受试者提供治疗有效量或预防有效量的瑞弗利单抗。如本文所用,术语“剂量”是指一次服用的药物的指定量。术语“剂量”是指在指定时间段内施用具体量和剂量频率;因此术语剂量包括时序特征,如周期性。

[0144] 如本文所用,当用于治疗癌症时,本公开文本的药物组合物中瑞弗利单抗的“治疗有效量”是可以以下的量,该量减缓癌症进展;减少流体(例如,血液、外周细胞或淋巴液)、组织或器官中癌细胞的数量(细胞毒性);使癌细胞的数量保持相对恒定(细胞抑制);减小肿瘤大小,抑制转移,抑制肿瘤生长和/或改善癌症的一种或多种症状。在配制本公开文本的药物组合物中使用的瑞弗利单抗的治疗有效量提供于本文中和/或可以例如由医疗保健专业人员考虑某些因素来确定,这些因素如所治疗的癌症类型、递送途径、年龄、体重、受试者症状的严重程度和受试者的反应模式。如本文所用,当用于预防癌症时,本公开文本的药物组合物中瑞弗利单抗的“预防有效量”是可以预防或降低癌症发生或复发风险的量。如本文所用,用本公开文本的药物组合物、容器、试剂盒或方法治疗癌症例如可以包括或可以包括向有需要的受试者施用治疗有效量或预防有效量的瑞弗利单抗。

[0145] 在某些实施方案中,将瑞弗利单抗以约375mg的统一剂量施用于有需要的受试者。在某些实施方案中,将瑞弗利单抗以约500mg的统一剂量施用于有需要的受试者。在某些实施方案中,将瑞弗利单抗以约750mg的统一剂量施用于有需要的受试者。关于统一剂量,术语“约”旨在表示所述剂量 $\pm 10\%$ 的范围,使得例如约500mg/kg的剂量将在450mg与550mg之间。

[0146] 可以将本公开文本的药物组合物的剂量(即,瑞弗利单抗组合物的剂量)经足以涵盖至少2个剂量、至少4个剂量、至少6个剂量、至少12个剂量、或至少24个剂量、或多于24个剂量的一段时间以周期性间隔施用。可以将这种经一段时间以周期性间隔施用本公开文本的药物组合物视为一个“疗程”。例如,可以例如每两周一次(“Q2W”)、每三周一次(“Q3W”)、每四周一次(“Q4W”)或在更短或更长的时间段内施用剂量。这种周期性施用可以持续一段时间,例如约1至52周之间,或多于约52周。这种疗程可以分成不同的更短间隔的增量,每个增量在本文中称为“周期”,例如在2至8周之间,在此期间施用设定的剂量数。在每个周期期间,施用的剂量和/或频率可以相同或不同。可影响有效治疗受试者所需的剂量和时间设定的因素包括例如疾病或障碍的严重程度、制品、递送途径、先前的治疗、受试者的一般健康状况和/或年龄以及受试者中其他疾病的存在。此外,用治疗有效量的化合物治疗受试者可以包括单一治疗,或可以包括一系列治疗。

[0147] “给药方案”是其中在一个预定周期(或多个周期)内在一种预定频率(或一组此类

频率)下向患者施用一个预定剂量(或一组此类预定剂量)的剂量施用。本公开文本的一种给药方案包括以Q2W施用的约1mg/kg的剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。本公开文本的另一种给药方案包括以Q2W或Q4W施用的约3mg/kg的剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。本公开文本的另一种给药方案包括以Q2W或Q4W施用的约10mg/kg的剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。本公开文本的另一种给药方案包括以Q3W施用的约375mg的统一剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。本公开文本的另一种给药方案包括以Q4W施用的约500mg的统一剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。本公开文本的另一种给药方案包括以Q4W施用的约750mg的统一剂量施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。

[0148] 具体考虑的是,在本公开文本的某些实施方案中,药物组合物的施用以预定频率或周期发生,或在这种预先安排的间隔的约1-3天内发生,使得施用发生在预先安排的剂量之前1-3天、之后1-3天或在当天,例如,每3周(± 3 天)一次。在此类实施方案中,可以通过IV输注施用本公开文本的瑞弗利单抗组合物。在某些实施方案中,以IV输注(其可以是连续静脉内输注或不连续静脉内输注)施用本公开文本的药物组合物。在某些实施方案中,将本公开文本的瑞弗利单抗组合物根据本公开文本的任何给药方案通过IV输注施用至少约1个月或更长、至少约3个月或更长、至少约4个月、至少约6个月或更长、或至少约12个月或多于约12个月的持续时间。治疗持续时间为至少约6个月或更长、或至少约12个月或多于约12个月,或直至观察到疾病减少或缓解、疾病稳定或毒性难以控制。在某些实施方案中,在观察到疾病减少或缓解或疾病稳定后,治疗继续进行一段时间。在某些实施方案中,治疗可由于疾患、不良事件等而暂停,并且在此类疾患、不良事件等消退、减少或改善后恢复。

[0149] 在本公开文本的方法的某些实施方案中,将药物组合物(即,瑞弗利单抗组合物)在包含合适的稀释剂(例如,0.9%氯化钠或D5W)的输注袋中稀释,以用于通过IV输注施用。由于可能发生输注或过敏反应,因此可以使用预防此类输注反应的前驱药物,并且在抗体施用期间可以观察过敏反应的预防措施。在一个实施方案中,经约30分钟至约120分钟、约30分钟至约90分钟、约30分钟至约60分钟、约30分钟、约60分钟或约120分钟向受试者施用IV输注。在某些实施方案中,经约30分钟或约60分钟向受试者施用IV输注。在其他实施方案中,经约30分钟向受试者施用IV输注。

[0150] 包含药物组合物(如本公开文本的瑞弗利单抗组合物)的给药溶液适合于静脉内施用,例如通过重力或使用固定输注泵。本公开文本的瑞弗利单抗组合物可以与0.9%氯化钠或D5W组合,以获得瑞弗利单抗给药溶液。在某些实施方案中,治疗剂量的施用经至少30分钟或至少60分钟。

[0151] 在一些实施方案中,向患者或受试者施用约3mg/kg至约10mg/kg的基于体重的剂量。在一个实施方案中,向患者或受试者施用约3mg/kg的基于体重的剂量。在另一个实施方案中,向患者或受试者施用约10mg/kg的基于体重的剂量。在另一个具体实施方案中,Q2W施用约3mg/kg至约10mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q2W施用约3mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q2W施用约10mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q3W施用约3mg/kg至约10mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q3W施用约3mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q3W施用约10mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q4W施用约3mg/kg至约10mg/kg的基于体重的剂量。在其他实施方案中,Q4W施用约10mg/kg的基于体重的剂量。

[0152] 在一个实施方案中,向患者或受试者施用药约375mg的统一剂量。在一个实施方案中,向患者或受试者施用药约500mg的统一剂量。在一个实施方案中,向患者或受试者施用药约750mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q2W施用药约375mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q2W施用药约500mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q2W施用药约750mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q3W施用药约375mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q3W施用药约500mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q3W施用药约750mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q4W施用药约375mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q4W施用药约500mg的统一剂量。在其他实施方案中,Q4W施用药约750mg的统一剂量。

[0153] 在一个实施方案中,此类剂量的施用经至少约30分钟或经至少约120分钟。在另一个实施方案中,此类剂量的施用经至少约30分钟或经至少约90分钟。在另一个实施方案中,此类剂量的施用经至少约30分钟或经至少约60分钟。在另一个实施方案中,瑞弗利单抗给药溶液的施用是通过连续输注至少约30分钟。在另一个实施方案中,瑞弗利单抗给药溶液的施用是通过连续输注至少约60分钟。

[0154] 为了形成给药溶液,可以将药物组合物(即,本公开文本的瑞弗利单抗组合物)添加到含有例如0.9%氯化钠或D5W(标称体积100mL或250mL)的容器(如IV袋)中。在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物在添加到含有0.9%氯化钠或D5W的容器中之前轻轻旋转。在一个实施方案中,容器是IV袋。在一个实施方案中,IV袋是聚氯乙烯(PVC)袋、聚烯烃共聚物(聚丙烯和聚乙烯)袋、含有二-2-乙基己基邻苯二甲酸酯(DEHP)的PVC袋、具有聚酰胺涂层的聚烯烃袋或乙烯乙酸乙烯酯(EVA)袋。在一个实施方案中,在施用期间使用管道过滤器(in-line filter)。在一个实施方案中,过滤器的孔径为0.2 μ m、5 μ m或15 μ m。在另一个实施方案中,使用0.2 μ m孔径的管道-管道过滤器(line-line filter)。在另一个实施方案中,过滤器是聚偏氟乙烯或乙酸纤维素过滤器。在另一个实施方案中,过滤器是聚醚砜(PES)过滤器。在一些实施方案中,将所需体积的本公开文本的药物组合物添加到IV袋中,并且可以例如轻轻倒置以混合给药溶液。

[0155] 在一个实施方案中,立即使用制备的给药溶液。在另一个实施方案中,将制备的给药溶液在约25 $^{\circ}$ C下储存约6小时或在约2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下储存至多约24小时。在另一个实施方案中,将在约2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下储存至多约24小时的制备的给药溶液在施用前在室温下储存持续4小时的平衡时间段。

[0156] 本公开文本的药物组合物、容器和试剂盒可以例如以治疗有效量或预防有效量用在用于治疗癌症并且在某些实施方案中用于治疗表达PD-L1的癌症的方法中。在一些实施方案中,本公开文本的方法包括向有需要的受试者例如以治疗有效量或预防有效量施用本公开文本的药物组合物以治疗癌症的步骤。在一些实施方案中,有待用本公开文本的药物组合物、容器和试剂盒治疗的癌症选自:肾上腺癌、AIDS相关癌症、腺泡状软组织肉瘤、肛门癌(包括肛管鳞状细胞癌(SCAC))、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓癌、乳腺癌(包括HER2+乳腺癌或三阴性乳腺癌(TNBC))、颈动脉体瘤、宫颈癌(包括HPV相关宫颈癌)、软骨肉瘤、脊索瘤、肾嫌色细胞癌、透明细胞癌、结肠癌、结直肠癌、结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、室管膜瘤、子宫内膜癌(包括未选择的子宫内膜癌、高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌、和/或DNA聚合酶 ϵ (POLE)外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌)、尤因肉瘤、骨外黏液样软骨肉瘤、胆囊或胆管癌(包括胆管细胞癌胆管癌)、胃癌(gastric cancer)、食管胃结合部(GEJ)癌、妊娠滋

养细胞疾病、生殖细胞肿瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、血液恶性肿瘤、肝细胞癌、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌(包括肾细胞癌(RCC)、透明细胞RCC、乳头状RCC和嫌色RCC)、白血病(包括急性髓系白血病)、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、肝癌(包括肝细胞癌肝癌(HCC))、淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL))、肺癌(包括小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC))、髓母细胞瘤、黑色素瘤(包括葡萄膜黑色素瘤)、脑膜瘤、间皮瘤(包括间皮咽癌)、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、外周神经鞘瘤、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌(包括转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC))、后葡萄膜黑色素瘤、肾转移癌、横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌(包括梅克尔细胞癌)、儿童小圆蓝细胞肿瘤(包括神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤)、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach cancer)、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌、尿路上皮癌和子宫癌。

[0157] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗选自以下的癌症:肛门癌、乳腺癌、宫颈癌、肾嫌色细胞癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、GEJ癌、神经胶质瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾转移癌、皮肤癌、尿路上皮癌和子宫癌。

[0158] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肛门癌。在另一个实施方案中,肛门癌是SCAC。

[0159] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肺癌。在另一个实施方案中,肺癌是NSCLC。

[0160] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗子宫内膜癌。在另一个实施方案中,子宫内膜癌是高MSI子宫内膜癌、dMMR子宫内膜癌和/或POLE外切核酸酶结构域突变阳性子宫内膜癌。

[0161] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗皮肤癌。在另一个实施方案中,皮肤癌是梅克尔细胞癌。

[0162] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗头颈癌。在另一个实施方案中,头颈癌是SCCHN。

[0163] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗前列腺癌。在另一个实施方案中,前列腺癌是mCRPC。

[0164] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肾癌。在另一个实施方案中,肾癌是RCC。在另一个实施方案中,肾癌是透明细胞RCC。

[0165] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗黑色素瘤。

[0166] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗尿路上皮癌。

[0167] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗鳞状细胞癌。

[0168] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗神经胶质瘤。

[0169] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗宫颈癌。

[0170] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肾癌。

[0171] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肾嫌色细胞癌。

[0172] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗肾转移癌。

[0173] 在一个实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗子宫癌。

[0174] 在一些实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗这种癌症,其中这种癌症是转移癌。在一些实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗这种癌症,其中这种癌症是转移癌。

[0175] 在某些此类实施方案中,将本公开文本的药物组合物用作新辅助疗法以用于治疗这种癌症。在某些此类实施方案中,将本公开文本的药物组合物用作辅助疗法以用于治疗这种癌症。在其他此类实施方案中,将本公开文本的药物组合物用作组合疗法的组分以用于治疗这种癌症。

[0176] 在某些实施方案中,将本公开文本的药物组合物用于治疗这种癌症,其中这种癌症表达PD-L1。由监管机构批准的用于鉴定表达PD-L1的癌症的方法和测试已被描述(参见例如FDA website:fda.gov/CompanionDiagnostics,并且包括例如PD-L1 IHC 22C3 pharmDx,另外的测试由Cheung等人,(2019),“Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology:Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP).”Appl Immunohistochem Mol Morphol 27 (10):699-714描述)。

实施例

[0177] 现在已经大体上描述了本公开文本,通过参考以下实施例将更容易地理解本公开文本,这些实施例是通过说明的方式来提供的,并不旨在限制本公开文本。

实施例1.

