(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105521491 B
(45)授权公告日 2020.03.24

(21)申请号 201510815109.5

(22)申请日 2011.03.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105521491 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(30)优先权数据
61/339,191 2010.03.01 US

(62)分案原申请数据
201180019594.5 2011.03.01

(73)专利权人 西托戴恩有限公司
地址 美国俄勒冈州

(72)发明人 T·T·陈

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 39/42(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2008124326 A1,2008.05.29,

审查员 王斯婷

权利要求书4页 说明书25页

(54)发明名称

浓缩蛋白制剂及其用途

(57)摘要

本发明公开了含有一种或多种高浓度蛋白例如抗体的低粘度低渗制剂、制剂的用途以及制品。特别地，该制剂用于且有益于向患有使用蛋白药物可治疗的疾病或病况的受试者皮下给药或输送高浓度蛋白药物，例如抗体。

CN 105521491 B

1.一种制剂，包含量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩蛋白，以组合量为110mM至120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂，以及表面活性剂，其中所述盐选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其任意组合，所述缓冲剂选自甘氨酸、组氨酸或其组合，所述制剂是低渗的。

2.权利要求1的制剂，其中浓缩蛋白以162mg/mL至175mg/mL的量存在。

3.权利要求1的制剂，其中浓缩蛋白选自蛋白、肽、酶、多肽、抗体或该抗体的片段。

4.权利要求1的制剂，其中浓缩蛋白是单克隆抗体、多克隆抗体、纳米抗体、杂合抗体，或其片段。

5.权利要求4的制剂，其中浓缩蛋白是人源化单克隆抗体或者该人源化抗体的片段。

6.权利要求5的制剂，其中该人源化抗体或其片段针对的是一种或多种HIV多肽、一种或多种HCV多肽或癌抗原。

7.权利要求1的制剂，其中盐以95mM的量存在。

8.权利要求1的制剂，其中盐以90mM的量存在。

9.权利要求1的制剂，其中盐包含氯化钠。

10.权利要求1的制剂，其中缓冲剂以5mM至20mM的量存在。

11.权利要求1的制剂，其中缓冲剂以选自20mM或25mM的量存在。

12.权利要求1的制剂，其中缓冲剂包含甘氨酸或组氨酸的L-分子形式。

13.权利要求1的制剂，其中缓冲剂包含甘氨酸。

14.权利要求1的制剂，其中表面活性剂以0.001％w/v至0.2％w/v的量存在。

15.权利要求14的制剂，其中表面活性剂以0.005％w/v的量存在。

16.权利要求14的制剂，其中表面活性剂选自洗涤剂、普流罗尼克、聚山梨酯、聚乙二醇，或其组合。

17.权利要求1的制剂，进一步包含稳定剂或非盐调渗剂。

18.权利要求17的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂以总制剂的0.05％w/v至1.8％w/v的量存在。

19.权利要求17的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂是糖醇、单糖、二糖，或其组合。

20.权利要求19的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖或其组合中的一种或多种。

21.权利要求1的制剂，其中制剂具有25cps至60cps的粘度。

22.权利要求1的制剂，其中制剂具有5.4至6.4的pH。

23.权利要求22的制剂，其中制剂具有5.4至6的pH。

24.权利要求22的制剂，其中制剂具有5.4至5.6的pH。

25.权利要求1的制剂，其中制剂具有小于290mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

26.权利要求25的制剂，其中制剂具有222mOs/kg至280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

27.权利要求26的制剂，其中制剂具有260mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

28.权利要求1的制剂，其中制剂包含用于向有需要的受试者皮下给药的治疗蛋白。

29.权利要求28的制剂，其中治疗蛋白通过泵、双室药筒、多点针注射器、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器或预充式注射器给予。

30.权利要求28的制剂，其中治疗蛋白通过注射器、注射笔或药筒给予。

31.权利要求1的制剂，其中制剂是液体形式。

32.权利要求1的制剂,其中制剂是溶液形式。

33.一种制剂,包含:

量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩蛋白;

量为大于90mM并且小于100mM的选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其任意组合的盐;

量为大于5mM并且小于25mM的选自甘氨酸、组氨酸或其组合的缓冲剂;和

量为大于0.001%w/v并且小于0.2%w/v的表面活性剂;

量为0.05%w/v至1.8%w/v的稳定剂或非盐调渗剂;

其中制剂具有250至280mOsm的重量摩尔渗透压浓度。

34.权利要求33的制剂,其中浓缩蛋白选自抗体或其片段、凝血因子、酶、肽,或其组合。

35.权利要求33的制剂,其中表面活性剂的量为大于0.001%w/v并且小于0.2%w/v,且选自聚山梨酯-20、聚山梨酯-40、聚山梨酯-60、聚山梨酯-80、普流罗尼克或其组合中的一种或多种。

36.权利要求33的制剂,其中稳定剂或非盐调渗剂的量为0.05%w/v至1.8%w/v,且选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖或其组合中的一种或多种。

37.权利要求33的制剂,其中制剂具有10cps至60cps的粘度。

38.权利要求33的制剂,其中制剂具有5.4-6.4的pH。

39.权利要求33的制剂,其中制剂具有222mOs/kg至280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

40.权利要求33的制剂,其中制剂是液体制剂形式。

41.权利要求33的制剂,其中制剂是溶液制剂形式。

42.一种低渗制剂,包含:

(a)量为大于150mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩蛋白,其中浓缩蛋白是抗体或其片段;

(b)量为选自90mM或95mM的选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其任意组合的盐;

(c)量为20mM的选自甘氨酸、组氨酸或其组合的缓冲剂;

(d)量为0.005%-0.2%w/v的表面活性剂;和

(e)222-280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

43.权利要求42的制剂,其中抗体是单克隆抗体,或其片段;盐是氯化钠;缓冲剂包含甘氨酸、组氨酸或其组合;还包含包括聚山梨酯的表面活性剂;以及包括山梨醇的稳定剂或非盐调渗剂。

44.权利要求42的制剂,其中抗体是人源化单克隆抗体,或其片段;盐是氯化钠;缓冲剂包含甘氨酸、组氨酸或其组合;还包含包括聚山梨酯的表面活性剂;以及包括山梨醇的稳定剂或非盐调渗剂。

45.权利要求42的制剂,其中制剂是液体制剂形式。

46.权利要求42的制剂,其中制剂是溶液制剂形式。

47.一种低渗制剂,包含:

(a)量为175mg/mL至200mg/mL的浓缩抗体或其片段,其中抗体是PRO 140或其片段;

(b)量为选自90mM或95mM的氯化钠;

(c)量为20mM的包含组氨酸、甘氨酸或其组合的缓冲剂;和

(d)量为0.005%-0.2%w/v的为聚山梨酯或泊洛沙姆的表面活性剂。

48.权利要求47的制剂,还包含量为0.2%-1.8%w/v的选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻

糖、甘油、麦芽糖或乳糖中的一种或多种的稳定剂或非盐调渗剂。

49.权利要求47的制剂，其中制剂是液体形式。

50.权利要求47的制剂，其中制剂是溶液形式。

51.一种低渗制剂，包含：

(a)量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩抗体或其片段；

(b)量为选自90mM或95mM的盐，其中盐选自氯化钠、葡萄糖酸钠或乳酸钠；

(c)量为20mM的缓冲剂，其中缓冲剂选自组氨酸、甘氨酸或者组氨酸和甘氨酸的组合；

(d)量为0.005%-0.2%w/v的表面活性剂，其中表面活性剂为聚山梨酯或普流罗尼克；以及

(e)量足以提供制剂的222mOs/kg至280mOs/kg重量摩尔渗透压浓度的稳定剂或非盐调渗剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自糖醇、单糖、二糖或其组合。

52.权利要求51的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂以0.2%至1.8%w/v的量存在。

53.权利要求51的制剂，其中制剂是液体形式。

54.权利要求51的制剂，其中制剂是溶液形式。

55.一种组合物，包含量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、以组合量为110mM至120mM存在的包含选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其组合的盐和选自甘氨酸、组氨酸或其组合的缓冲剂的调渗剂，以及以0.001%至0.2%w/v的量存在的表面活性剂，其中组合物具有222至290mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

56.权利要求55的组合物，其中蛋白是酶、多肽、肽、抗体或抗体片段。

57.权利要求56的组合物，其中抗体是单克隆抗体或其片段、多克隆抗体或其片段、人抗体或其片段、纳米抗体，或者杂合抗体或其片段。

58.权利要求56的组合物，其中抗体是多克隆抗体或其片段、人源化单克隆抗体或其片段、人抗体或其片段、纳米抗体，或者杂合抗体或其片段。

59.权利要求57或58的组合物，其中蛋白是PRO 140或其片段，且以120mg/mL至185mg/mL的量存在。

60.权利要求55的组合物，其中包含氯化钠、葡萄糖酸钠或乳酸钠中的一种或多种的盐以90mM或95mM的量存在。

61.权利要求55的组合物，其中缓冲剂以20mM的量存在。

62.权利要求55的组合物，其中表面活性剂以0.005%w/v的量存在。

63.权利要求55的组合物，进一步包含量为0.05%至1.5%w/v的非盐调渗剂。

64.权利要求55或权利要求61的组合物，其中缓冲剂包含组氨酸和甘氨酸。

65.权利要求55或权利要求62的组合物，其中表面活性剂选自聚山梨酯或普流罗尼克中的一种或多种。

66.权利要求65的组合物，其中聚山梨酯是聚山梨酯20(吐温®20)或聚山梨酯80(吐温®80)。

67.权利要求63的组合物，其中非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖或甘油中的一种或多种。