含有瑞弗利单抗的药物组合物的开发

[0178] 制备在小瓶中的液体组合物中包含瑞弗利单抗的稳定的、不含抗氧化剂的药物组合物(“瑞弗利单抗药物产品(DP)组合物”)。如本文所公开的,瑞弗利单抗包含PD-1结合结构域,该结合结构域包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链。轻链包含含有瑞弗利单抗的CDRL1、CDRL2和CDRL3的可变结构域(VL_{PD-1}),并且重链包含含有瑞弗利单抗的CDRH1、CDRH2和CDRH3的可变结构域(VH_{PD-1})。

1.1. 示例性瑞弗利单抗DP组合物的目标产品特征

[0179] 对于250mg、375mg和500mg小瓶,示例性瑞弗利单抗DP组合物的目标产品特征示于下表1中。

表1: 示例性瑞弗利单抗DP组合物(250 mg、375 mg和500 mg小瓶)的目标产品特征

产品属性	目标
剂型	注射：无菌水溶液
每小瓶的蛋白质含量	≥ 250 mg、≥ 375 mg或 ≥ 500 mg
剂量	250 mg、375 mg或500 mg
蛋白质浓度	≥ 25 mg/mL
保质期	在2°C-8°C下≥ 24个月
降解物/杂质	低于安全阈值
聚集体	< 5%

1.2. 示例性瑞弗利单抗药物产品 (DP) 组合物的开发汇总

[0180] 最初,选择10mg/mL的蛋白质浓度来测定pH、赋形剂和表面活性剂的影响。在不同的储存温度、室温下的搅拌应力以及在冷冻解冻条件下评价瑞弗利单抗产品稳定性。一旦选择了最佳配制缓冲液,就在不同的储存温度、室温下的搅拌应力以及在冷冻-解冻条件下评价25mg/mL的瑞弗利单抗产品稳定性。

[0181] 在这些研究中,在不使用抗氧化剂(例如,组氨酸、甲硫氨酸)的情况下配制瑞弗利单抗。在蔗糖、氯化钠和聚山梨醇酯80(PS80)的存在下,在pH 5(10mM乙酸钠缓冲液)与pH 6(10mM磷酸盐缓冲液)之间比较瑞弗利单抗的稳定性。如下所述,即使在稳定剂的存在下,瑞弗利单抗在pH 6的磷酸钠缓冲液中也沉淀并形成可见颗粒。观察到瑞弗利单抗在pH 5的乙酸钠缓冲液中在不同的应力条件下更稳定,并且蔗糖的存在进一步稳定了蛋白质。因此,在本实施例中,选择10mM乙酸钠缓冲液(3mM冰乙酸、7mM乙酸钠)(pH 5)作为配制缓冲液以用于进一步开发。

[0182] 为了实现适合于静脉内(i.v.)施用的张力,单独评价非离子渗透物蔗糖以及评价非离子渗透物蔗糖与离子渗透物氯化钠的组合对此示例性药物配制品中的瑞弗利单抗的影响。还评价了表面活性剂PS80的添加以确定稳定性是否增强。基于研究结果,选择在10mM乙酸钠(在本文中也称为10mM乙酸盐)(pH 5)中的9%蔗糖、0.01%聚山梨醇酯80作为配制缓冲液以用于本实施例中的进一步评价。下文更详细地描述了研究和结果。

1.3. 10mg/mL蛋白浓度的稳定性的评价

1.3.1. 冷冻解冻研究

[0183] 进行冷冻/解冻研究以评估在-80°C下冷冻和25°C下解冻进行五个循环对所筛选的四种示例性配制品中瑞弗利单抗的稳定性的影响。通过高精度液体颗粒计数(“HIAC”)、尺寸排阻高效液相色谱(“SE-HPLC”)以及还原和非还原毛细管电泳-十二烷基硫酸钠(“CE-SDS”)在初始和1、3和5个循环后分析样品的外观、亚可见颗粒。在所有条件下的溶液的外观都是透明且无色的溶液,没有可见颗粒。另外的分析结果汇总于表2中。

表2: 在10 mM乙酸盐(pH 5)中的10 mg/mL瑞弗利单抗溶液的HIAC、SE-HPLC以及还原和非还原CE-SDS结果的冷冻-解冻循环研究结果*				
测试	9%蔗糖	9%蔗糖, 0.01% PS80	50 mM NaCl, 6%蔗糖	50 mM NaCl, 6%蔗糖, 0.01% PS80
粒度	累积颗粒计数/mL			
初始				
≥2 μm	16,305	6,238	124,760	3,105
≥5 μm	638	505	10,096	267
≥10 μm	114	67	1,336	57
≥25 μm	0	0	0	10
5个循环				
≥2 μm	36,152	2,467	49,332	129,124
≥5 μm	16,829	248	4,952	1,981
≥10 μm	10,038	57	1,144	105
≥25 μm	1,552	0	0	10
SE-HPLC	HMWS%			
初始	2.3	2.3	2.4	2.4
循环1	2.4	2.3	2.4	2.4
循环3	2.5	2.3	2.5	2.4
循环5	2.6	2.3	2.5	2.2
还原CE-SDS	主峰%(HC + LC)			
初始	96.7	96.6	96.3	97.7
循环5	97.5	96.7	97.5	97.1
非还原CE-SDS	主峰(%)			
初始	98.4	98.3	98.0	97.3
循环5	97.6	97.8	97.8	97.0

*表2中使用的缩写:HMWS=高分子量物质;HC=重链;LC=轻链。

[0184] 获得的结果表明,在多次冷冻解冻后,在仅蔗糖的条件下,在不存在PS80的情况下形成显著更多的亚可见颗粒,并且PS80的存在导致亚可见颗粒的显著减少。然而,在有或没有PS80的情况下在50mM氯化钠的存在下,在初始条件下和在5个冷冻解冻循环后观察到更多的亚可见颗粒。对于四种配制品中的任一种,在五个冷冻/解冻循环后,通过还原和非还原CE-SDS没有观察到HMW物质或纯度的显著变化。根据冷冻/解冻研究,9%蔗糖、0.01% PS80、10mM乙酸盐(pH 5)是示例性配制品中瑞弗利单抗最稳定的。

1.3.2. 搅拌研究

[0185] 在25°C下以250rpm进行搅拌研究持续5天,以评价筛选期间所有四种示例性配制品的稳定性。在T=0(无搅拌)、1、3和5天分析样品的HIAC、SE-HPLC、还原和非还原CE-SDS。结果汇总于表3中。

测试	9%蔗糖	9%蔗糖 0.01% PS80	50 mM NaCl 6%蔗糖	50 mM NaCl, 6%蔗糖 0.01% PS80
粒度	累积颗粒计数/mL			
初始(无搅拌)				
≥2 μm	16,305	6238	124,760	3,105
≥5 μm	638	505	10,096	267
≥10 μm	114	67	1,336	57
≥25 μm	0	0	0	10
搅拌5天				
≥2 μm	4,286	4,229	84,572	2,905
≥5 μm	238	486	9,716	248
≥10 μm	0	124	2476	77

测试	9%蔗糖	9%蔗糖 0.01% PS80	50 mM NaCl 6%蔗糖	50 mM NaCl, 6%蔗糖 0.01% PS80
≥25 μm	0	10	192	0
SE-HPLC				
HMWS%				
初始(无搅拌)	2.3	2.3	2.4	2.4
T = 1天	2.2	2.2	2.2	2.2
T = 3天	2.0	2.0	2.2	2.2
T = 5天	2.0	2.0	2.0	2.1
还原CE				
主峰%(HC + LC)				
初始(无搅拌)	96.7	96.6	96.3	97.7
T = 5天	97.3	96.9	97.1	97.3
非还原CE				
主峰(%)				
初始(无搅拌)	98.4	98.3	98.0	97.3
T = 5天	96.3	96.8	98.5	96.3

*表3中使用的缩写:HMWS=高分子量物质;HC=重链;LC=轻链。

[0186] 在初始时间点,与蔗糖加PS80条件相比,在仅蔗糖的条件(无PS80)下的亚可见颗粒含量更高。在存在氯化钠和不存在PS80的情况下,亚可见颗粒含量显著升高。在盐条件下PS80的存在减少了亚可见颗粒,并且水平与初始和振荡5天后是可比的。对于四种制品中的任一种,在五天振荡后,通过还原和非还原CE-SDS没有观察到HMW物质或纯度的显著变化。

1.3.3. 加速和应力热研究

[0187] 将四种示例性10mg/mL乙酸盐组合物中的瑞弗利单抗在25°C的加速条件和40°C的应力条件下储存三周。在初始、1、2和3周时间点分析样品的外观和SE-HPLC,以确定稳定性。外观分析显示,所有样品在所有时间点均为透明且无色的溶液,无可见颗粒。加速和应力条件下的SE-HPLC结果示于表4中。

测试	9%蔗糖	9%蔗糖, 0.01% PS80	50 mM NaCl, 6%蔗糖	50 mM NaCl, 6%蔗糖, 0.01% PS80
SE-HPLC	HMWS%			
初始	2.3	2.3	2.4	2.4
T = 1w 在25°C下	1.8	1.8	1.8	1.8
T = 2w 在25°C下	1.6	1.6	1.6	1.7
T = 3w 在25°C下	1.6	1.6	1.6	1.6
T = 1w 在40°C下	1.3	1.3	1.5	1.5
T = 2w 在40°C下	1.4	1.5	1.8	1.8
T = 3w 在40°C下	1.6	1.6	2.0	2.1

*表4中使用的缩写:T=时间;w=周;HMWS=高分子量物质。

[0188] 结果显示,所有四种乙酸盐组合物在25°C下稳定3周,然而,与不存在氯化钠的配制品相比,当在40°C下在氯化钠的存在下储存时,瑞弗利单抗的HMW物质更快速地形成。这些结果证明了在应力条件下的良好稳定性特征,进一步证明了在10mM乙酸盐(pH 5)中9%蔗糖、0.01% PS80是瑞弗利单抗的合适配制缓冲液。

[0189] 在10mM乙酸盐、9%蔗糖和0.01% PS80中的瑞弗利单抗被评价为合适的DP组合物,并评价从加速(25°C)稳定性研究中储存的样品以确定在储存1个月后是否观察到电荷异质性的任何变化。表5中示出的cIEF证实可接受的电荷变体稳定性特征。

测试 cIEF	9%蔗糖, 0.01% PS80		
	AV%	MCP%	BV%
初始	24.0	71.2	4.8
T = 1M 在25°C下	24.6	70.0	5.4

*表5中使用的缩写:T=时间;M=月;AV=酸性电荷变体;MCP=主电荷峰;BV=碱性电荷变体。

1.4. 在选择的蛋白质浓度(25mg/mL)下的稳定性的评价

[0190] 基于在早期临床研究期间计划用于剂量递增和扩展研究的临床给药,以及在更高的蛋白质浓度下处理更小体积的便利性和根据给定强度的更小小瓶大小的适应性,将蛋白质浓度选择为25mg/mL。因此,以与10mg/mL研究相似的方式在25mg/mL下评价示例性DP组合物(10mM乙酸盐,pH 5,9%蔗糖,0.01%聚山梨醇酯80,pH 5.1)的稳定性。进行的研究包括冷冻/解冻研究(在-80°C下冷冻和25°C下解冻进行五个循环;表6)、搅拌研究(在25°C下以250rpm持续5天;表7)和加速储存研究(25°C加速储存条件持续1个月;表8)。

表6: 25 mg/mL瑞弗利单抗的亚可见颗粒、SE-HPLC、CE和cIEF的冷冻-解冻研究结果*

研究	亚可见颗粒计数(计数/mL)				SE-HPLC		CE		cIEF		
	粒度				M	HMW	非R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	%		%	%	%	%	%
初始	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
F/T 1个循环	NT	NT	NT	NT	98.6	1.3	97.5	95.3	23.2	72.0	4.8
F/T 3个循环	NT	NT	NT	NT	NT	NT	97.2	94.4	25.1	69.8	5.0
F/T 5个循环	884	119	35	6	98.7	1.3	97.4	94.9	23.7	71.6	4.7

表7: 25 mg/mL瑞弗利单抗的亚可见颗粒、SE-HPLC、CE和cIEF的搅拌研究结果*

研究	亚可见颗粒计数(计数/mL)				SE-HPLC		CE		cIEF		
	粒度				M	HMW	非R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	%		%	%	%	%	%
初始(无搅拌)	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
搅拌T = 1天	NT	NT	NT	NT	97.0	1.6	97.2	95.0	25.2	69.8	5.1
搅拌T = 3天	NT	NT	NT	NT	NT	NT	97.2	95.8	25.5	69.7	4.9
搅拌T = 5天	202	36	18	4	98.4	1.6	97.2	95.0	24.1	70.5	5.3

表8: 在25°C下储存期间25 mg/mL瑞弗利单抗的亚可见颗粒、SE-HPLC、CE和cIEF*

研究	亚可见颗粒计数(计数/mL)				SE-HPLC		CE		cIEF		
	粒度				M	HMW	非R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	%		%	%	%	%	%
初始	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
T = 1M 在25°C下	192	28	12	1	98.5	1.4	NT	NT	25.5	69.2	5.2

*表6-表8中使用的缩写:CE=毛细管电泳;M=单体;HMW=高分子量物质;非R=非还原;R=还原;T=时间;1M=1个月;M=单体;AV=酸性变体;BV=碱性变体;MCP=主电荷峰;F/T=冷冻/解冻。

[0191] 如表6-表8所示,通过HIAC光阻分析,配制品展示亚可见颗粒没有显著增加。另外,在通过SE-HPLC得出的HMW物质方面、通过非还原和还原CE-SDS得出的片段方面和通过cIEF得出的电荷异质性方面没有观察到显著变化。结果证明在配制品中25mg/mL瑞弗利单抗的可接受的稳定性。

[0192] 以25mg/mL瑞弗利单抗在10mM乙酸钠(0.95mg/mL三水合乙酸钠,0.18mg/mL冰乙

酸)、90mg/mL蔗糖和0.1mg/mL聚山梨醇酯80(pH 5.1)中配制瑞弗利单抗DP组合物。所选择的瑞弗利单抗DP组合物的组分示于下表9中。如表9所示在10mL或20mL 1型硼硅酸盐小瓶中提供瑞弗利单抗DP组合物:250mg/10mL(10mL小瓶)、375mg/15mL(20mL小瓶)或500mg/20mL(20mL小瓶)。

组分	DP组合物	量			
		每mL	10 mL/小瓶	15 mL/小瓶	20 mL/小瓶
瑞弗利单抗单克隆抗体	在配制缓冲液中25 mg/mL	25 mg	250 mg	375 mg	500 mg
冰乙酸	0.18 mg/mL	0.18mg	1.8 mg	2.7 mg	3.6 mg
三水合乙酸钠 [^]	0.95 mg/mL	0.95 mg	9.5 mg	14.25 mg	19 mg
蔗糖	90 mg/mL	90 mg	900 mg	1350 mg	1800 mg
聚山梨醇酯80(“PS80”)	0.10 mg/mL	0.10 mg	1.0 mg	1.5 mg	2 mg
注射用水	补足至1 mL	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积

[^]应理解,可以以获得约7mM的乙酸盐的最终浓度所需的量使用一水合乙酸钠和/或无水乙酸钠和/或三水合乙酸钠(例如,0.57mg/mL无水乙酸钠,或0.7mg/mL一水合乙酸钠)

1.5. 使用实验设计进行瑞弗利单抗组合物表征和鲁棒性研究

[0193] 然后进行实验设计(DoE)研究以验证用于所述用途的示例性瑞弗利单抗DP组合物的鲁棒性,并开发用于瑞弗利单抗DP组合物制造过程的控制策略。使用DoE研究证明示例性瑞弗利单抗DP组合物在超出目标组合物的一系列组合物参数上的鲁棒性,并且将瑞弗利单抗DP组合物在2°C-8°C的推荐储存温度下评价24个月并在25°C的加速温度条件下评价6个月。

[0194] 如表10和表11所示,研究五个组合物参数的范围。除了设计用于DoE研究设计的所有配制品(F1-F16),还评价中心点配制品(F9和F16)以及低(21mg/mL,F1、F4、F6、F7、F12和F15)和高(29mg/mL,F2、F3、F5、F8、F13和F14)蛋白质浓度配制品。在此研究中评价的所有配制品参数旨在在制造期间超过其各自浓度的上限和下限。例如,PS80的范围从0.02mg/mL到0.53mg/mL变化。在此特定情况下,被测试的值比制造期间的期望范围宽得多。在pH 4.5至pH 5.7内评价DoE研究pH。评价的蛋白质浓度范围为目标±15%。

参数	目标值	DoE 研究范围
蛋白质浓度	25 mg/mL	21-29 mg/mL
乙酸盐(乙酸和三水合乙酸钠)的组合浓度	10 mM	5-25 mM
pH	5.1	4.5-5.7
蔗糖	90 g/L	76-104 g/L
PS80	0.1 g/L	0.02-0.53 g/L

配制品编号	蔗糖(g/L)	pH	PS80(g/L) ^a	蛋白质浓度(g/L)	缓冲盐浓度(mM)
F1	76	4.5	0.19	21	10
F2	76	4.5	0.51	29	10
F3	76	5.7	0.25	29	10
F4	76	5.7	0.53	21	10
F5	104	4.5	0.21	29	10
F6	104	4.5	0.46	21	10
F7	104	5.7	0.18	21	10
F8	104	5.7	0.53	29	10
F9	90	5.1	0.08	25	10
F10	90	5.1	0.43	25	5
F11	90	5.1	0.41	25	25
F12	76	4.5	0.03	21	10
F13	76	5.7	0.03	29	10
F14	104	4.5	0.02	29	10
F15	104	5.7	0.03	21	10
F16	90	5.1	0.08	25	10

^a列出了实际PS80浓度,其在制备配制品后被定量。

[0195] 在经由切向流过滤制备指定的配制品之后,将产品稳定性在预期的长期储存条件(2°C-8°C)下评估长达48个月,并在加速条件(25°C)下评估6个月(参见实施例3)。

[0196] 在每个时间点,使用以下测定评价配制品变量对药物产品品质的影响:视觉外观、高效尺寸排阻色谱(SE-HPLC)、毛细管等电聚焦(cIEF)、蛋白质浓度(Abs₂₈₀)、亚可见颗粒计数(HIAC)、pH和PD-1结合ELISA。

[0197] 通过进行多变量分析(MVA)评价每个配制品变量对产品品质的统计学显著性。生成预测概况图以了解单独配制品参数与产品品质之间的关系以及每个配制品因素的重要性。

1.5.1. 使用实验设计进行配制品鲁棒性稳定性研究的结果

[0198] 实验设计和统计分析提供了对产品品质属性与所选配制品参数以及储存条件之间关系的理解。在5°C±3°C和25°C下储存6个月的配制品样品的预测概况图示于图1中。关于不同产品品质属性的配制品鲁棒性稳定性研究的结果在以下部分中讨论。

1.5.1.1. 通过SE-HPLC监测的单体%、HMW%和LMW物质%的结果

[0199] SE-HPLC研究证明,对于单体(M)%和HMW%二者,在2°C-8°C下储存的配制样品稳定6个月,数据趋势显示稳定性没有大的变化。对于单体含量,无论pH水平如何,在2°C-8°C下储存6个月后未检测到超过0.3%的降低。在25°C的加速储存条件下,单体纯度显示经6个月下降0.1%-2.6%。相应地,在所有16种配制品中,HMW%经6个月增加0.1%-2.2%。

[0200] 这些稳定性数据证明,在所评价的范围内,瑞弗利单抗配制品的pH、赋形剂和缓冲液条件的变化不会导致单体%、HMW%和LMW物质%随在推荐的2°C-8°C储存温度下的储存时间大的变化。

1.5.1.2. 通过cIEF监测的电荷异质性变化

[0201] 经由cIEF通过测量酸性变体 (“AV”)、主电荷峰 (“MCP”) 和碱性变体 (“BV”) 监测所有示例性配制品的电荷异质性。

[0202] 在测试的赋形剂和pH条件的范围内,在预期温度(2°C-8°C)下的储存仅导致电荷异质性的微小变化,并且对于在2°C-8°C下储存的配制品,没有发现任何配制品参数对电荷变体的统计学上显著的影响。在25°C下储存6个月后观察到更显著的变化。在25°C下,pH和PS80对示例性配制品的电荷异质性具有统计学上显著的影响。

[0203] 在2°C-8°C下,6个月后仅检测到AV的轻微增加,该增加不多于1.2%。在25°C下储存6个月后,配制品在pH 5.7和pH 4.5下的AV水平分别平均增加13.2%和14.4%。此外,在pH 5.1下,观察到目标配制品的AV增加12.8%。

[0204] 相应地,在长期条件(2°C-8°C)下储存6个月后,对于所有16种配制品观察到cIEF MCP结果的轻微变化。MCP水平的下降不多于0.6%。然而,在25°C的加速条件下,MCP水平降低至多14.5%。

[0205] 在2°C-8°C下,检测到BV的轻微下降,并且下降不多于0.9%。对于在25°C下储存长达6个月的样品,BV水平发生甚至更显著的变化,降低不多于4.9%。

[0206] 稳定性研究的结果显示,pH=5.1±0.3是在推荐的2°C-8°C储存时降解物最低时的pH范围。这些配制品鲁棒性稳定性研究证明,瑞弗利单抗配制品的赋形剂和缓冲液条件的pH仅导致在2°C-8°C的推荐储存温度下储存期间在所评价的范围内的电荷异质性特征的微小变化。电荷异质性变体的这些微小变化并未转化为瑞弗利单抗的相对效力的大变化。

1.5.1.3. 视觉外观和亚可见颗粒

[0207] 测定所有配制品在透明度和可见颗粒方面的外观。值得注意的是,相对于其他配制品,对于配制品F13观察到更高的具有沉淀物的乳白光(尤其是对于在2°C-8°C下储存的样品)。不希望受特定理论的束缚,这种物理不稳定性归因于以下每个单独的配制品参数在其最坏的边缘条件下的组合效应:最低的PS80含量、最低的蔗糖含量、最高的pH、以及最高的蛋白质浓度(引起蛋白质沉淀)。基于视觉外观结果和亚可见颗粒数据,所评价的PS80水平在稳定瑞弗利单抗DP组合物以防止颗粒形成方面是有效的。

1.6. 配制品开发汇总

[0208] 基于配制品开发研究,示例性的不含抗氧化剂的DP组合物(25mg/mL瑞弗利单抗、10mM乙酸盐、9%蔗糖和0.01% PS80 (pH 5.1))提供了良好的稳定性,并产生了浓度为25mg/mL的瑞弗利单抗的最佳组合物,并且这些研究考虑并支持更高的瑞弗利单抗浓度。作为后续步骤,配制品鲁棒性研究旨在通过改变一系列配制品参数来建立示例性瑞弗利单抗DP组合物的鲁棒性。与瑞弗利单抗DP的历史稳定性特征一致,与长期储存条件(2°C-8°C)相比,在升高的温度(25°C)的加速储存条件下,观察到更显著的化学降解效应。在2°C-8°C下,pH是对产品稳定性具有统计学上显著的影响的唯一配制品参数,然而观察到的变化实际上并不显著,因为实际值远在品质属性的规格内并且在一些情况下在测定可变性内。

[0209] 在加速储存条件(25°C)下,不同的pH和PS80水平随时间对聚集体形成(SE-HPLC)和电荷异质性(cIEF)具有影响。还观察到离子强度和蛋白质浓度分别对碱性变体和HMW%具有影响。但是,所有品质属性的实际值仍远在规格内。

[0210] 总之,从配制品鲁棒性研究收集的数据支持DP组合物的pH、PS80、蔗糖和缓冲液盐浓度规格。与其他描述的抗体组合物相反,DP组合物提供了不添加抗氧化剂的瑞弗利单抗的稳定组合物。

1.7. 如何在小瓶中提供瑞弗利单抗组合物

[0211] 将瑞弗利单抗DP组合物作为无菌缓冲水溶液提供,并呈现在盖有20mmFluroTec®和B2-40涂层丁基橡胶塞的符合USP和ph.Eur.标准的I型硼硅酸盐10mL(250mg/小瓶)或20mL(375mg/小瓶和500mg/小瓶)玻璃小瓶中。瑞弗利单抗DP组合物的组分提供于表9中。每个瑞弗利单抗DP组合物小瓶的标称含量为10mL、15mL或20mL。每个小瓶填充有0.6mL过量填充的液体。包括过量填充以确保足够的体积用于取出10mL(250mg)、15mL(375mg)和20mL(500mg)的瑞弗利单抗以用于剂量递送。通过可抽取体积测试来确定目标填充体积、可递送体积和小瓶/注射筒滞留体积。瑞弗利单抗DP组合物是无色至浅黄色、澄清至乳白色的溶液,其几乎不含可见颗粒。将如本部分所述提供的瑞弗利单抗DP组合物用于下文所述的施用相容性及长期和加速稳定性研究中。

实施例2.