68.权利要求1、33、42、47或51中任一项的制剂，其中制剂具有10cps至30cps的粘度。

69.权利要求55的组合物，其中组合物具有10cps至30cps的粘度。

70.权利要求33、42、47或51中任一项的制剂，其中制剂具有5.4至5.6的pH。

71.权利要求55的组合物，其中组合物具有5.4至5.6的pH。

72.权利要求33、42、47或51中任一项的制剂，其中制剂具有5.4至5.5的pH。

73.权利要求55的组合物，其中组合物具有5.4至5.5的pH。

74.权利要求1、33、42、47或51中任一项的制剂，其中制剂用于皮下给药。

75.权利要求55的组合物，其中组合物用于皮下给药。

76.一种制品，包含容器和制剂，制剂包含浓度大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、以组合量为110mM至120mM存在的选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其组合的盐和选自甘氨酸、组氨酸或其组合的缓冲剂的调渗剂、量为0.005％至0.2％的表面活性剂以及使用说明书。

77.权利要求76的制品，其中容器选自小瓶、泵、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器、预充式注射器或其组合。

78.权利要求76的制品，其中容器选自瓶、注射器、注射笔或其组合。

79.权利要求76的制品，其中制剂被包括在容器中。

80.权利要求1、33、42、47或51中任一项的制剂，其中浓缩蛋白、或抗体或其片段包含PRO 140或其片段。

81.权利要求1、33、42或51中任一项的制剂，其中浓缩蛋白、或抗体或其片段包含PRO 140或其片段，所述PRO 140或其片段以162mg/mL至175mg/mL的量存在。

82.权利要求55的组合物，其中浓缩蛋白、或抗体或其片段包含PRO 140或其片段。

83.权利要求82的组合物，其中PRO 140或其片段以162mg/mL至175mg/mL的量存在。

84.权利要求1、33、42、47或51中任一项的制剂，其中制剂具有222mOs/kg至265mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

85.权利要求55的组合物，其中组合物具有222mOs/kg至265mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

86.权利要求17的制剂，其中表面活性剂选自普流罗尼克®188、聚山梨酯20(吐温®20)、聚山梨酯80(吐温®80)，或其组合。

浓缩蛋白制剂及其用途

[0001] 本分案申请是基于申请号为201180019594.5,申请日为2011年3月1日,发明名称为“浓缩蛋白制剂及其用途”的原始中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求根据美国专利法35§119于2010年3月1日提交的美国临时申请61/339191的权益,其全部内容在此通过引用被并入。

技术领域

[0004] 本发明涉及稳定的蛋白制剂,具体地涉及浓缩蛋白的制剂及其使用方法。

[0005] 发明背景

[0006] 含浓度大于100mg/mL的蛋白的浓缩蛋白制剂的发展面临着许多挑战。在如此高的浓度下,这些蛋白质由于溶解度、给药体积和生产限制、稳定性问题以及存在的输送障碍而受限。目前开发的高浓度蛋白质成分的制剂还可能面临聚集问题。专门用于注射给药的浓缩蛋白制剂所面临的一个特殊困难在于它们往往是高粘性的。这些制剂不仅是在对个体皮下注射时具有潜在的困难,而且在制备和生产过程中也具有潜在的困难。

[0007] 需要一种低粘度的高浓缩蛋白制剂,特别是在经非胃肠途径对受试者迅速给予基于蛋白的药物和生物制剂时。本发明针对该需求提供解决方案。

[0008] 发明概述

[0009] 一方面,本发明提供低粘度的浓缩蛋白制剂、组合物或剂型,其是低渗的,并且容易对包括人类的受试者给药,以及容易生产和贮存。

[0010] 1)本发明进一步涵盖包含浓缩蛋白质、包括以组合量为约110mM至约120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂(tonicifier)以及表面活性剂的制剂,其中制剂是低渗的。在一个实施方式中,浓缩蛋白的量为大于或等于100mg/mL,并且小于约或等于200mg/mL,或者量为约162mg/mL至约175mg/mL。在一个实施方式中,浓缩蛋白是酶、多肽、肽、抗体或抗体片段、单克隆抗体、多克隆抗体、纳米抗体(nanobody)或杂合抗体。在一个实施方式中,浓缩蛋白是人源化的单克隆抗体或人源化抗体的片段。

[0011] 2)本发明制剂所包含盐的量为小于100mM,或者量为约90mM、约95mM、等于90mM或等于95mM。盐可以是氯化铵、硫酸铵、硫氰酸铵、盐酸精氨酸、氯化钙、氯化镁、醋酸钠、氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠、硫氰酸钠、氯化锌中的一种或多种,或者其任意组合。制剂中缓冲剂的存在量为约或等于5mM至约或等于25mM,或者约或等于5mM至约或等于20mM,并且可包含一种或多种氨基酸,或其衍生物或L-分子形式。一种或多种氨基酸可以是组氨酸、甘氨酸,或者组氨酸与甘氨酸的组合。其它合适的缓冲试剂包括酒石酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸和醋酸。

[0012] 3)制剂可含有表面活性剂,其存在的量为约或等于0.001%w/v至约或等于0.2%w/v,量为约或等于0.005%w/v至约或等于0.2%w/v,或者量为约或等于0.05%w/v至约或等于0.2%w/v。表面活性剂可以是洗涤剂、普流罗尼克、聚山梨酯、聚山梨酯20(例如吐温®20)、聚乙二醇或其组合。

[0013] 4)制剂可进一步包含稳定剂,其量为总制剂的约或等于0.05%w/v至约或等于1.8%w/v,或者约或等于0.2%至约或等于1.8%w/v,或者约或等于0.3%至约或等于1.5%w/v。稳定剂可以是单糖、二糖或其组合。稳定剂还可以是糖、糖醇或其衍生物。

[0014] 5)制剂的粘度为约25cps至约60cps,或者粘度为约40cps至约50cps。制剂的pH为约5.4至约6.4,或者pH为约5.4至约6,或者pH为5.4至5.6。制剂的重量摩尔渗透压浓度(osmolality)小于约290mOs/kg,或者重量摩尔渗透压浓度为约250mOs/kg至约280mOs/kg,或者重量摩尔渗透压浓度为约260mOs/kg。

[0015] 6)本发明的制剂可包含治疗性蛋白质,例如任何类型的抗体或其片段,用于对有需要的受试者给药。在一个实施方式中,制剂是液体或溶液制剂。

[0016] 7)本发明进一步涵盖液体或溶液制剂,其包括量为大于或等于100mg/mL并且小于或等于200mg/mL的浓缩蛋白;量为大于或等于90mM或95mM并且小于或等于100mM的盐;量为大于或等于5mM并且小于或等于25mM的缓冲剂;量为大于或等于0.001%w/v并且小于或等于0.2%w/v的表面活性剂;以及,任选的量为约0.05%w/v至约1.8%w/v的稳定剂;其中制剂的重量摩尔渗透压浓度为约250至约280mOsm;粘度为约25cP至约60cP,pH为5.4至6.4,并且重量摩尔渗透压浓度为约240至约280mOs/kg。

[0017] 8)本发明进一步涵盖低粘度、低渗的液体制剂,其包括量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白,其中浓缩蛋白是任何类型的抗体或其片段;量为约或等于90mM或95mM的盐;量为约或等于20mM的缓冲剂;量为约0.005%w/v的表面活性剂;以及任选的量为约0.05%-0.5%w/v的稳定剂。

[0018] 9)本发明进一步涵盖低粘度的低渗制剂,其包括量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩抗体或其片段;量为约90mM或95mM的盐,其中盐是氯化钠;量为约20mM的缓冲剂,其中缓冲剂是组氨酸;量为约0.005%w/v的表面活性剂,其中表面活性剂为聚山梨酯;以及量为约0.3%w/v或约0.6%w/v的稳定剂,其中稳定剂分别是山梨醇或蔗糖。制剂可以是液体或溶液制剂。

[0019] 10)本发明进一步涵盖低粘度的低渗制剂,其包括量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩抗体或其片段;量为约或等于95mM的盐,其中盐是氯化钠;量为约或等于20mM的缓冲剂,其中缓冲剂是甘氨酸和组氨酸的组合;以及量为约或等于0.005%w/v的表面活性剂,其中表面活性剂为聚山梨酯。制剂可进一步包括量为约0.001%至1.5%w/v的稳定剂,其中稳定剂是山梨醇或蔗糖。

[0020] 本发明进一步包括一种制品,其包含容器和含浓度大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、以量为约110mM至约120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂、表面活性剂的制剂和使用说明书。在一个实施方式中,制品中的制剂进一步包含量为约0.001%至1.5%w/v的稳定剂。在一个实施方式中,容器选自瓶、小瓶、注射器、注射笔、泵、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器、预充式注射器或其组合。在一个实施方式中,制剂被包含在制品的容器内。