瑞弗利单抗IV施用相容性研究

[0212] 瑞弗利单抗DP组合物可在单剂量小瓶中获得(参见实施例1.7),并且在生理盐水(0.9%氯化钠注射剂,USP)或D5W(5%右旋糖水溶液,USP)中稀释后以静脉内(IV)输注施用。基于待施用的量(例如375mg的统一剂量(应理解,对于基于体重的剂量,使用患者的体重和剂量来计算量))计算稀释度。为了制备输注液,在含有生理盐水或D5W的可商购IV施用袋中进行瑞弗利单抗的溶液稀释。用可商购的IV泵和IV施用管组从剂量制备好的0.9%氯化钠或D5W IV袋向患者施用输注溶液。如以下更详细描述,通过将剂量制备好的瑞弗利单抗稀释和在25°C下(长达6小时)和在2°C-8°C下长达24小时储存,并使用未过滤和过滤的IV输注套装IV施用瑞弗利单抗进行30分钟和60分钟的IV输注时间段来进行稳定性和相容性研究。

[0213] 在初始相容性研究中,将瑞弗利单抗DP组合物在IV袋中稀释,保持在25°C,该IV袋与临床上常用的那些具有相同的组成,即聚烯烃共聚物(聚丙烯和聚乙烯)、含有DEHP的PVC、具有聚酰胺涂层的聚烯烃和EVA。测试IV袋中的稀释方案遵循括号法(bracketing approach),由此针对每个IV袋类型测试代表高剂量浓度和低剂量浓度的多个药物浓度(1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL)。如通过尺寸排阻色谱(SE-HPLC)和蛋白质浓度回收所评估的,在所有条件和时间点下瑞弗利单抗的结构完整性得以保持。这些研究支持当将本公开文本的药物组合物在PVC、聚烯烃和聚烯烃共聚物IV袋中的0.9%氯化钠或D5W中稀释时瑞弗利单抗的稳定性及其用于临床施用的相容性。

2.1. 瑞弗利单抗的使用中相容性研究的概述

[0214] 使用生理盐水作为稀释剂进行一项瑞弗利单抗相容性研究。使用D5W作为稀释剂进行第二瑞弗利单抗相容性研究。进行第三相容性研究,以实施经过滤的延伸套装,以减少任何亚可见的蛋白质颗粒。进行这些研究以证明示例性瑞弗利单抗DP组合物在采用具有0.2µm、5µm或15µm孔径过滤器的IV输注套装的情况下的相容性和稳定性。进行第四研究以针对示例性瑞弗利单抗给药溶液制剂的短期稳定性评价IV溶液的温度循环和振荡研究,以模拟将制备的IV袋从临床药房运输到卫星站点进行施用。

[0215] 测试的IV袋、输注套装和过滤器的类型汇总于表12-表14中。

接触材料	每袋体积	生理盐水	D5W
聚氯乙烯(PVC)和二-2-乙基己基邻苯二甲酸酯(DEHP)	100 mL和250 mL	√	√
聚烯烃共聚物	100 mL和250 mL	√	√
具有聚酰胺的聚烯烃	100 mL和250 mL	√	√
乙烯乙酸乙烯酯(EVA)	100 mL和250 mL	√	√

描述	接触材料
带有0.2 μm管道聚醚砜(PES)过滤器的施用套装, 例如来自Becton & Dickinson的Alaris®	聚乙烯(PE)
带有0.2 μm管道PES过滤器的施用套装, 例如来自B.Braun的Infusomat®	聚氨酯(PUR)
带有0.2 μm管道PES过滤器的施用套装, 例如来自Baxter的Continu-Flo®	聚氯乙烯(PVC)和二-2-乙基己基邻苯二甲酸酯(DEHP)

描述	接触材料
15 μm筛网过滤器	筛网膜
5.0 μm膜过滤器	聚醚砜(PES)
0.2 μm膜过滤器	聚偏氟乙烯(PVDF)
0.2 μm膜过滤器	乙酸纤维素(CA)

2.2. 瑞弗利单抗与0.9%生理盐水的使用中相容性评价

[0216] 评价在由不同类型材料构成的不同大小的IV袋(100mL和250mL)(表12)、不同的施用套装(表13)和管道0.2μm PES膜无菌过滤器中示例性瑞弗利单抗DP组合物中的瑞弗利单抗(浓度为1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL)与生理盐水的相容性。

2.2.1. 研究设计

[0217] 将示例性瑞弗利单抗DP组合物中的瑞弗利单抗在100mL或250mL的含有生理盐水的IV袋(表12)中用生理盐水以1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL的浓度稀释。对于1.4mg/mL瑞弗利单抗IV溶液制剂的浓度,使用250mL IV袋,并且对于4.5mg/mL和10mg/mL的浓度,使用100mL袋。然后将IV袋在室温下储存6小时并在2°C-8°C下储存24小时。在2°C-8°C下储存的袋之后总是有4小时的室温平衡时间段。在剂量制备完成后(T=0)和孵育时间段完成后从每个袋中收集样品(输注前样品)。

[0218] 在孵育时间段结束后,将袋连接到具有管道过滤器(低蛋白质结合型0.2μmPES膜过滤器)的对应IV施用套装。经25分钟(预期目标30分钟目标输注时间内的“最坏情况”)输注(通过模拟)这些袋的全部内容物,并且收集并测试“输注后”样品。

2.2.2. 结果

[0219] 这些研究的结果证明,对于所有测试组,在蛋白质浓度、pH、外观和大小分布(SE-HPLC)、电荷分布(cIEF)和通过ELISA得出的效力方面没有观察到显著变化。在两种条件下即在室温下孵育6小时和在冷藏温度下孵育24小时储存IV袋随后输注30分钟后,所有浓度的瑞弗利单抗的蛋白质回收百分比显示相对于每种条件下T=0时的蛋白质浓度没有显著变化。

[0220] 生理盐水中的输注溶液在输注前时间点具有增加的亚可见颗粒。然而,如输注后

的亚可见颗粒结果所示,管道过滤器输注套装能够减少亚可见微粒。在采用生理盐水作为施用混合物并使用PVC+DEHP IV袋和PE输注套装的情况下,低剂量(1.4mg/mL;表15)和高剂量(10mg/mL;表16)瑞弗利单抗的使用中相容性研究的代表性结果如下所示。

表15: 在(PVC + DEHP) IV袋和PE输注套装中在生理盐水中浓度为1.4 mg/mL的瑞弗利单抗的相容性*

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2°C-8°C下24小时		
		T=0	输注前	输注后	T=0	输注前	输注后
浓度	mg/mL	1.4	1.4	1.4	1.3	1.4	1.3
	T ₀ 浓度%	NA	100	100	NA	107.7	100
pH	pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L
	微粒	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
亚可见颗粒计数(每mL)	≥ 2 μm	1,389	1,059	696	734	1,016	153
	≥ 10 μm	71	48	53	28	53	1
	≥ 25 μm	3	5	1	2	4	0
SE-HPLC	单体%	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7
	HMWS%	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	LMWS%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
cIEF	主电荷峰%	74.8	NT	74.6	74.8	NT	74.3
	酸性变体%	17.5	NT	16.8	17.5	NT	17.8
	碱性变体%	7.8	NT	8.6	7.8	NT	8.0
ELISA	相对效力(%)	104	NT	98	104	NT	96

表16: 在PVC+DEHP IV袋和PE输注套装中在生理盐水中浓度为10 mg/mL的瑞弗利单抗的相容性*

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2°C-8°C下24小时		
		T ₀	输注前	输注后	T ₀	输注前	输注后
浓度	mg/mL	10.4	10.3	10.4	10.3	10.3	10.3
	T ₀ 浓度%	NA	99	100	NA	100	100
pH	pH	5.2	5.2	5.1	5.1	5.2	5.2
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L
	微粒	FP	FP	FP	FP	FP	FP
亚可见颗粒计数(每mL)	≥ 2 μm	1,658	1,651	114	937	1,919	128
	≥ 10 μm	28	37	4	12	42	4
	≥ 25 μm	2	0	0	1	1	0
SE-HPLC	单体%	98.3	98.4	98.4	98.3	98.4	98.4
	HMWS%	1.6	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5
	LMWS%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

表16: 在PVC+DEHP IV袋和PE输注套装中在生理盐水中浓度为10 mg/mL的瑞弗利单抗的相容性*

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2°C-8°C下24小时		
		T ₀	输注前	输注后	T ₀	输注前	输注后
cIEF	主电荷峰%	NT	NT	73.2	NT	NT	73.6
	酸性变体%	NT	NT	17.5	NT	NT	17.3
	碱性变体%	NT	NT	9.3	NT	NT	9.0
ELISA	相对效力(%)	NT	NT	112	NT	NT	115

*表15-表16中使用的缩写:T=时间;NA=不适用;NT=未测试;HMWS=高分子量物质;LMWS=低分子量物质;FP=不含颗粒;FNP=基本上不含可见颗粒;FPP=基本上不含蛋

白质颗粒;C=透明;L=无色。

2.3. 瑞弗利单抗与D5W的使用中相容性评价

[0221] 评价在由不同类型材料构成的不同大小的IV袋(100mL和250mL)(表12)、不同的施用套装(表13)和管道0.2 μ m PES膜无菌过滤器中示例性瑞弗利单抗DP组合物中的瑞弗利单抗(浓度为1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL)与D5W的相容性。

2.3.1. 研究设计

[0222] 将瑞弗利单抗在100mL或250mL的含有D5W的IV袋(表12)中用D5W以1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL的浓度稀释。对于1.4mg/mL瑞弗利单抗IV溶液制剂的浓度,使用250mL IV袋,并且对于4.5mg/mL和10mg/mL的浓度,使用100mL袋。然后将IV袋在室温下储存6小时并在2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下储存24小时。在2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下储存的袋之后总是有4小时的室温平衡时间段。在剂量制备完成后(T=0)和孵育时间段完成后从每个袋中收集样品(输注前样品)。

[0223] 在孵育时间段结束后,将袋连接到具有管道过滤器(低蛋白质结合型0.2 μ m PES膜过滤器)的对应IV施用套装。经25分钟(预期目标30分钟目标输注时间内的“最坏情况”)输注(通过模拟)这些袋的全部内容物,并且收集并测试“输注后”样品。

2.3.2. 结果

[0224] 这些研究的结果证明,对于所有测试组,在蛋白质浓度、pH、外观和大小分布(SE-HPLC)、电荷分布(cIEF)和通过ELISA得出的效力方面没有观察到显著变化。在两种条件下即在室温下孵育6小时和在冷藏温度下孵育24小时储存IV袋随后输注30分钟后,所有浓度的瑞弗利单抗的蛋白质回收百分比显示相对于每种条件下T=0时的蛋白质浓度没有显著变化。