[0021] 通过阅读下面包括说明性实施方式和实施例在内的详细描述,本发明的这些和其它方面对于所属领域的技术人员将变得显而易见。

具体实施方式

[0022] 本发明涉及稳定的低粘度制剂、组合物或剂型，其是低渗的并且包含一种或多种以高浓度即大于100mg/mL并且小于200mg/mL存在的蛋白质。本发明的制剂、组合物或剂型可用于向有需要的受试者输送治疗或预防性药品、生物制品、药物等。通篇中的术语制剂、组合物和剂型可互换使用。

[0023] 更具体的是，包含高浓缩蛋白的稳定制剂具有低粘度，这对于胃肠外和皮下给药是有益的。在一个实施方式中，制剂是药学上和/或生理上可接受的，并且能为高浓度的蛋白质提供稳定的载体。制剂可存在于试剂盒或制品中，用于商业流通和应用。

[0024] 值得注意的是，本文中描述的制剂组分的百分比量是总制剂的%w/v。

[0025] 在一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约100mg/ml至约200mg/ml的蛋白质；量为小于约100mM、约50mM至约90mM、约50mM至约95mM、约或等于90mM、或者约或等于95mM的盐，量为约或等于5mM至约或等于20mM、小于约20mM、或等于20mM的缓冲剂；以及量为约0.001％至约0.2％的表面活性剂。在一个实施方式中，制剂是低渗的。在一个实施方式中，制剂具有低粘度。在一个实施方式中，制剂是液体或溶液形式。在一些实施方式中，除作为第一调渗剂的盐外，制剂还包含第二非盐渗透调节剂(tonicifying agent)，例如糖、糖醇、单糖、二糖或其组合，使得制剂的重量摩尔渗透压浓度小于约290mOs/kg，或者为约260mOs/kg。

[0026] 在另一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约100mg/mL至约200mg/mL的浓缩蛋白或者高浓度蛋白；组合存在的盐和缓冲剂，量为约100mM至约120mM、约100mM至约115mM、约100mM至约110mM、约或等于100mM、约或等于110mM或者约或等于115mM；以及量为约0.001％至约0.2％、或者约0.005％至约0.2％、或者约0.05％至约0.02％的表面活性剂。在一个实施方式中，制剂是低渗的。在一个实施方式中，制剂具有低粘度。在一个实施方式中，制剂进一步包含糖、糖醇、单糖、二糖或其组合。在一个实施方式中，制剂是液体或溶液的形式。在一个实施方式中，盐和任选的糖、糖醇、单-和/或二糖在制剂中用作一种或多种稳定剂或渗透调节剂。

[0027] 在另一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是任何所需的蛋白，例如但不限于抗体或其片段、凝血因子、酶、肽、多肽或其组合；量为大于或等于90mM但小于100mM、或者大于或等于95mM但小于100mM的盐，其中盐是例如氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其组合；量为约5mM至约20mM、约或等于20mM、或者约或等于25mM的缓冲剂，其中缓冲剂是例如氨基酸如甘氨酸、组氨酸或其组合，或者有机酸如琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸或醋酸或其组合；以及量为约0.001％至约0.2％或者约0.005％至约0.2％的表面活性剂，例如非离子洗涤剂、聚山梨酯等，或者其组合。制剂可进一步包含糖、糖醇、单糖、二糖或其组合，量为大于约或等于0.05％w/v并且小于约或等于1.6％w/v或者1.8w/v，或者量足以提供制剂的重量摩尔渗透压浓度为约260-280mOs/kg，其中非限制性的例子包括山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖或乳糖或其组合。在一个实施方式中，蛋白以大于100mg/mL并且小于200mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以大于或等于100mg/mL并且小于或等于180mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以大于或等于100mg/mL并且小于或等于175mg/mL的量存在。

[0028] 在进一步的实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约或等于100mg/mL并且小于

约或等于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是抗体；量为约90mM或约95mM的盐，其中盐是氯化钠；量为约20mM的缓冲剂，其中缓冲剂是甘氨酸和/或甘氨酸的其它形式；量为约0.001％-0.2％w/v的表面活性剂，其中表面活性剂是聚山梨酯或普流罗尼克；以及任选的量为约0.3％w/v至约1.5％w/v的单-或二糖。在一个实施方式中，蛋白以大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于180mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于175mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于165mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于162mg/mL的量存在。

[0029] 在另一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是抗体；量为约90mM或约95mM的盐，其中盐是氯化钠；量为约20mM的缓冲剂，其中缓冲剂是组氨酸和/或组氨酸的其它形式；量为约0.005％w/v的表面活性剂，其中表面活性剂是聚山梨酯；以及任选的量为约0.3％w/v至约1.5％w/v的糖、糖醇、单-或二糖或其组合。在一个实施方式中，蛋白以大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于180mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于175mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于165mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于162mg/mL的量存在。

[0030] 在另一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是抗体；量为约90mM或约95mM的盐，其中盐是氯化钠；量为约20mM的缓冲剂，其中缓冲剂是甘氨酸和组氨酸的组合，和/或甘氨酸或组氨酸的其它形式；量为约0.005％w/v的表面活性剂，其中表面活性剂是聚山梨酯；以及任选的量为约0.05％至约1.8％w/v的糖、糖醇、单-或二糖或其组合。在一个实施方式中，蛋白以大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于180mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于175mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于165mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于162mg/mL的量存在。

[0031] 在另一个实施方式中，本发明的制剂包含量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是任何需要的蛋白，例如但不限于抗体或其片段、凝血因子、酶、肽、多肽或其组合；组合量为约或等于100mM至约或等于120mM、或者约或等于100mM至约或等于110mM、或者约或等于100mM至约或等于115mM的盐和缓冲剂，其中盐是例如氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其组合，并且缓冲剂为例如氨基酸如甘氨酸、组氨酸或其组合，或者有机酸如琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、醋酸或其组合；以及量为约0.001％至约0.2％的表面活性剂，例如非离子洗涤剂、聚山梨酯、普流罗尼克等，或其组合。制剂可进一步包含糖、糖醇、单糖、二糖或其组合，其用作调渗剂，量为大于约或等于0.05％w/v并且小于约或等于1.8％w/v、或者量为大于约或等于0.2％w/v并且小于约或等于1.8％w/v，其中非限制性的例子包括山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖或其组合。在一个实施方式中，调渗剂存在的量足以提供制剂约为260mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。在一个实施方式中，蛋白以大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于180mg/mL的量存在。在一个实施方式中，蛋白以约或等于175mg/mL的量存在。

[0032] 根据本发明，且不希望受理论约束，盐和糖、糖醇、单-和/或二糖或其组合在上述制剂中可用作调渗剂。在一些实施方式中，缓冲剂，特别是氨基酸缓冲剂也可在制剂中用作

调渗剂。这类调渗剂用来使制剂达到合适的重量摩尔渗透压浓度。

[0033] 本发明的液体制剂具有低粘度。一般情况下，低粘度的制剂可操作通过25g至27g的注射器针头，优选薄壁注射器，并且通常为约50cps至约60cps。在一个实施方式中，制剂的粘度小于约或等于40cps。

[0034] 在一个实施方式中，制剂的粘度小于约或等于50cps。

[0035] 本发明的液体制剂是低渗的，并且具有小于290毫渗摩尔(mOsm)的重量摩尔渗透压浓度。一般情况下，等渗相当于约290mOsm的值。在一个实施方式中，本发明制剂的重量摩尔渗透压浓度为约240mOsm至约270mOsm。在一个实施方式中，本发明制剂的重量摩尔渗透压浓度为约250mOsm至约260mOsm。

[0036] 本发明制剂的pH范围为约或等于pH5.4至约或等于pH6.4，或者约或等于pH5.4至约或等于pH6.0，或者约或等于pH5.4至约或等于pH5.6，或者约或等于pH5.4至约或等于pH5.5。

[0037] 根据本发明，上述制剂在约2℃至约8℃的温度下稳定至少2个月或更长，即超过6个月、约1年、超过1年、超过18个月或超过2年。如这里所使用的，稳定的制剂是指蛋白的结构完整性至少保持约90％是完整的，基本上没有聚集物和/或降解产物，并且最好是保持至少约90％的蛋白活性。蛋白的结构完整性可通过各种生物物理方法评价，包括但不限于IEF凝胶、毛细管IEF、离子交换、HPLC、TSK凝胶过滤色谱(TosoHaas,Montgomeryville,PA)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)，通过在波长280nm处的净UV吸收测定蛋白浓度，并通过相对于光和黑色背景下对液体制剂视检来确定颗粒的存在。确定蛋白活性的方法可通过例如初始速率实验、进展曲线实验、瞬态动力学实验和松弛实验来实现。