[0225] 与使用生理盐水作为掺混液时相比,采用D5W的输注溶液在输注前时间点具有更少的亚可见颗粒形成。此外,如输注后的亚可见颗粒结果所示,管道过滤器输注套装能够减少亚可见微粒。在采用D5W作为施用混合物并使用PVC+DEHP IV袋和PE输注套装的情况下,低剂量(1.4mg/mL;表17)和高剂量(10mg/mL;表18)瑞弗利单抗的使用中相容性研究的代表性结果如下所示。

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下24小时		
		T ₀	输注前	输注后	T ₀	输注前	输注后
浓度	mg/mL	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.3
	T ₀ 浓度%	NA	100	93.3	NA	100	92.9
pH	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.2	5.2
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2°C-8°C下24小时		
		T ₀	输注前	输注后	T ₀	输注前	输注后
		微粒	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
亚可见颗粒计数(每mL)	≥ 2 μm	157	142	170	380	127	21
	≥ 10 μm	5	2	12	5	5	2
	≥ 25 μm	1	1	0	0	0	1
SE-HPLC	单体%	98.6	98.6	98.7	98.6	98.6	98.6
	HMWS%	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2
	LMWS%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
cIEF	主电荷峰%	74.8	NT	73.6	74.8	NT	74.7
	酸性变体%	17.5	NT	18.8	17.5	NT	18.8
	碱性变体%	7.8	NT	7.7	7.8	NT	6.5
ELISA	相对效力(%)	104	NT	69	104	NT	92

测试	报告的结果	在室温下6小时			在2°C-8°C下24小时		
		T ₀	输注前	输注后	T ₀	输注前	输注后
		浓度	T ₀ 浓度%	pH	澄清度	颜色	微粒
浓度	mg/mL	10.3	10.2	10.2	10.3	10.4	10.3
	T ₀ 浓度%	NA	99	99	NA	101	100
pH	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L
	微粒	FP	FP	FP	FP	FP	FP
亚可见颗粒计数(每mL)	≥ 2 μm	410	201	94	428	262	97
	≥ 10 μm	5	6	1	16	2	2
	≥ 25 μm	0	0	0	1	0	0
SE-HPLC	单体%	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4
	HMWS%	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	LMWS%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
cIEF	主电荷峰%	NT	NT	73.1	NT	NT	72.9
	酸性变体%	NT	NT	18.1	NT	NT	18.4
	碱性变体%	NT	NT	8.8	NT	NT	8.7
ELISA	相对效力(%)	NT	NT	93	NT	NT	99

*表17-表18中使用的缩写:T=时间;NA=不适用;NT=未测试;HMWS=高分子量物质;LMWS=低分子量物质;FP=不含颗粒;FNP=基本上不含可见颗粒;FPP=基本上不含蛋白质颗粒;C=透明;L=无色。

2.4. 瑞弗利单抗DP组合物与不同类型滤膜和孔径的使用中相容性评价

[0226] 在示例性瑞弗利单抗DP组合物的早期使用中相容性研究中,在采用生理盐水的情况下,在两种储存条件下即在25°C下6小时和在2°C-8°C下24小时孵育后,仅通过目视检查观察到一些可见和亚可见微粒。通过拉曼显微光谱术对可见微粒的表征证实颗粒的蛋白质性质。具有0.2μm低蛋白结合型管道过滤器的IV输注套装能够消除输注后样品中的可见微粒并减少亚可见微粒。进行更全面的研究,以评价不同膜材料(聚偏氟乙烯(PVDF)、聚醚砜(PES)和乙酸纤维素(CA)和大小(0.2μm、5μm和15μm))的过滤器的相容性和去除蛋白质亚可见和可见颗粒的能力。

2.4.1. 研究设计

[0227] 从示例性瑞弗利单抗DP组合物制备用生理盐水稀释的在三种浓度(1.4mg/mL、

4.5mg/mL和10mg/mL)下的瑞弗利单抗剂量。由于与D5W相比,用生理盐水作为掺混液观察到更多可见颗粒形成,因此仅将生理盐水用于IV溶液制备。在剂量制备完成后,将IV袋在2°C-8°C下储存过夜,随后为第二天在室温下4小时的平衡时间段,这代表产生颗粒的“最坏情况”。在剂量制备时(T=0)、在2°C-8°C下T=24小时、随后为在室温下4小时的平衡时间段(保持后)取样并测试,以及在模拟输注后(“输注后”)从最终分配池中取样并测试。

2.4.2. 结果

[0228] 所有大小的所有附加过滤器能够减少亚可见颗粒。总体而言,当在室温下储存6小时和在2°C-8°C下储存24小时之后使用管道或附加过滤器时,使用所有测试的材料对输注后样品没有产品品质影响。在采用0.2µm聚偏氟乙烯(PVDF)和乙酸纤维素(CA)过滤器的情况下,在生理盐水中的低剂量(1.4mg/mL;表19)和高剂量(10mg/mL;表20)瑞弗利单抗的使用中相容性研究的代表性结果示于以下。

表19: 在生理盐水中1.4 mg/mL瑞弗利单抗浓度下对0.2 µm聚偏氟乙烯(PVDF)和乙酸纤维素(CA)过滤器的测试结果*

品质属性	属性/单位	0.2 µm聚偏氟乙烯(PVDF)过滤器			0.2 µm乙酸纤维素(CA)过滤器		
		T = 0	保持后	输注后	T = 0	保持后	输注后
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L
	微粒	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
浓度	mg/mL	1.37	1.38	1.39	1.40	1.40	1.39
	初始%	NA	100.7	101.5	NA	100	99.3
pH	pH	5.4	5.1	5.2	5.1	5.1	5.1
SE-HPLC	单体%	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7
	总HMWS%	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
	总LMWS%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
亚可见微粒 (每mL)	≥ 2 µm	396	468	6	314	488	14
	≥ 10 µm	11	34	1	14	36	4
	≥ 25 µm	0	4	0	2	3	0
cIEF	主电荷峰%	74.8	NT	75.1	74.8	NT	75.7
	酸性变体%	17.5	NT	16.3	17.5	NT	15.9
	碱性变体%	7.8	NT	8.6	7.8	NT	8.4
ELISA结合	相对效力(%)	104	NT	93	104	NT	105

表20: 在生理盐水中10 mg/mL瑞弗利单抗浓度下对0.2 µm聚偏氟乙烯(PVDF)和乙酸纤维素(CA)过滤器的测试结果*

品质属性	属性/单位	0.2 µm聚偏氟乙烯(PVDF)过滤器			0.2 µm乙酸纤维素(CA)过滤器		
		T = 0	保持后	输注后	T = 0	保持后	输注后
外观	澄清度	C	C	C	C	C	C
	颜色	L	L	L	L	L	L
	微粒	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
浓度	mg/mL	10.17	10.15	10.17	10.26	10.20	10.16
	初始%	NA	99.8	100	NA	99.4	99.0
pH	pH	5.1	5.2	5.2	5.1	5.1	5.1
SE-HPLC	单体%	98.4	98.3	98.3	98.3	98.3	98.3

品质属性	属性/单位	0.2 μm聚偏氟乙烯(PVDF)过滤器			0.2 μm乙酸纤维素(CA)过滤器		
		T = 0	保持后	输注后	T = 0	保持后	输注后
		总HMWS%	1.6	1.4	1.5	1.4	1.4
总LMWS%	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	
亚可见微粒 (每mL)	≥ 2 μm	1,196	1,641	711	487	1,452	189
	≥ 10 μm	66	15	30	10	35	20
	≥ 25 μm	0	0	1	0	2	1
cIEF	主电荷峰%	73.4	NT	74.1	73.4	NT	74.1
	酸性变体%	17.6	NT	16.5	17.6	NT	16.7
	碱性变体%	9.0	NT	9.4	9.0	NT	9.2
ELISA结合	相对效力(%)	111	NT	91	111	NT	98

*表19-表20中使用的缩写:T=时间;NA=不适用;NT=未测试;HMWS=高分子量物质;LMWS=低分子量物质;FP=不含颗粒;FNP=基本上不含可见颗粒;FPP=基本上不含蛋白质颗粒;C=透明;L=无色。

2.5. IV施用袋制剂的温度循环和振荡研究

[0229] IV施用溶液的温度循环和振荡研究评估了示例性瑞弗利单抗给药溶液制剂的短期稳定性,以模拟将制备的IV袋从临床药房运输到卫星站点进行施用。评价两种浓度水平(1.4mg/mL(低剂量)和10mg/mL(高剂量)),以涵括在IV袋中稀释后瑞弗利单抗的浓度范围。选择生理盐水作为用于研究的稀释剂。在稀释剂中制备高和低浓度的瑞弗利单抗IV制剂,并在室温下保持6小时,然后在2°C-8°C下保持过夜,然后在室温下再保持6小时,这代表使用中相容性的潜在“最坏情况”保持时间情境。在此温度循环之后,将样品振荡以模拟在将IV袋运输至施用现场期间可能发生的潜在振荡。

2.5.1. 研究设计

[0230] 通过使用在250mL盐水IV袋(低剂量)中的示例性375mg瑞弗利单抗DP组合物和和在100mL盐水IV袋(高剂量)中的示例性1,000mg瑞弗利单抗DP组合物来制备IV施用溶液浓度。范围涵盖Q4W 500mg的瑞弗利单抗有效剂量。通过在添加瑞弗利单抗DP组合物之前从袋中取出15mL(针对1.4mg/mL的低浓度)或50mL(针对10mg/mL的高浓度)的生理盐水来制备IV袋。IV袋中详细的剂量制备和最终瑞弗利单抗浓度描述于下

表21中。

剂量(mg)	列出的IV袋体积(mL)	标称IV袋填充体积(mL)	去除的稀释剂体积(mL)	添加到IV袋中的DP体积(mL)	最终给药溶液浓度(mg/mL)	施用速率(输注时间)
375	250	270 ± 10	15.0	15.0	1.4 ± 0.1	10.8 min/mL (23 min)
1,000	100	110 ± 5	50.0	40.0 (需要2个DP小瓶)	10.0 ± 0.5	4.0 min/mL (25 min)

[0231] 在完成剂量制备后,从在30mL聚乙烯对苯二甲酸二醇改性的(“PETG”)瓶中的袋中收集15mL样品(T=0)。样品收集后,将袋在室温下储存6小时,然后在2°C-8°C下保持过夜,随后为在室温下第二个6小时的平衡时间段。

[0232] 在温度循环之后,从袋中收集第二个15mL样品,然后将袋放置在被编程为以

100RPM振荡60分钟的定轨摇床上。应用该定轨摇床来模拟将制备的IV袋从临床药房运输到卫星站点以进行施用。

[0233] 在振荡完成后,直接从袋中取出样品用于分析测试。随后在通过含有0.2 μ m管道过滤器的施用套装输注后取样。研究设计描述于表22中。表23列出了在研究的不同阶段进行的分析测试方法。

表22: 研究设计概述		
	稀释剂: 生理盐水	
IV袋材料	IV袋制剂中的瑞弗利单抗浓度	采样点
聚烯烃(聚丙烯和聚乙烯共聚物)	1.4 mg/mL (在250 mL IV袋中375 mg) 10 mg/mL (在100 mL IV袋中1000 mg)	制备后立即(T=0) 温度循环(室温下6小时→ 2°C-8°C过夜→室温下6小时)后 振荡(在100 RPM下60 min)后 通过含有0.2 μ m管道过滤器的IV管线输注后

表23: 针对温度循环和振荡研究进行的分析测试				
测试	T=0	温度循环后	振荡后	管道过滤器输注后 (如果需要)
浓度(A280)	X	X	X	X
pH	X	X	X	未测试
外观	X	X	X	X
亚可见颗粒 (HIAC)	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	未测试
效力 (ELISA)	X	未测试	X	未测试
cIEF	X	未测试	X	未测试

2.5.2. 结果

[0234] IV袋温度循环和振荡研究结果示于表24中。总之,如所预期的,对于两种剂量,溶液pH和浓度在温度循环和振荡之后没有改变。对于两种剂量,输注后样品的浓度保持不变,并且保持一致。视觉外观结果证实振荡后样品中可见颗粒的存在。HIAC结果(显示在温度循环和振荡后亚可见颗粒显著增加)证实这些观察结果。通过含有0.2 μ m管道过滤器的施用套装进行IV袋的输注成功地减少亚可见颗粒的数量。反渗透去离子(“RODI”)水空白在HIAC中显示大量 $\geq 2\mu$ m的颗粒,因此将报告的样品结果调整为减去RODI空白计数。SE-HPLC结果显示两种剂量的单体峰和HMW物质百分比没有变化。cIEF结果显示两种剂量的样品之间的电荷特征相似,并且保持在接受标准内。此外,对于两种剂量,T=0和振荡后样品的效力结果是一致的,并且保持在接受标准内。

测试	属性/单位	低剂量(1.4 mg/mL)				高剂量(10 mg/mL)			
		时间 T = 0	PTC	PS	PI	时间 T = 0	PTC	PS	PI
视觉外观	澄清度	C	C	SO	SO	SO	SO	SO	SO
	颜色	L	L	L	L	L	L	L	L
	颗粒	MP	MP	CP	FP	MP	MP	CP	FP
浓度 (A280)	mg/mL	1.4	1.4	1.4	1.4	9.8	9.8	9.7	9.6
pH	pH	5.2	5.2	5.1	NT	5.2	5.1	5.2	NT
SE-HPLC	单体%	98.6	98.6	98.3	NT	98.4	98.4	97.4	NT
	总 HMWS%	1.3	1.3	1.6		1.6	1.6	2.5	

测试	属性/单位	低剂量(1.4 mg/mL)				高剂量(10 mg/mL)			
		时间 T = 0	PTC	PS	PI	时间 T = 0	PTC	PS	PI
	总LMWS%	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1	
亚可见颗粒 (HIAC) ^a	≥ 2 μm	1,547	16,336	14,436	10,088	10,858	9,501	6,092	6,016
	≥ 10 μm	1	347	516	0	534	322	2,997	0
	≥ 25 μm	3	46	315	1	41	17	2,452	0
cIEF	主电荷峰%	75.2	NT	75.1	NT	73.3	NT	73.7	NT
	酸性变体%	16.9		16.8		17.5		17.3	
	碱性变体%	7.9		8.1		9.2		9.1	
效力 (ELISA)	相对 效力(%)	82	NT	84	NT	85	NT	92	NT

^aRODI水空白在HIAC中显示大量≥2μm的颗粒。此处列表的结果是减去了RODI空白计数的测量的颗粒计数。RODI空白计数: ≥2μm=3,183; ≥5μm=45; ≥10μm=13; ≥25μm=0。

*表24中使用的缩写: Conc. = 浓度; PTC = 温度循环后; PS = 振荡后; PI = 输注后; C = 透明; SO = 轻微乳白色; L = 无色; MP = 可含有可见颗粒; CP = 含有颗粒; FP = 不含颗粒; NT = 未测试。

2.6. 微生物激发测试

[0235] 进行微生物激发测试以确保在制备稀释的示例性瑞弗利单抗溶液期间在临床使用中处理时意外污染的情况下的患者安全。在此研究中, 将示例性瑞弗利单抗DP组合物在生理盐水或D5W中以两种浓度水平(1.4mg/mL和10mg/mL)稀释, 以涵括在IV袋中稀释后瑞弗利单抗的浓度范围。通过将大约10-100CFU/mL的以下五种微生物加上典型的皮肤污染物接种到经稀释的瑞弗利单抗制剂中来一式两份地进行微生物激发测试(表25)。

经测试的微生物	类型
金黄色葡萄球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>)	革兰氏阳性菌
铜绿假单胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	革兰氏阴性菌
大肠杆菌(<i>Escherichia coli</i>)	革兰氏阴性菌
白假丝酵母(<i>Candida albicans</i>)	酵母
巴西曲霉(<i>Aspergillus brasiliensis</i>)	霉菌
表皮葡萄球菌(<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	革兰氏阳性菌

[0236] 在进行微生物激发测试之前,证明了微生物计数方法(膜过滤方法)与瑞弗利单抗和微生物组合的适用性。没有微生物生长被定义为相比于T0值不多于 $0.5\log_{10}$ CFU/mL增加。

[0237] 在两种不同的储存条件下评价微生物生长,每种条件采用不同组的经稀释的瑞弗利单抗制剂。第一种条件是将含有经稀释的瑞弗利单抗的IV袋在 $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ 下储存48小时,随后立即在室温($20^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$)下储存12小时,这导致60小时的总储存时间。另一种条件是将经制备的IV袋在室温($20^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$)下储存16小时。在每个时间点,评价经稀释的瑞弗利单抗制剂的抗细菌/抗真菌特性和对微生物增殖的相对抗性。对于在 $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ 下储存随后室温孵育的样品,在生理盐水中以 1.4mg/mL (表26和表27)和 10mg/mL (表28和表29)稀释的瑞弗利单抗溶液的测试结果示于下文。对于在D5W中稀释的瑞弗利单抗DP组合物,测试结果汇总于表30和表31(1.4mg/mL)以及表32和表33(10mg/mL)中。

表26: 在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(1.4mg/mL)的微生物激发测试结果($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和 \log_{10} 单位与T = 0时相比的变化									
	$2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	\log_{10}	CFU/ mL	\log_{10}	CFU/ mL	\log_{10}	CFU/ mL	\log_{10}	CFU/ mL	\log_{10}
金黄色葡萄球菌	82	NA	76	0	61	-0.1	51	-0.2	49	-0.2
铜绿假单胞菌	55	NA	51	0	49	0	41	-0.1	41	-0.1
大肠杆菌	45	NA	41	-0.1	29	-0.2	25	-0.3	29	-0.2
白假丝酵母	41	NA	39	0	36	0	35	-0.1	37	-0.2
巴西曲霉	17	NA	15	0	10	-0.2	11	-0.2	11	-0.2
表皮葡萄球菌	53	NA	42	-0.1	27	-0.3	19	-0.4	16	-0.5

表27: 在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(1.4mg/mL)的微生物激发测试结果($20^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和 \log_{10} 单位与T = 0时相比的变化					
	$20^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/m L	\log_{10}	CFU/m L	\log_{10}	CFU/m L	\log_{10}
	金黄色葡萄球菌	51	-0.2	49	-0.2	43
铜绿假单胞菌	41	-0.1	22	-0.4	23	-0.3
大肠杆菌	27	-0.3	16	-0.5	17	-0.5
白假丝酵母	26	-0.2	21	-0.3	11	-0.6
巴西曲霉	10	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
表皮葡萄球菌	13	-0.6	0	-1.7	0	-1.7

表28：在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(10 mg/mL)的微生物激发测试结果(2°C-8°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化									
	2°C-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	86	NA	77	0	79	0	71	0	71	0
铜绿假单胞菌	57	NA	49	-0.1	47	-0.1	46	-0.1	44	-0.2
大肠杆菌	49	NA	41	-0.1	39	-0.1	25	-0.3	25	-0.3
白假丝酵母	49	NA	48	0	47	0	46	0	35	-0.2
巴西曲霉	19	NA	16	-0.1	14	-0.2	14	-0.2	14	-0.2
表皮葡萄球菌	55	NA	51	0	40	-0.1	37	-0.1	32	-0.2

表29：在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(10 mg/mL)的微生物激发测试结果(20°C-25°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化							
	20°C-25°C							
	48 h		52 h		56 h		60 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	71	0	68	-0.1	64	-0.1	61	-0.1
铜绿假单胞菌	44	-0.2	41	-0.2	38	-0.2	40	-0.2
大肠杆菌	25	-0.3	21	-0.4	21	-0.4	17	-0.5
白假丝酵母	35	-0.2	32	-0.2	23	-0.3	14	-0.6
巴西曲霉	14	-0.2	11	-0.3	10	-0.3	10	-0.3
表皮葡萄球菌	32	-0.2	25	-0.3	10	-0.7	9	-0.7

表30：在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(1.4 mg/mL)的微生物激发测试结果(2°C-8°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化									
	2°C-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	83	NA	52	-0.2	16	-0.7	5	-1.2	2	-0.5
铜绿假单胞菌	57	NA	41	-0.2	23	-0.4	10	-0.8	7	-1.0
大肠杆菌	44	NA	26	-0.3	16	-0.5	17	-1.5	9	-0.7
白假丝酵母	43	NA	38	0.0	32	-0.1	17	-0.4	15	-0.4
巴西曲霉	15	NA	11	-0.2	10	-0.2	10	-0.2	11	-0.2
表皮葡萄球菌	57	NA	48	-0.1	2	-1.5	0	-1.8	0	-1.8

表31: 在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(1.4 mg/mL)的微生物激发测试结果(20°C-25°C)*						
测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化					
	20°C-25°C					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	0	-1.9	0	-1.9	0	-1.9
铜绿假单胞菌	3	-1.3	0	-1.8	1	-1.8
大肠杆菌	2	-1.4	1	-1.7	2	-1.4
白假丝酵母	13	-0.5	14	-1.5	9	-0.6
巴西曲霉	10	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
表皮葡萄球菌	0	-1.8	0	-1.8	0	-1.8

表32: 在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(10 mg/mL)的微生物激发测试结果(2°C-8°C)*										
测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化									
	2°C-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	92	NA	53	-0.3	48	-0.3	18	-0.7	13	-0.9
铜绿假单胞菌	66	NA	53	-0.1	31	-0.3	32	-0.3	29	-0.3
大肠杆菌	57	NA	38	-0.2	24	-0.4	26	-0.4	14	-0.7
白假丝酵母	41	NA	37	0	31	-0.1	29	-0.2	27	-0.2
巴西曲霉	16	NA	14	-0.1	13	-0.1	11	-0.2	11	-0.2
表皮葡萄球菌	56	NA	38	-0.1	28	-0.3	0	-1.7	0	-1.7

表33: 在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品(10 mg/mL)的微生物激发测试结果(20°C-25°C)*						
测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化					
	20°C-25°C					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	5	-1.3	0	-2.0	0	-2.0
铜绿假单胞菌	19	-0.5	7	-1.0	8	-0.9
大肠杆菌	15	-0.6	13	-0.7	3	-1.3
白假丝酵母	25	-0.2	16	-0.4	11	-0.6
巴西曲霉	11	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
表皮葡萄球菌	0	-1.7	0	-1.7	0	-1.7

[0238] 对于在室温 (20°C - 25°C) 下进行的研究, 在生理盐水中稀释的瑞弗利单抗溶液的测试结果汇总于表34 (1.4mg/mL) 和表35 (10mg/mL) 中。对于在D5W中稀释的瑞弗利单抗溶液, 测试结果汇总于表36 (1.4mg/mL) 和表37 (10mg/mL) 中。

表34: 在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品 (1.4 mg/mL)的微生物激发测试结果(20°C-25°C)*										
测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log ₁₀ 单位与T = 0时相比的变化									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	96	NA	89	-0.1	91	0	90	0	91	0
铜绿假单胞菌	77	NA	73	0	70	-0.1	66	-0.1	65	-0.1
大肠杆菌	76	NA	54	-0.2	61	-0.1	57	-0.1	56	-0.2
白假丝酵母	15	NA	16	0	14	-0.1	16	0	16	0
巴西曲霉	16	NA	16	0	15	0	15	0	15	0
表皮葡萄球菌	46	NA	48	0	47	0	46	0	32	-0.2

表35: 在0.9%生理盐水中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品)10 mg/mL)的微生物激发测试结果)20°C-25°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log10单位与T = 0时相比的变化									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	96	NA	86	-0.1	77	-0.1	92	0	92	0
铜绿假单胞菌	75	NA	73	0	70	-0.1	75	0	73	0
大肠杆菌	67	NA	57	0	53	-0.1	53	-0.1	53	-0.1
白假丝酵母	14	NA	17	0.1	17	0.1	14	0	14	0
巴西曲霉	15	NA	15	0	16	0	15	0	16	0
表皮葡萄球菌	45	NA	39	-0.1	42	-0.1	50	0	29	-0.2

表36: 在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品)1.4 mg/mL)的微生物激发测试结果)20°C-25°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log10单位与T = 0时相比的变化									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	96	NA	56	-0.3	18	-0.7	13	-0.9	4	-1.4
铜绿假单胞菌	78	NA	74	0	71	0	69	-0.1	75	0
大肠杆菌	68	NA	48	-0.1	56	-0.1	52	-0.1	50	-0.1
白假丝酵母	19	NA	17	-0.1	16	-0.1	13	-0.2	15	-0.1
巴西曲霉	16	NA	16	0	16	0	15	0	15	0
表皮葡萄球菌	60	NA	39	-0.2	28	-0.4	31	-0.3	36	-0.2