[0038] 在本发明的另一个实施方式中，制剂基本上没有聚集物和/或降解产物。基本上没有是指约10％或更少的聚集物和/或降解产物，或者约4％或更少的聚集物和/或降解产物，或者约3％或更少的聚集物和/或降解产物。在另一个实施方式中，制剂含有约2％或更少的聚集物和/或降解产物。在本发明的制剂中，浓缩蛋白处于其预定的结构形成或构象，其对治疗有需要的受试者有用和/或有益。在本发明的制剂中，浓缩蛋白的构象使得其能在制剂中作为活性成分，并在对有需要的受试者或个体输送或给药后起作用。

[0039] 在本发明的一个实施方式中，制剂基本上没有脱酰胺化和/或降解产物。基本上没有是指约20％或更少的脱酰胺化和/或降解产物和/或异构体分布的变化，或者约10％或更少的脱酰胺化和/或降解产物和/或异构体分布的变化。在另一个实施方式中，制剂含有约5％或更少的脱酰胺化和/或降解产物和/或异构体分布的变化。

[0040] 在上面所有的实施方式中，可任选地向本发明制剂中添加额外的组分。这类组分的例子是那些，其用来调整粘弹性能，从而使得制剂具有优良的可制造性以及制剂及其组分的优良的向受试者的输送。额外的组分最好不会干扰制剂中活性成分和其它成分的功能或活性。任选的或额外的组分的非限制性例子在下文中提供。

[0041] 浓缩蛋白

[0042] 尽管本发明的制剂可包括任何用于治疗或药物制剂中的蛋白、肽、多肽或抗体，但该制剂对于浓缩蛋白即以高浓度存在于制剂中的蛋白是最有用的。理想的是，蛋白质基本上是分离的或纯化的，并且基本上不含不希望的污染物。高浓缩蛋白可具有大于约或等于100mg/mL至约或等于200mg/mL的浓度。高浓缩蛋白可具有约或等于185mg/mL、约或等于

180mg/mL、约或等于175mg/mL、约或等于170mg/mL或者约或等于165mg/mL的浓度。更具体的是，蛋白以150mg/mL至200mg/mL的量，或者以1mg/mL的增量从150mg/mL升高到200mg/mL的量存在于制剂中，例如151mg/mL、152mg/mL、152mg/mL、153mg/mL、154mg/mL、155mg/mL、156mg/mL、157mg/mL、158mg/mL、159mg/mL、160mg/mL、161mg/mL、162mg/mL、163mg/mL、164mg/mL、165mg/mL等。

[0043] 使用大而复杂的蛋白分子作为治疗剂已引起越来越多的关注，特别是作为治疗和药物。蛋白质序列的长度可以是例如100至1,000个氨基酸之间的任何长度，其中氨基酸序列通常决定蛋白质的结构构象。例如硫和氢键的内部键可以提供蛋白其最终的形状和形式。复杂的蛋白可通过加入磷酸基团(被称为磷酸化)或碳水化合物分子(被称为糖基化)进一步处理来改变蛋白的功能。这些蛋白在细胞生物学中可能是关键的，从而在预防、治疗和甚至可能治愈疾病和紊乱方面具有潜在的治疗用途。这些蛋白可包括但不限于影响心脏病、中风、囊性纤维化、戈谢病的酶或血液因子；用于贫血的促红细胞生成素；用于血友病的凝血因子；或者用于治疗糖尿病的胰岛素，所有这些均可用于本发明的制剂。

[0044] 可用于本发明制剂中的浓缩蛋白包括抗体。用于本发明制剂的抗体包括但不限于：多克隆抗体、单克隆抗体、双抗体、纳米抗体、一价抗体、双特异性抗体、复共轭对配合物(heteroconjugate)抗体、多特异性抗体、自身抗体、人抗体、人源化或嵌合抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab)'2、片段、由Fab表达文库产生的片段、抗独特型(抗Id)抗体、表位(epitope)结合片段和含CDR的片段或上述任一种的部分。在一个实施方式中，抗体是2006年10月17日发行的美国专利No.7,122,185中描述的人源化单克隆抗体，其内容在此通过引用被并入。包含此类抗体的制剂可用于治疗HIV感染的个体。

[0045] 抗体是指具有免疫学活性的免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的部分，即含有能特异结合抗原或免疫原的抗原结合位点的分子。本发明的免疫球蛋白分子可以是任何类型的免疫球蛋白分子同型(例如IgA、IgD、IgE、IgG、IgM和IgY)、类或亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。此外，除了抗体，本文描述的制剂还可预期功能性抗体片段(例如Fab、Fab'、$F(ab')_2$或Fd片段、单链Fvs(scFv)、单链抗体、二硫化物连接的Fvs(sdFv)以及包含VL或VH结构域的片段)，抗原结合的抗体片段，包括单链抗体，其可单独包含可变区或者与下列的全部或部分结合：绞链区、CH1、CH2和CH3结构域。Fab或免疫球蛋白表达文库，以及嵌合、单链和人源化抗体的产物可用于本发明制剂。

[0046] 本发明的抗体可以来自任何的哺乳动物来源。非限制性的抗体包括人、犬、猫、鼠(例如小鼠和大鼠)、猴子、驴、兔、山羊、豚鼠、牛、猪、马、鸡等，其是有用的。这些抗体可以是从例如人免疫球蛋白库分离，或者从用于一个或多个人免疫球蛋白并且不表达内源性免疫球蛋白的哺乳动物转基因分离。用于本发明制剂的抗体可以是单特异性的、双特异性的、三特异性的或者更大的多特异性的。多特异性抗体可对于特定多肽的不同表位是特异性的，或者对于特定多肽以及异源性表位(例如异源性多肽或固体支持物材料)是特异性的。

[0047] 抗体或其功能片段均可使用，并且已被发现有效治疗许多疾病和病况，例如各种肿瘤相关的疾病、病毒学相关的或感染性疾病、胃肠病学相关的疾病或病况、心脏疾病、炎症、移植排斥反应、皮肤、血液、神经学、呼吸系统、过敏性和自身免疫疾病，更具体地例如乳腺癌，非霍奇金淋巴瘤，前列腺癌，类风湿性关节炎，呼吸道合胞体病毒，黄病毒，特定的病毒例如HIV、HCV、HBV、HAV、HEV、HPV、HSV等的全株和基因型。靶向于细胞表面受体(例如生长

因子受体和涉及细胞-细胞间接触或细胞刺激/增殖的受体，或其它细胞表面靶标分子)的抗体在治疗许多疾病时特别有用，例如癌症、肿瘤、细胞增生性疾病等。这类抗体适用于本发明的制剂。抗体还被生产用于对抗龋齿、霍乱、大肠杆菌腹泻、疟疾、诺沃克病毒、鼻病毒、流感，可用于所述的制剂。针对细菌毒素的抗体或其片段，所述细菌毒素例如细菌产生的毒素，如葡萄球菌属、链球菌属、弯曲杆菌属、梭菌属等，可用于本发明的制剂来治疗这些微生物引起的感染或疾病。特别是，本文描述的制剂和组合物可包含抗体，包括单克隆抗体、人源化抗体或其片段，用于针对艰难梭菌(Clostridium difficile)的毒素A或毒素B，或者其结构域。此外，例如抗CCR5人源化单克隆抗体PRO140的抗体，或者针对前列腺特异性膜抗原(PSMA)的抗体可用于本文所述的蛋白制剂。抗体可以连接、偶合或缀合到其它分子上，例如毒素、小分子药物或药物样分子，以增强它们的治疗效力、有效性和/或实用性。

[0048] 用于本发明制剂的蛋白或浓缩量的蛋白可通过几种已知技术的任一种生产。这可以通过以下来实现：例如用含编码所关注蛋白的核酸的表达或克隆载体转化或转染适当的宿主细胞，在根据需要调整或未调整的常规基质中培养来诱导启动子，从内源性来源中分离蛋白，或者通过重组技术和肽合成或者这些技术的组合来合成实现。培养条件例如介质、温度、pH、搅拌速度等无需过多的实验即可由技术人员选择。一般情况下，优化细胞培养繁殖力的原则、方法和实用技术可在Mammalian Cell Biotechnology:A Practical Approach,M.Butler,Ed.,New York:IRL Press,1991)和Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor,New York:Cold Spring Harbor Laboratory Press,2000中找到。当本发明制剂中使用的浓缩蛋白是抗体时，所属领域的技术人员熟知生产抗体的技术，例如但不限于包括多克隆抗体、单克隆抗体、人源化抗体、双特异性抗体和复共轭对配合物抗体等。

[0049] 浓缩蛋白相对于某些变量的变化(即pH、温度、离子强度、剪切应力和冷冻/解冻循环)的结构稳定性可使用本领域公认的方法和程序进行评价。

[0050] 缓冲剂和调渗剂

[0051] 调渗剂或渗透调节剂可用来调节制剂的张力(tonicity)。对于低渗制剂，必需调节制剂的张力使得张力小于等渗制剂的张力。通常，仅不能穿过膜的溶质的浓度决定制剂的张力。本发明的制剂包含用作调渗剂的组分，以获得具有低粘度和稳定且低渗的制剂和组合物。尽管缓冲剂稳定制剂，但发现盐的存在有助于降低制剂的粘度。制剂中的盐和缓冲剂是生理和药学上可接受的，例如各种已知和使用的酸-或碱形成金属、胺类和氨基酸。

[0052] 用于本发明制剂的盐的非限制性例子包括：氯化铵、硫酸铵、硫氰酸铵、盐酸精氨酸、钙、氯化钙、氯化镁、醋酸钠、氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠、硫氰酸钠、氯化锌，及其组合等。

[0053] 用于本发明制剂的缓冲剂包括：酸，例如马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、醋酸；碱；和/或氨基酸。氨基酸(氨基酸缓冲剂)的例子包括甘氨酸、组氨酸、组氨酸一盐酸盐、其组合等。合适的氨基酸进一步包括例如L-氨基酸的形式，并且可包括一盐酸盐、二盐酸盐等。在不同的实施方式中，甘氨酸或组氨酸的其它形式包括但不限于这些氨基酸的L-形式、这些氨基酸的一盐酸盐形式、其组合等。例如，甘氨酸包括甘氨酸、甘氨酸一盐酸盐和L-甘氨酸一盐酸盐，并且组氨酸包括组氨酸、组氨酸一盐酸盐和L-组氨酸一盐酸盐。在一个实施方式中，制剂的盐和缓冲剂是一价的。在不同的实施方式中，一种或多种氨基酸可以以约

5mM至约20mM、约5mM至约25mM、5mM至20mM或者5mM至25mM的量存在于制剂中。

[0054] 在一个实施方式中，一种或多种氨基酸以约或等于20mM或25mM的浓度存在于制剂中。不希望被理论约束，氨基酸在本发明的制剂中提供缓冲和/或稳定性能。在一个实施方式中，氨基酸稳定或缓冲剂是甘氨酸或组氨酸，甘氨酸和组氨酸的组合，和/或甘氨酸或组氨酸的其它形式，例如L-甘氨酸一盐酸盐、L-组氨酸一盐酸盐。在其它的实施方式中，其它的氨基酸也可组合用于制剂。在一个实施方式中，制剂中含有与甘氨酸和/或甘氨酸的其它形式组合的组氨酸和/或组氨酸的其它形式，使得这些组合氨基酸的总量为约或等于20mM，或者约或等于25mM。用于说明且没有限制的是，其中的一种氨基酸可以以约或等于5mM的量存在，而其它的氨基酸可以以约或等于15mM的量存在；同样，其中的一种氨基酸可以以约或等于10mM的量存在，而其它的氨基酸可以以约或等于15mM的量存在。

[0055] 可包括在本发明制剂中和/或用作缓冲剂的其它试剂的非限制性例子包括：无机和有机酸，无机和有机碱，碳酸，氢溴酸，盐酸，氢碘酸，硝酸，高氯酸，磷酸，对氨基苯磺酸，亚磺酸，磺酸，硫酸，直链和支链烷基、芳族、芳基脂族、饱和、不饱和的单-、二-和三羧酸，1,2-乙烷二磺酸，2-乙酰氧基苯甲酸，2-羟基乙酸，2-羟基乙磺酸，2-羟基丙酸，2-氧代丙酸，3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸，3-苯基丙酸，4,4'-亚甲基双-3-(羟基-2-烯-1-羧酸)，4-氯苯磺酸，4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸，乙酸盐，乙酸，氨茴酸，抗坏血酸，苯磺酸，苯甲酸，丁二酸，丁酸，樟脑磺酸，肉桂酸，柠檬酸，环状，脂环族，环戊基丙酸，亚甲基双羟萘酸(embonic)，乙磺酸，甲酸，富马酸，葡庚糖酸，葡糖酸(gluconic)，甘氨酸，乙醇酸，醛糖酸(glyconic)，乙醛酸，HEPES，杂环酸，组氨酸，羟基马来酸，羟基萘甲酸，乳酸，月桂基硫酸，马来酸，苹果酸，丙二酸，扁桃酸，甲磺酸，甲烷磺酸，粘康酸，萘-2-磺酸，草酸，palmeic，palmoic，苯乙酸，邻苯二甲酸，丙二酸，丙酸，对甲苯磺酸，丙酮酸，水杨酸，硬脂酸，琥珀酸酯，琥珀酸，琥珀酸，酒石酸，叔丁基乙酸，硫氰酸，三氟乙酸，三甲基乙酸，或其组合。可用于制剂的其它例子包括但不限于2-二乙基氨基乙醇，丙氨酸，铝，铵，精氨酸，天冬氨酰，甜菜碱，咖啡因，咖啡因，钙，胆碱，铜，二环己基胺，二环己基胺，二乙胺，二乙胺，乙醇胺，乙醇胺，乙二胺，葡糖胺，谷氨酰胺，谷氨酸，甘氨酸，组氨酸，哈胺(hydrabamine)，铁，异丙胺，异丙胺，亮氨酸，锂，赖氨酸，镁，锰，甲基葡糖胺，吗啉，N-乙基哌啶，N-甲基葡糖胺，苯丙氨酸，哌嗪，哌啶，哌啶和有机无毒碱，包括聚氨树脂，钾，普鲁卡因，嘌呤，伯、仲和叔胺，丝氨酸，钠，取代的胺，可可碱，苏氨酸，三乙胺，三甲胺，三丙胺，锌，环胺和碱性离子交换树脂，例如N(R')4+(其中R'独立地为H或C_{1-4}烷基，例如Tris和铵)，氨基酸的L-形式，氨基酸的一盐酸盐或二盐酸盐，其组合等。

[0056] 在一个实施方式中，本发明的制剂包括一种或多种非盐化合物或试剂作为渗透调节剂。合适的渗透调节剂的非限制性例子还包括本领域已知用作冻干保护剂(lyoprotectants)的化合物。更具体的是，合适的非盐渗透调节剂包括一种或多种单糖和/或二糖。本发明的制剂可包含一种或多种稳定剂、调渗剂，其重量/体积(w/v)量为约0.05%至约2%，量为约0.1%至约1.8%w/v，量为约0.1%至约1.5%w/v，量为约0.2%至约2%w/v，量为约0.3%至约2%w/v，或者量为约0.5%至约2%w/v。更具体的是，存在于本发明制剂中的单糖的量可为约0.2%w/v至约1.5%w/v，量为0.15%至1%w/v，或者量为0.1%至0.9%w/v。存在于本发明制剂中的二糖的量可为约0.4%w/v至约3%w/v，量为0.3%至2%w/v，或者量为0.2%w/v至1.8%w/v。可以确定稳定剂的量以提供稳定性，同时不减少分子

间的相互作用。

[0057] 可用的渗透调节剂的例子包括但不限于单糖，二糖，糖，糖醇，阿拉伯糖醇，甜菜碱，纤维二糖，葡聚糖，二-果糖，二-葡萄糖，赤藓醇，果糖，明胶，葡萄糖醇，葡萄糖，甘油，丙三醇，麦芽糖，麦芽酮糖，异构麦芽酮糖，乳糖醇，乳糖，乳果糖，易溶盐，硫酸镁，麦芽糖醇，甘露糖，甘露三糖，水苏糖，松三糖，蜜二糖(mellibiose)，甲胺，单糖苷，谷氨酸一钠或组氨酸，PLURONICS®，POLOXAMER 188(Pluronics®188)，聚乙二醇，多元醇，丙二醇，棉子糖，山梨糖醇，蔗糖，海藻糖，三元醇，松二糖，木糖醇，或其组合。

[0058] 一个实施方式涉及包含缓冲剂的制剂，所述缓冲剂选自任何的氨基酸或氨基酸的组合，其中氨基酸的特征在于例如带电，例如非极性/中性、极性/正电、极性/中性和极性/负电。在一个特定的实施方式中，缓冲剂是单独的氨基酸或氨基酸的组合，其为非极性/中性或极性/正电的。

[0059] 在一些实施方式中，本发明的制剂包含盐/缓冲剂调渗剂，所述的盐和缓冲剂组合后存在的量不超过115mM至120mM。如本文实施例2所述的，本发明制剂的粘度在不同的盐浓度下测定。在一些实施方式中，本发明制剂的粘度用本文实施例2中所述的方法测定。

[0060] 进一步的实施方式涉及含有一种或多种缓冲剂的制剂，例如一种或多种氨基酸，浓度为20mM。意外地发现，这类制剂对浓缩蛋白例如抗体的粘度性能有显著的影响。在一个实施方式中，将包含浓缩蛋白例如抗体的制剂进行超滤和渗滤处理，用以除去生物制品中的小杂质。在浓缩蛋白制剂中，总浓度为20mM的一种或多种非极性/中性氨基酸缓冲剂的存在将100g蛋白质的超滤和渗滤处理时间从约3.5小时减少到约2.5小时。结果发现，含有一种或多种非极性/中性氨基酸缓冲剂的那些制剂与不含此类缓冲剂的高粘度制剂相比，在超滤过程中的最大蛋白浓度较低。本文描述的用于高浓缩蛋白的稳定、低粘度制剂为改善可制造性的形式和在用于生产和/或给药的设备中使用高浓度蛋白制剂的能力提供了优势。本文的实施例3证明了缓冲剂和缓冲剂浓度对制剂整体粘度的作用。