表37: 在D5W中的经稀释的瑞弗利单抗药物产品)10 mg/mL)的微生物激发测试结果)20°C-25°C)*

测试微生物	微生物计数(CFU/mL)和log10单位与T = 0时相比的变化									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
金黄色葡萄球菌	93	NA	79	-0.1	52	-0.3	26	-0.6	17	-0.8
铜绿假单胞菌	77	NA	71	0	78	0	80	0	73	0
大肠杆菌	61	NA	47	-0.1	46	-0.1	51	-0.1	52	-0.1
白假丝酵母	15	NA	15	0	14	-0.1	17	0	15	0
巴西曲霉	17	NA	15	0	15	0	15	0	15	0
表皮葡萄球菌	53	NA	50	0	37	-0.1	44	-0.1	23	-0.3

*表26-表37中使用的缩写:CFU=菌落形成单位;NA=不适用;T=时间。

[0239] 对于以两种浓度稀释在0.9%生理盐水中的瑞弗利单抗DP组合物,在测试的持续时间内以及在两种温度条件下,观察到六种所测试的生物中的任何一种的微生物计数没有

增加(即与T=0值相比,不多于0.51log₁₀ CFU/mL的增加)。对于在D5W中稀释的瑞弗利单抗DP组合物,在两种浓度水平和两种储存条件下,在任何测试样品中,所测试的微生物都没有显示随时间的任何生长。对于一些瑞弗利单抗稀释液,某些微生物的微生物计数显示随时间降低。对于接种了两种革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的样品,这种现象更为显著。总之,在0.9%生理盐水和D5W二者中,经稀释的瑞弗利单抗溶液的组合都没有展现出微生物数量随时间的任何增加。

2.7. 瑞弗利单抗施用相容性研究的结论

[0240] 本公开文本的瑞弗利单抗药物组合物显示在1.4mg/mL、4.5mg/mL和10mg/mL的浓度下与不同构造材料的IV袋中的生理盐水和D5W溶液相容,并且还使用的所有不同施用套装相容。结果支持30min的瑞弗利单抗IV溶液施用时间以及IV袋制剂在室温下长达6小时和在2°C-8°C下24小时的储存。此外,所有经测试的不同材料和孔径的管道或附加过滤器与瑞弗利单抗相容。

[0241] 温度循环和振荡研究的结果显示,在“最坏情况”储存和振荡模拟条件下,在1.4mg/mL和10mg/mL浓度下,观察到可见和亚可见颗粒(≥10和25μm)增加,没有其他产品品质影响。然而,在通过管道过滤器输注后,没有可见颗粒残留,并且亚可见颗粒显著减少。

[0242] 进行微生物激发测试以确保在制备瑞弗利单抗IV输注溶液期间在使用中处理时的患者安全。为了反映IV制剂在冰箱和室温下的潜在临床储存,将在生理盐水和5%右旋糖溶液中稀释的瑞弗利单抗IV制剂在以下两种不同条件下储存:2°C-8°C下储存48小时、随后在室温下再储存12小时,和在室温下储存12小时。微生物激发研究的结果还支持所提出的将瑞弗利单抗IV袋制剂在室温下储存长达6小时和在2°C-8°C下储存24小时。

实施例3.

长期和加速稳定性研究

[0243] 在塞住的10mL或20mL玻璃小瓶中进行示例性瑞弗利单抗DP组合物的长期和加速稳定性研究。评价在2°C-8°C的推荐条件下储存长达60个月并在25°C的加速条件下储存长达6个月的瑞弗利单抗DP组合物的稳定性。

3.1. 实验计划

[0244] 对在2°C-8°C和25°C储存条件下所使用的测试和总体上评价的间隔的汇总分别呈现在表38A和表38B中。对12个不同批次的示例性瑞弗利单抗DP组合物进行这些研究。大多数研究是在小瓶倒置的情况下进行的,并且至少一项研究是在小瓶直立的情况下进行的。

表38A: 在2°C-8°C下储存的稳定性测试时间点

测试描述	测试间隔(月)										
	0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60
通过A ₂₈₀ 得出的蛋白质浓度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
效力; PD-1结合ELISA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
还原CE-LDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非还原CE-LDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
cIEF	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
外观	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重量渗透压摩尔浓度	X	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X
亚可见微粒	X	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X

测试描述 ^a	测试间隔(月)				
	0	1	3	5	6
通过A ₂₈₀ 得出的蛋白质浓度	X	X	X	X	X
效力; PD-1结合ELISA	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X
还原CE-LDS	X	X	X	X	X
非还原CE-LDS	X	X	X	X	X
cIEF	X	X	X	X	X
外观	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
重量渗透压摩尔浓度	X	NS	NS	NS	X
亚可见微粒	X	NS	NS	NS	X

表38A-表38B中使用的缩写:CE-LDS=在十二烷基硫酸锂的存在下的毛细管电泳; ELISA=酶联免疫吸附测定;cIEF-毛细管等电聚焦;SE-HPLC=尺寸排阻高效液相色谱;NS=未安排(表明此时间点不需要分析)。

3.2. 结果

[0245] 在2°C-8°C下储存60个月和在25°C下储存6个月的代表性批次的所有测试的结果分别呈现在表39A-表39B和表40中。关于测定效力、纯度和蛋白质稳定性(单体以及酸性和碱性变体)的其他细节提供于下面的汇总中。

测试	时间(月)					
	0	1	3	6	9	
蛋白质浓度(mg/mL)	25.1	24.8	25.0	25.0	25.2	
效力, PD-1结合(%)	101	93	99	103	92	
SE-HPLC	单体%	98.3	98.2	98.0	97.8	97.8
	HMW%	1.7	1.7	1.9	2.1	2.2
	LMW%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
还原CE-LDS	97.6	97.2	97.3	97.5	97.6	
非还原CE-LDS	97.9	98.3	97.7	97.5	98.2	
cIEF	MCP%	68.3	68.6	67.3	71.7	67.8
	AV%	21.8	21.6	22.6	18.5	23.6
	BV%	9.8	9.8	10.1	9.8	8.6
外观, 澄清度	SO	SO	SO	SO	SO	

测试	时间(月)					
	0	1	3	6	9	
外观, 颜色	PY	PY	PY	PY	PY	
外观, 可见颗粒	FFP	FFP	FFP	FFP	FFP	
pH	5.2	5.1	5.1	5.1	5.2	
重量渗透压摩尔浓度(mOsm/kg H ₂ O)	295	NS	NS	307	NS	
亚可见微粒	P ≥ 2 μm	4,191	NS	NS	3,096	NS
	P ≥ 10 μm	44	NS	NS	32	NS
	P ≥ 25 μm	5	NS	NS	12	NS
无菌度	无生长	NS	NS	NS	NS	

测试	时间(月)						
	12	18	24	36	48	60	
蛋白质浓度(mg/mL)	25.0	24.4	24.3	25.3	25.5	25.1	
效力, PD-1 结合(%)	87	101	107	92	94	94	
SE-HPLC	单体%	97.7	97.6	97.5	97.3	97.2	97.2
	HMW%	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
	LMW%	0.1	0.1	0.1	NA	NA	NA
还原CE-LDS	97.0	97.6	95.8	97.0	97.2	97.3	
非还原CE-LDS	97.5	97.6	97.4	96.9	97.8	96.5	
cIEF	MCP%	67.8	67.2	67.1	66.3	65.7	67.2
	AV%	23.9	23.7	24.1	25.8	25.0	25.9
	BV%	8.3	9.1	8.8	7.9	9.3	6.9
外观, 澄清度	SO	SO	SO	SO	SO	SO	
外观, 颜色	PY	PY	PY	PY	CL	PY	
外观, 可见颗粒	FFP	FFP	FFP	PFP	PFP	PFP	
pH	5.1	5.1	5.2	5.2	5.1	5.1	
重量渗透压摩尔浓度(mOsm/kg H ₂ O)	303	-	302	305	291	290	
亚可见微粒	P ≥ 2 μm	2,737	NS	3,579	3,671	3,315	3,749
	P ≥ 10 μm	13	NS	20	37	77	35
	P ≥ 25 μm	1	NS	2	1	1	1
无菌度	无生长	NS	无生长	无生长	无生长	无生长	

测试	时间(月)				
	0	1	3	5	6
蛋白质浓度(mg/mL)	25.1	24.7	24.9	25.1	25.0

测试		时间(月)				
		0	1	3	5	6
效力, PD-1 结合(%)		101	96	96	100	99
SE-HPLC	单体%	98.3	98.2	97.8	97.4	97.3
	HMW%	1.7	1.8	2.0	2.4	2.5
	LMW%	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
还原CE-LDS		97.6	97.1	97.3	97.7	97.5
非还原CE-LDS		97.9	98.2	98.1	96.3	97.3
cIEF	MCP%	68.3	68.1	63.7	NR	65.2
	AV%	21.8	22.8	28.0	NR	27.5
	BV%	9.8	9.1	8.4	NR	7.2
外观, 澄清度		SO	SO	SO	SO	SO
外观, 颜色		PY	PY	PY	PY	PY
外观, 可见颗粒		FFP	FFP	FFP	FFP	FFP
pH		5.2	5.1	5.2	5.1	5.1
重量渗透压摩尔浓度(mOsm/kg H ₂ O)		295	-	-	-	308
亚可见微粒	P ≥ 2 μm	4,191	-	-	-	3,219
	P ≥ 10 μm	44	-	-	-	26
	P ≥ 25 μm	5	-	-	-	10

表39A-表39B和表40中使用的缩写: SE-HPLC: Mono = 单体, HMW = 高分子量物质, LMW = 低分子量物质; MCP = 主电荷峰, AV = 酸性变体, BV = 碱性变体; SO = 轻微乳白色; PY = 淡黄色; CL = 无色, FFP = 基本上不含可见外来颗粒; PFP = 几乎不含可见颗粒; NS = 未安排; 表示此时间点不需要测试; NR = 由于错误无结果产生

[0246] 在2°C-8°C的预期长期储存条件下, 经过60个月, 所有研究的DP批次的稳定性数据在可接受的限度内。通过纯度方法SE-HPLC、还原CE-LDS和非还原CE-LDS观察到纯度的轻微降低。通过cIEF得出的异质性显示主峰轻微降低并且酸性变体有对应的增加。对于其他监测的参数, 没有观察到超过分析程序可变性的另外变化。

[0247] 在25°C ± 2°C的加速储存条件下, 通过纯度方法SE-HPLC (≤ 1%)、还原CE-LDS (≤ 1%) 和非还原CE-LDS (≤ 2.5%) 观察到纯度轻微降低。在加速条件下纯度的这些变化对于蛋白质而言并不意外, 并且结果完全在可接受的限度内。通过cIEF得出的异质性显示酸性变体有中度增加 (≤ 17.5% 增加)。酸性变体主要含有脱酰胺产物。在加速储存条件下, 对于任何其他监测的参数, 未观察到超过分析程序变异性的变化, 证明了瑞弗利单抗DP的鲁棒稳定性。

3.3. 稳定性结论

[0248] 来自用于多个批次的稳定性指示方法的定量数据的上述分析支持本公开文本的瑞弗利单抗药物组合物在2°C-8°C的推荐储存条件下至少24个月的保质期。表39A-表39B和表40中所示的代表性稳定性数据表明, 所有其他定性和半定量或非定量测试也在至少24个月内保持在可接受的限度内, 并支持至少约24个月的保质期, 上限为至少约36至至少约60个月。

实施例4.