[0061] 表面活性剂

[0062] 表面活性剂通常在本发明的制剂中用于避免加工或贮存过程中出现聚集和颗粒形成。合适表面活性剂的非限制性例子包括：非离子表面活性剂，例如洗涤剂，鲸蜡基甜菜碱，椰油酰胺丙基甜菜碱，乙二醇和丙二醇的共聚物，普流罗尼克(例如Pluronics®，PF68等)，甲基油烯基牛磺酸二钠，异硬脂酰胺丙基甜菜碱，异硬脂酰胺丙基二甲胺，月桂酰胺丙基甜菜碱，月桂基肌氨酸，月桂基磺基甜菜碱，亚油基酰胺丙基甜菜碱，亚油基肉豆蔻基甜菜碱，亚油基肌氨酸，亚油基磺基甜菜碱，MONAQUA™系列(Mona Industries,Inc.,Paterson,N.J.)，肉豆蔻基酰胺丙基甜菜碱，肉豆蔻基酰胺丙基二甲胺，肉豆蔻基肌氨酸，肉豆蔻基磺基甜菜碱，棕榈酰胺丙基甜菜碱(palmidopropyl-betaine)，棕榈酰胺丙基二甲胺，聚乙二醇(polyethyl glycol)，聚乙二醇(polyethylene glycol)，泊洛沙姆(例如Poloxamer® 181或188)，聚丙二醇，聚山梨酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯或聚山梨酯-20(吐温®20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯或聚山梨酯-40(吐温®40)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯或聚山梨酯-60、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯或聚山梨酯-80(吐温®80)，或其组合)，甲基椰油酰基牛磺酸钠，辛基糖苷钠，硬

脂基肌氨酸，硬脂基磺基甜菜碱，Triton®。

[0063] 加到制剂中的表面活性剂的量是可变的，并且可计算和/或调节其量使得制剂中的颗粒形成减少。在本发明的溶液或液体制剂中，表面活性剂可以以约或等于0.001％至约或等于0.2％w/v的量，或者约或等于0.005％至约或等于0.2％w/v的量，或者约或等于0.05％至约或等于0.2％w/v的量存在。举例说明的是，表面活性剂为蔗糖、山梨醇、甘露醇、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖，或其组合。二糖例如麦芽糖和乳糖含有还原糖，它们可能不像其它合适的表面活性剂那样理想。

[0064] 在所述的制剂中可包括其它药学上和生理上可接受的添加剂、载体、赋形剂或稳定剂。这些可选自本领域已知的或Remington:The Science and Practice of Pharmacy 21st ed.,Philadelphia,PA.,David B.Troy Ed.,Lippincott Williams&Wilkins(2005)中描述的那些。

[0065] 制剂特征

[0066] 重量摩尔渗透压浓度/张力

[0067] 本发明的制剂是低渗的，其中制剂的重量摩尔渗透压浓度低于等渗或高渗制剂的重量摩尔渗透压浓度，其中例如等渗制剂的重量摩尔渗透压浓度为约290mOsm/kg，例如高渗制剂的重量摩尔渗透压浓度>290mOsm/kg。由于其低粘度，可提供制剂用于向受试者给予或输送高浓度蛋白，特别是经皮下给药。此外，由于其低粘度，制剂给药时不会对注射或接种的受试者产生不必要的疼痛或组织刺激。在一个实施方式中，本发明的制剂具有小于约290mOsm/kg的重量摩尔渗透压浓度。在一个实施方式中，本发明的制剂具有小于约280mOsm/kg的重量摩尔渗透压浓度。在另一个实施方式中，本发明的制剂具有约225mOsm/kg至约280mOsm/kg、约235mOs/kg至约265mOs/kg、或者约240mOs/kg至约260mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。在其它的实施方式中，本发明的制剂具有230mOs/kg、240mOs/kg、250mOs/kg或260mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。重量摩尔渗透压浓度可通过冰点降低(freezing point depression)(Advanced®Model 3320 Micro Osmometer;Advanced Instruments Inc.;Norwood,MA)来测定。在一些实施方式中，本发明制剂的重量摩尔渗透压浓度通过冰点降低测定。制剂的试剂，例如调渗剂、盐、缓冲剂、稳定剂可用于调整或调节制剂的重量摩尔渗透压浓度，以得到希望的低渗。

[0068] 粘度

[0069] 本发明的含有高浓度蛋白的制剂是低粘度的。在这方面，本文描述的制剂相对于其它类型的皮下给药制剂尤其有利。在一个实施方式中，低粘度制剂可操作通过25g至27g的注射器针头，优选薄壁注射器/针头。在一个实施方式中，制剂具有约30cps至约60cps的粘度。在一个实施方式中，制剂具有约40cps至约50cps的粘度。在不同的实施方式中，本发明制剂的粘度小于或等于55cps，小于或等于50cps，小于或等于40cps，或者小于或等于30cps。举例说明的是，本发明的包含浓度为200mg/mL的蛋白的制剂具有约40cps的粘度；本发明包含浓度为175mg/mL的蛋白的制剂具有约20cps的粘度。

[0070] 在所有的实施方式中，本发明制剂的粘度低至足以向有需要的受试者进行适当且安全的给药。例如，含有浓缩量蛋白的制剂的粘度不会干扰对受试者的皮下给药。选择本发明制剂的粘度使得制剂可以在所需的条件下使用和贮存。测定粘度的方法在本领域是熟知

的，可以使用例如落球粘度计(Gilmont® GV-2200;Thermo Fisher Scientific;Waltham,MA)、毛细管粘度计或流变仪。具体来讲，可使用玻璃毛细管粘度计、Zahn杯、Ford粘度杯、Stormer粘度计、振动粘度计例如Dynatrol、声学流变仪等来测量粘度。在一些实施方式中，本发明制剂的粘度通过上述技术中的任一种测量。

[0071] pH

[0072] 本文所述的用于高浓缩蛋白的制剂具有大于约或等于pH5.4并且小于约或等于pH6.4的pH。在一个实施方式中，制剂的pH为约5.4至约6.0。在一个实施方式中，制剂的pH为约或等于5.4或者约或等于pH5.5。pH处于这样的范围，其导致制剂为生理上可接受的，并且适合制剂的需要。为了将pH调节到需要的pH，可使用适宜量的各种盐、缓冲剂、表面活性剂和稳定剂。例如，可使用氨基酸及其盐酸盐之间的比例将溶液的pH调整为约5.4或约5.5。低的pH例如pH5.4可以补偿低缓冲剂浓度和高蛋白浓度时的低缓冲能力，例如在加工和贮存过程中如缓冲剂为约20mM以及蛋白为175mg/mL时。下文的实施例2示例制剂在pH范围内的粘度。根据本发明，盐例如NaCl在本文所述的制剂中存在会减轻pH效应。

[0073] 制备制剂的方法

[0074] 本发明的制剂可通过本领域常用的和已知的方法制备，并且不应受到制剂中物质状态的限制。事实上，浓缩蛋白制剂在制备此类制剂时考虑所需的体积和给药模式。由于制剂将给予包括人类的受试者，因此无菌技术是必不可少的。所以，本发明的实施方式涉及用于体内给药的无菌制剂。使用本领域已知和常用的无菌技术制备该制剂，例如无菌过滤、高压灭菌所有非蛋白组分等。

[0075] 用于制剂的浓缩蛋白可存在于溶液中，例如pH缓冲溶液，使得最终的低渗制剂具有范围为约5.4至约6.4的pH。如上文所述的，示例性的缓冲剂和/或盐是药学上和生理上可接受，并且可由合适的酸、碱及其盐制备的那些。

[0076] 在其它的实施方式中，如果一种以上的蛋白质有益于处理的特定指示，并在一种蛋白质的存在不会对其它成分产生不利影响时，本发明的制剂可含有一种或多种蛋白质。举例来讲，两种或多种蛋白质可以具有互补、叠加或协同活性。当这些蛋白组合存在时，它们的量对于预期目的是有效的，并且与本发明的制剂一致。

[0077] 在一个实施方式中，本文描述的制剂是液体形式并且以溶液贮存。制剂可包括用于稳定所贮存制剂的赋形剂。赋形剂的非限制性例子包括例如糖、聚合物、表面活性剂和氨基酸。有些赋形剂在制剂中被称作和/或用作冻干保护剂和冷冻保护剂。溶液制剂还可冷冻和贮存。根据本发明，溶液制剂可在约2℃至8℃的温度范围内最佳贮存至少12个月，至少18个月或更长。

[0078] 本发明的含蛋白的制剂具有表征为重量摩尔渗透压浓度、粘度和密度的特定性质。这些性质可通过任何已知的方式测定。例如，重量摩尔渗透压浓度可通过冰点降低(Advanced® Model 3320 Micro Osmometer;Advanced Instruments Inc.;Norwood,MA)测定;粘度由落球粘度计(Gilmont® GV-2200;Thermo Fisher Scientific;Waltham,MA)或锥板粘度计(Brookfield,Brookfield Engineering Laboratories,Inc.,Middleboro,MA)测定;以及密度由振荡光密度计(Densito 30PX;Mettler-Toledo Inc.;Columbus,OH)测定。在一些实施方式中，本发明制剂的粘度和/或重量摩尔渗透压浓度分别通过任何上述

这些技术测定。实施例4提供本发明制剂中不同蛋白浓度相关的这些性质结果。

[0079] 本发明制剂的用途

[0080] 本发明的制剂含有一种或多种活性成分，例如蛋白质，如抗体，用于通过对有需要的受试者给药治疗各种疾病、病况或紊乱。受试者可以是但不限于患有疾病、病况或紊乱并且需要治疗的哺乳动物、非人类灵长类动物、人类(本文中称为个体、受试者或患者)、狗、猫、马、猴子/黑猩猩、小鼠、大鼠、兔、鸡、驴、山羊、豚鼠、猪、牛、羊等。事实上，任何活性成分，例如高浓度的蛋白，都可预期用于本发明的制剂，这取决于待治疗、减轻或治愈的疾病、病况或紊乱。

[0081] 其它的实施方式包括制剂中也是有益的浓缩蛋白，其用来预防治疗预期有需要的受试者，例如有风险感染疾病、病况或紊乱的易感受试者。本发明包含有各种类型浓缩蛋白的制剂用来输送或给予浓缩蛋白，但并不意味着限制于任何特定的应用或疾病。浓缩蛋白例如抗体是特别有用的；因此，本发明用于治疗特定疾病、病况或紊乱的含有一种或多种高浓度抗体(例如单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体等)的制剂，可用于治疗抗体靶向的特定疾病、病况或紊乱。本文描述的或本领域已知的任何抗体均可用于本发明的制剂。

[0082] 制剂可通过不同的方式以及根据对于特定的治疗的最佳的输送方法给予有需要的受试者。例如，可通过注射、大剂量注射或连续输注给药。制剂或组合物可通过许多给药途径给药，例如皮内、肌肉内、骨内、静脉内、腹膜内、胃肠外、鼻、眼内、皮下等。用于给药的其它形式包括但不限于液体、半固体和固体剂型，例如液体溶液(如可注射的和可输注的溶液)、分散体或悬浮液、片、丸、粉、脂质体等。本文描述的制剂满足了小体积高浓缩蛋白制剂的需要，尤其是对于皮下注射。对于注射制剂，注射/给药可用例如但不限于融合器(infusor)、输液管、自动进样器、射流注射器、西雷特皮下注射器、注射器、多点或多剂量针注射器、预充式注射器、预充式多点或多剂量针注射器或注射笔装置、注射笔、泵等。为了使用简便或容易，使用包含预充式、预定量的含有浓缩治疗剂的本发明制剂是有用的。给药装置可提供单元剂型、多剂量或预定量的制剂。

[0083] 制剂可以有很多形式，例如但不限于悬浮液、溶液或油或水载体中的乳液，并且可包含配制剂，例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在一个实施方式中，悬浮液和溶液是水性的。此外，活性成分在使用前可以是干燥的、冷冻干燥的、冻干的，或者与合适载体(例如无菌无热源水、缓冲液等)重构的粉末形式。

[0084] 在一个实施方式中，蛋白质例如抗体根据适用于对有需要的受试者皮下给药的药物制剂的常规程序配制，所述有需要的受试者例如患有可用特定的抗体治疗的疾病的人类，所述特定的抗体必须以合理的体积的浓缩量给予受试者。通常，用于皮下给药的制剂是无菌的水溶液。本发明的示例性制剂以及制剂经皮下给药的治疗应用分别在本文的实施例2和6中描述。

[0085] 在必要情况下，制剂或组合物还可包括增溶剂、防腐剂和局部麻醉剂，例如利诺卡因、利多卡因或苄醇，以缓解注射部位的潜在疼痛。一般情况下，制剂成分单独供应或者一起混合在单位剂型中供应，例如，在密封容器中的干燥冻干粉或无水浓缩物，密封容器例如为标有活性剂量的双室药筒或小瓶。可替代的是，制剂为具有预定剂量的装于合适容器或输送装置中的溶液形式。当制剂欲通过输注给药时，其可以用包含无菌药用级水或生理盐水的输液瓶分配。当制剂通过注射给药时，应提供合适的输送装置，例如含有注射用无菌

水、生理盐水或缓冲液的注射器或预充式注射器，使得制剂在给药前能混合或重构。在其它的例子中，将含有高浓度蛋白的制剂从适宜的输送装置给药，而不需要事先混合或重构。在一个实施方式中，制剂是含有高浓度蛋白的溶液，并且用不需要事先混合或重构而通过装置输送。

[0086] 蛋白质在本发明制剂中有用的量应是治疗(therapy)或治疗(treatment)、减轻、终止、抑制、改善或消除与例如高浓缩蛋白的靶标的异常或过度表达和/或活性有关的疾病、紊乱或病况有效的量，一般通过标准的临床技术来确定。同样，蛋白质在制剂中有用的量将是作为预防剂有效的量。任选地可采用体外分析来帮助确定最佳的剂量范围。制剂中待采用的精确剂量还取决于给药途径以及疾病、紊乱或病况的危急程度。医生利用其最佳判断，基于每个受试者的情况可确定有需要受试者的最佳剂量和治疗。有效剂量可从体外或动物(体内)模型试验体系得到的剂量-响应曲线外推。

[0087] 例如，包含抗体的制剂给予受试者的剂量典型地为约0.1mg/kg至约100mg/kg患者体重，大于约或等于0.1mg/kg，或者大于约或等于1mg/kg。在其它的实施方式中，剂量可小于约或等于25mg/kg患者体重，小于约或等于20mg/kg患者体重，小于约或等于15mg/kg患者体重，或者小于约或等于10mg/kg或5mg/kg或2mg/kg患者体重。一般情况下，在人体内人或人源化抗体比来自其它物种的抗体具有更长的半衰期，因为对后者的外源多肽有免疫反应。因此，较低剂量的人或人源化抗体和较小频率的给药往往是可能的。进一步地，使用本发明制剂给予抗体的剂量和频率可通过修饰加强抗体摄取和组织渗透来减少，例如脂化是一种更好靶向脑细胞和组织的方式。但是，有经验的医生基于剂量-响应数据和经验，具有确定有需要的受试者治疗最佳剂量方案的知识和方法。当用作预防剂时，有经验的医生也可确定剂量和方案。

[0088] 本发明制剂可与一种或多种额外的或其它的治疗药、治疗剂、药品或药物联合应用。例如，用药剂A和/或药剂B对需要高浓缩蛋白的受试者共同给药，这也包括在本发明中，其中额外的药剂溶解或混合在相同的本发明制剂中。可替代的是，对受试者给予本发明的含蛋白的制剂，然后以单独的制剂给予药剂A，再给予药剂B，反之亦然。本发明的含蛋白的制剂可同时或者在不同时间与一种或多种额外的或其它的治疗剂共同给药。本发明的实施方式包括了联合或共同治疗的方法和联合的药物制剂。

[0089] 制品

[0090] 本发明其它的实施方式涉及包装的药物组合物，其在本文所述的制剂中包括浓缩蛋白，例如浓缩抗体。具体来讲，包装的药物组合物、制品或试剂盒提供本文所述的制剂，并且通常提供其使用说明书。制品或试剂盒包含适合容纳以及可能输送或给予制剂的容器。包装、制品或试剂盒可包含单独的浓缩蛋白制剂或者一种或多种浓缩蛋白制剂，其中活性剂或蛋白同时存在于一种制剂中或者分别存在于一个以上的制剂中。合适容器的非限制性例子包括：瓶、小瓶、单或双室小瓶、药筒、注射器、单或双室注射器、多点或多剂量针注射器、射流注射器、注射笔、多剂量注射笔、泵、西雷特皮下注射器、自动注射器、融合器、预充式注射器、试管、雾化器、吸入器(例如计量吸入器或干粉吸入器)、贮库等。盛装制剂的容器可以是具有多个剂量的装置或注射器或注射笔，其允许以预定量(例如2-10个剂量)的制剂重复给药。

[0091] 在一个实施方式中，可密封的容器可包含本发明的制剂。在另一个实施方式中，制

剂可包含在预充式注射器中。在进一步的实施方式中，制剂可包含在上述适合向受试者输送制剂的任何容器中。在进一步的实施方式中，制剂可包含在输液包或可密封的瓶中。在另一个实施方式中，制剂适合胃肠外给药，其可经静脉内、皮下或肌肉内进行。

[0092] 容器可由各种不同的材料形成，例如但不限于玻璃、金属、塑料(例如聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯)或者任何适合容纳制剂而对其中的组分或活性成分没有任何不利反应的其它材料。在容器上或与容器相连接的提供有使用、适应症、成分和/或副作用的标签。标签可包括制剂成分、适应症、用法、用量、给药，以及警告、注意事项、副作用、不良反应和药物相互作用。制品可具有额外的容器。例如，任意包含适宜载体、稀释剂、赋形剂、辅料或缓冲液的第二容器。

[0093] 包装在制品中的容器可单独存在，或者存在于包含金属或塑料箔的包装或分配装置中，例如泡罩包装。另外，试剂盒中可存在包装或分配装置、容器和制剂用于商业流通，其带有注明说明、成分和/或警告的标签。容器还可包含一种或多种预定的单位剂量的制剂。制品还含有插在容器上或与容器相连接的标签或包装。