材料和方法

4.1. 通过 A_{280} 得出的蛋白质浓度

[0249] 通过SoloVPE系统(来自C Technologies, Inc.的SoloVPE可变路径长度UV系统)测定瑞弗利单抗的蛋白质浓度。SoloVPE系统采用斜率光谱法方法,该斜率光谱法方法基于比尔-朗伯定律和从在多个路径长度下进行的吸光度280nm测量的线性回归得出的斜率。使用以下斜率光谱法方程计算蛋白质浓度:

$$\text{蛋白质浓度 (mg/mL)} = c = M/\alpha$$

其中c是浓度,M是回归线的斜率,并且 α 是基于瑞弗利单抗氨基酸序列计算的消光系数 $[1.43 (\text{mg/mL})^{-1} \text{cm}^{-1}]$ 。

4.2. 通过HIAC液体颗粒计数得出的亚可见微粒

[0250] 利用USP<788>和Ph. Eur. 2.9.19中描述的方法检测药物产品中亚可见微粒物,测量其大小并计数。采用使用光阻传感器的电子液载颗粒计数系统。采用使用光阻传感器的电子液载颗粒计数系统(HIAC)在 $\geq 2\mu\text{m}$ (仅表征信息)、 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 的三个大小范围内对颗粒计数。汇集十个小瓶(10mL/小瓶)的药物产品用于分析。

4.3. 外观

[0251] 根据Ph. Eur. 2.2.1和2.2.2,在满足最小强度要求的可见光下,在白色和黑色背景二者的前面目测评估外观。在透明玻璃小瓶中评估样品等分试样。检查的属性包括溶液的颜色和溶液的澄清度。使用Ph. Eur. 认证的颜色标准品测定着色程度。使用Ph. Eur. 认证的参考悬浮标准品测定澄清程度。

4.1pH测试

[0252] 按照纲要方法[USP<791>, Ph. Eur. 2.2.3],使用经校准的pH计以电位法测量溶液的pH。在测试样品之前,使用经认证的pH标准品对pH计进行3点校准,从pH 7缓冲液标准品开始,然后进行至pH 4,然后是pH 10缓冲液标准品。校准后,使用在pH 5和pH 8下的两种经认证的pH缓冲液进行系统适用性检查。

4.4. 通过尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)得出的单体纯度 (SE-HPLC)

[0253] 使用尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)作为产物纯度的量度并测量杂质(特别是产物聚集体)。测定包括瑞弗利单抗参考标准品作为对照样品,用于鉴定单体峰和系统适用性。将样品注射到尺寸排阻HPLC柱上并用磷酸钠/硫酸钠缓冲液等度洗脱。使用在280nm处的紫外(UV)吸光度检测洗脱的蛋白质。可报告的结果是产物纯度,计算为产物单体峰的面积百分比(与除赋形剂峰以外的所有峰相比)。还报告了表观分子量大于单体的所有物质(称为高分子量物质或HMW)的总百分比、二聚体(HMW物质的一种潜在组分)的百分比、以及表观分子量低于单体的所有物质(称为低分子量物质或LMW)的总百分比。

4.5. 通过cIEF得出的电荷异质性和身份

[0254] 通过毛细管等电聚焦(cIEF)评价瑞弗利单抗的电荷异质性和身份。使用具有Alcott 720NV自动进样器的iCE3系统(ProteinSimple)进行cIEF。制备含有载体两性电解质和pI标记物的瑞弗利单抗参考标准品和测试品样品,并将其加载到毛细管柱筒中进行分析。在毛细管的每一端处的电解槽填充有阳极电解液和阴极电解液溶液。施加电压并将样

品聚焦在它们的pI处。相机每30秒拍摄整个毛细管柱的UV光吸收图像,从而允许实时监测聚焦步骤。拍摄所得的分离图案图像并用色谱数据系统软件分析。将测试品电泳图与参考标准品电泳图进行比较。测定的可报告结果是一式二份制剂的平均主电荷峰面积%、平均酸性变体面积%和平均碱性变体面积%。

[0255] 为确认身份(如果需要),测试品主峰的pI必须在瑞弗利单抗参考标准品主峰pI的0.5个pI单位内,且在给定样品组内测试品特征必须与参考标准品的特征在定性方面相当。

4.6. 通过还原CE-LDS得出的纯度

[0256] 还原十二烷基硫酸锂-毛细管电泳(CE-LDS)提供有关产物纯度的定量信息,以及有关杂质、加合物、产物片段和共价连接物质的性质的定性信息。通过在含有还原剂2-巯基乙醇(β ME)的LDS样品缓冲液中加热使样品变性和还原。然后使用Sciex(ABSciex, Beckman) PA800/PA800 Plus仪器对样品进行电泳。将测试品和参考标准品样品加载到毛细管柱筒上,并且通过UV检测确定产物纯度。一旦电泳完成,就用电泳软件分析数据。测试品的可报告结果是纯度%,定义为对应于轻链(LC)和重链(HC)的峰的百分比的总和,记录到最接近的0.1%。

4.7. 通过非还原CE-LDS得出的纯度

[0257] 非还原十二烷基硫酸锂-毛细管电泳(CE-LDS)提供有关产物纯度的定量信息,以及有关杂质、加合物、产物片段和共价连接物质的性质的定性信息。将样品与LDS样品缓冲液(无还原剂)混合并加热。然后使用Sciex(ABSciex, Beckman) PA800/PA800Plus仪器对样品进行电泳。将测试品和参考标准品样品加载到毛细管柱筒上,并且通过UV检测器确定产物纯度。一旦电泳完成,就用电泳软件分析数据。测试品的可报告结果是纯度%(=相对于检测的所有峰而言的完整瑞弗利单抗%),记录到最接近的0.1%。

[0258] 使用定量瑞弗利单抗与PD-1的结合活性的间接酶联免疫吸附测定(ELISA)来评估效力。将重组人PD-1包被至固相(96孔测定板)上。使瑞弗利单抗样品结合经固定的PD-1。以这种方式对测试品和瑞弗利单抗参考标准品的稀释系列进行测试,以生成剂量-反应曲线。用结合瑞弗利单抗的经碱性磷酸酶(AP)缀合的抗人 κ 抗体(aHuk-AP)完成与经固定PD-1结合的瑞弗利单抗的检测。通过添加比色AP底物实现结合的探针抗体aHuk-AP的定量。通过经缀合的AP氧化添加的AP底物得到有色产物,通过分光光度法测量该产物。检测到的吸光度响应与存在的瑞弗利单抗的量成比例。将数据拟合到受约束的四参数逻辑斯谛模型,以评估吸光度随瑞弗利单抗浓度的变化。使用以下公式计算可报告的结果,即测试品相对于瑞弗利单抗参考标准品的PD-1效力并以百分比表示:相对效力=100% \times EC₅₀ INCMGA00012参考标准品/EC₅₀测试品。

4.9. 通过PD-1阻断ELISA得出的效力和身份

[0259] 使用PD-1受体结合和信号传导生物测定来评估瑞弗利单抗样品的身份和效力。使用PD-1阻断生物测定来通过其阻断PD-1受体(呈现于Jurkat细胞上)结合PD-L1配体(呈现于U2OS细胞上)的能力确定瑞弗利单抗抗体的效力。这种相互作用的阻断阻止SHP1募集途径在不存在PD-1抗体的情况下启动,并在Jurkat工程化细胞中产生化学发光信号。PD-1/PD-L1复合物的破坏以及由此引起对SHP1募集的破坏阻止活性半乳糖苷酶的形成,并且可以通过下游化学发光信号的抑制来直接定量并用发光读取器测量。将数据拟合到受约束的

四参数逻辑斯谛模型,以评估发光随瑞弗利单抗log浓度的变化。使用以下公式计算可报告的结果,即测试品相对于瑞弗利单抗参考标准品的PD-1效力并以百分比表示:相对效力= $100\% \times \text{EC50瑞弗利单抗参考标准品} / \text{EC50测试品}$

4.10. 微生物激发测试

[0260] 将瑞弗利单抗在0.9%生理盐水或5%右旋糖水溶液中以两种浓度水平(10mg/mL和1.4mg/mL)稀释,以涵括在IV袋中稀释后瑞弗利单抗的浓度范围。通过将大约10-100CFU/mL的五种USP<51>微生物加上典型的皮肤污染物接种到经稀释的瑞弗利单抗制剂中来一式两份地进行微生物激发测试。

[0261] 在进行微生物激发测试之前,证明了微生物计数方法(膜过滤方法)与瑞弗利单抗DP和微生物组合的适用性。根据USP<51>,没有微生物生长被定义为相比于T0值不多于 $0.5 \log_{10} \text{ CFU/mL}$ 增加。

[0262] 研究在推荐的储存温度下进行,持续推荐储存时间的两倍。因此,首先将经稀释的瑞弗利单抗制剂在2°C-8°C下储存48小时,随后立即在室温(20°C-25°C)下储存12小时,这导致60小时的总储存时间。在每个时间点,评价经稀释的瑞弗利单抗制剂的抗细菌/抗真菌特性和对微生物增殖的相对抗性。

4.11. 重量渗透压摩尔浓度

[0263] 使用纲要[USP<785>, Ph. Eur. 2.2.35]中定义的方法,用冰点降低渗透压计测量重量渗透压摩尔浓度。在每次测量时使用NIST可追踪的标准品进行校准。在测量测试品之前,通过测量NIST可追踪标准品来确定系统适用性。

[0264] 将本说明书中提到的所有出版物和专利都通过引用并入本文,并入程度如同确切且单独地指示每个单独出版物或专利申请都通过引用以其整体并入一般。

[0265] 本公开不受限于本申请中描述的特定实施方案。如本领域技术人员所清楚地,可以在不脱离其精神和范围的情况下进行许多修改和变化。本领域技术人员从前面的描述中将清楚除了本文列举的那些方法和组合物外的在本公开的范围内的功能上等效的方法和组合物。此类修改和改变旨在落在本公开文本和/或所附权利要求的范围内。应理解,本公开文本不限于特定的方法、化合物或组合物,其当然可以变化。还应理解,本文所用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在是限制性的。

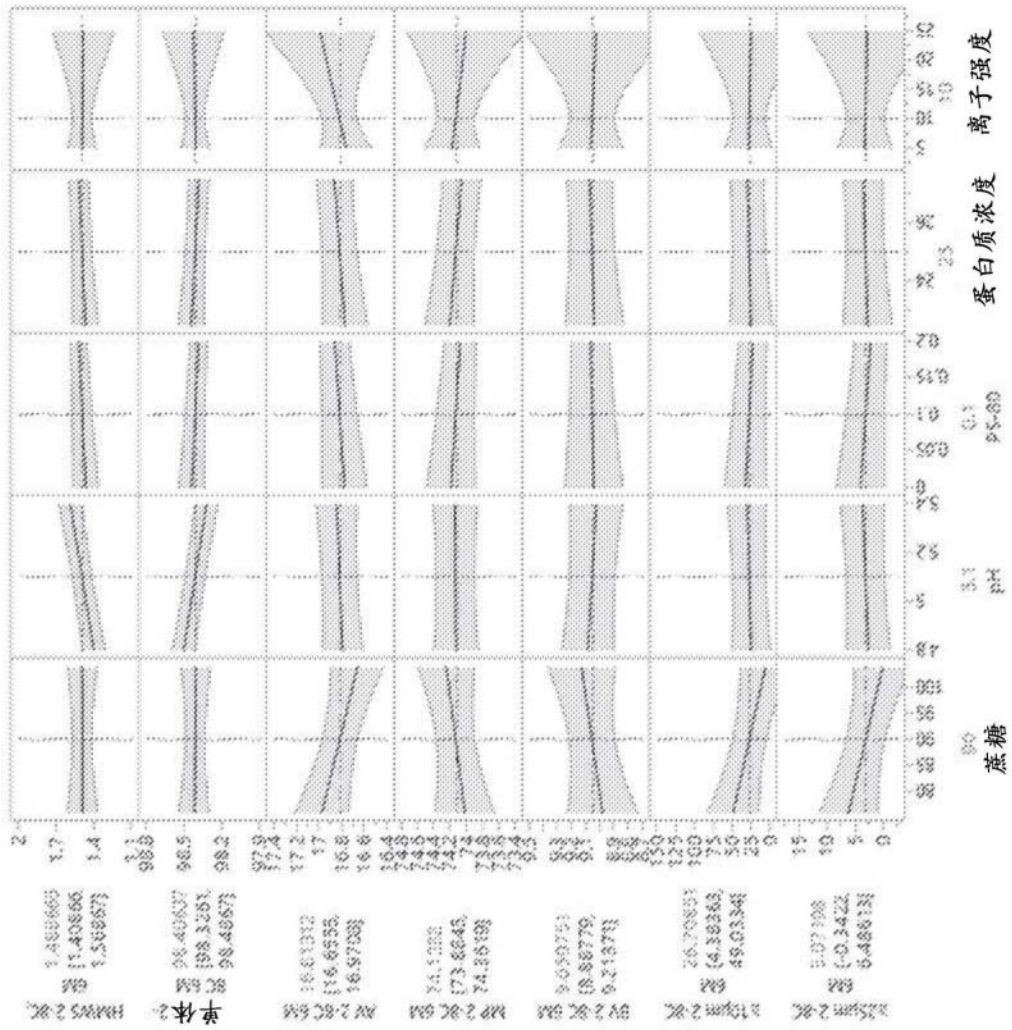


图1