[0094] 另一个实施方式涉及额外的治疗剂、药品、药物或化合物，其可包括在本发明的稳定、低粘度的蛋白制剂中。这些额外的组分可以是不会与制剂中其它浓缩蛋白发生不利反应的活性剂或成分。相反，这些活性剂在治疗感染某种疾病、紊乱或病况并且需要治疗的受试者时提供额外的好处。由于可能有许多生物途径导致相同的疾病、紊乱或病况，因此使用多种药剂可允许它们的生物作用通过相似或无关的作用机理治疗受试者。因此，减少或治疗至少一种与相同目标疾病相关联症状的多种活性剂可在同一制剂中使用，或者以多个单独的制剂联合给药。给予多种活性剂可以具有叠加或协同作用或好处。

[0095] 本发明的另一个实施方式涉及本发明的低粘度蛋白制剂与其它活性剂、药物、化疗和/或放射治疗联合治疗的用途。浓缩蛋白制剂可提供为在一种或多种其它活性剂和/或化疗和/或放射治疗之前、之后或同时给药。

[0096] 其它的实施方式

[0097] 一方面，本发明提供低粘度制剂、组合物或剂型，其包含：浓缩蛋白，即在制剂中以高浓度存在，其中蛋白的量是约100mg/mL至约200mg/mL；盐，不希望被理论约束，在此用作调渗剂，以小于或等于100mM、约或等于90mM或者约或等于95mM的量存在；缓冲剂，以约或等于5mM至约或等于20mM的量存在；和表面活性剂，量为约0.001％至约0.2％。在一些实施方式中，制剂还包含非盐渗透调节剂或调渗剂。在不同的实施方式中，非盐调渗剂示例性地为糖、糖醇、单糖、二糖或其组合，其存在的量足以提供约230mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。在一个实施方式中，制剂、组合物或剂型是低渗的。在一个实施方式中，制剂、组合物或剂型是液体或溶液形式。

[0098] 另一方面，本发明提供低粘度的制剂、组合物或剂型，其包含：浓缩蛋白或高浓度蛋白，其中蛋白的量为约100mg/mL至约200mg/mL；组合存在的盐和缓冲剂(盐/缓冲剂)，其中盐和缓冲剂的组合量为约100mM至约120mM，量为约100mM至约115mM，量为约100mM至约110mM，量为100mM至120mM，量为100mM至115mM，或者量为100mM至110mM；以及表面活性剂，量为约0.005％至约0.2％w/v。在一些实施方式中，制剂还包含非盐调渗剂。在不同的实施方式中，非盐调渗剂示例性地为糖、糖醇、单糖、二糖或其组合，其存在的量为总制剂的约0.05％w/v至约1.8％w/v，或者量足以提供约230mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压

浓度。在一个实施方式中，制剂、组合物或剂型是低渗的。在一个实施方式中，制剂、组合物或剂型是液体或溶液形式。

[0099] 本发明进一步涵盖包含浓缩蛋白、盐和缓冲剂、表面活性剂的制剂，其中盐和缓冲剂以组合量为约110mM至约120mM存在，制剂是低粘度的。在一个实施方式中，浓缩蛋白的量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL。在一个实施方式中，浓缩蛋白存在的量为约或等于162mg/mL至约或等于175mg/mL。在一个实施方式中，浓缩蛋白是肽、酶、多肽、抗体或抗体片段。在一个实施方式中，浓缩蛋白是单克隆抗体、多克隆抗体、纳米抗体、杂合抗体或抗体片段。在一个实施方式中，浓缩蛋白是人源化的单克隆抗体或者人源化抗体的片段。在一个实施方式中，抗体或其片段针对HIV、HCV、HIV或HCV多肽，或者癌症相关的靶分子。在一个实施方式中，盐存在的量为小于100mM或者量为约或等于95mM。在一个实施方式中，盐可以是氯化铵、硫酸铵、硫氰酸铵、盐酸精氨酸、氯化钙、氯化镁、醋酸钠、氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠、硫氰酸钠、氯化锌或其任意组合中的一种或多种。在一个实施方式中，盐是氯化钠。在一个实施方式中，缓冲剂存在的量为约5mM至约20mM。在一个实施方式中，缓冲剂存在的量为约或等于20mM。在一个实施方式中，缓冲剂是一种或多种氨基酸，或者其衍生物或L-分子形式。在一个实施方式中，一种或多种氨基酸是组氨酸、甘氨酸或者组氨酸和甘氨酸的组合，或者其L-分子形式。在一个实施方式中，表面活性剂存在的量为约或等于0.001％w/v至约或等于0.2％w/v。在一个实施方式中，表面活性剂存在的量为约或等于0.005％w/v。在一个实施方式中，表面活性剂可以是洗涤剂、普流罗尼克、聚山梨酯、聚山梨酯-20(例如吐温®20)、聚乙二醇，或其组合。在一个实施方式中，制剂还含有非盐渗透调节剂，其在制剂中存在的量可以为总制剂的约0.05％w/v至约1.8％w/v。在一个实施方式中，这类渗透调节剂为糖、糖醇、单糖、二糖或其组合。在一个实施方式中，制剂的粘度为约25cps至约60cps，或者粘度为约40cps至约50cps。在一个实施方式中，制剂的pH为约5.4至约6.4，或者pH为约5.4至约6，或者pH为5.4至5.6。在一个实施方式中，制剂的重量摩尔渗透压浓度小于约290mOs/kg，或者重量摩尔渗透压浓度为约230mOs/kg至约280mOs/kg，或者重量摩尔渗透压浓度为约260mOs/kg。

[0100] 在一个实施方式中，制剂还包含用于给予有需要的受试者的治疗蛋白。在一个实施方式中，制剂通过注射、大剂量注射、皮内、肌肉内、骨内、静脉内或皮下注射给药。在一个实施方式中，制剂使用注射器、注射笔、泵、药筒、双室药筒、多点针注射器、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器或预充式注射器输送制剂。在一个实施方式中，制剂是液体或溶液制剂。

[0101] 本发明进一步涵盖一种制剂，其包含：量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白；量为大于约或等于90mM并且小于约或等于100mM，或者大于约或等于95mM并且小于约或等于100mM的盐；量为大于约或等于5mM并且小于约或等于25mM的缓冲剂；量为大于约或等于0.001％w/v并且小于约或等于0.2％w/v的表面活性剂；以及任选的量为约0.05％w/v至约1.8％w/v的非盐调渗剂；其中制剂具有约250至约280mOsm/kg的重量摩尔渗透压浓度。在一个实施方式中，浓缩蛋白是抗体或其片段、凝血因子、酶、肽或其组合。在一个实施方式中，蛋白是单克隆抗体、人单克隆抗体或者人源化的单克隆抗体。在一个实施方式中，盐是氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠或其组合。在一个实施方式中，缓冲剂是甘氨酸、组氨酸、琥珀酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸或其组合。在一个实施方式中，表面活性剂是

聚山梨酯-20(聚氧乙烯20脱水山梨糖醇单月桂酸酯;商业上称为吐温®20),聚山梨酯-40(聚氧乙烯(40)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯;商业上称为吐温®40),聚山梨酯-60(聚氧乙烯(60)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯;商业上称为吐温®60),聚山梨酯-80(聚氧乙烯(80)脱水山梨糖醇单油酸酯;商业上称为吐温®80),或其组合。在一个实施方式中,非盐渗透调节剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油或其组合中的一种或多种。在一个实施方式中,制剂具有约25cP至约60cP的粘度。在一个实施方式中,制剂具有25cP至60cP的粘度。在一个实施方式中,制剂具有5.4-6.4的pH。在一个实施方式中,制剂具有约240mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。在一个实施方式中,制剂是液体或溶液制剂。

[0102] 本发明进一步涵盖一种低粘度、低渗的液体制剂,其包括:量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩蛋白,其中浓缩蛋白是抗体或其片段;量为约或等于90mM或95mM的盐;量为约或等于20mM的缓冲剂;量为约0.005%w/v的表面活性剂;以及任选的量为约0.05%w/v至约1.8%w/v的非盐渗透调节剂。在一个实施方式中,抗体是单克隆抗体或人源化的单克隆抗体;盐是氯化钠;缓冲剂是甘氨酸、组氨酸或其组合;表面活性剂是聚山梨酯或普流罗尼克;并且非盐渗透调节剂是山梨醇、甘露醇、蔗糖或海藻糖。

[0103] 本发明进一步涵盖一种低粘度低渗的液体制剂,其包括:量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩抗体或其片段;量为约或等于90mM或者约或等于95mM的盐,其中盐是氯化钠;量为约20mM的缓冲剂,其中缓冲剂是组氨酸;量为约0.005%w/v的表面活性剂,其中表面活性剂是聚山梨酯;以及量为约0.3%w/v的非盐渗透调节剂,其中非盐渗透调节剂是山梨醇或蔗糖。

[0104] 本发明进一步涵盖一种低粘度低渗的液体制剂,其包括:量为大于约或等于100mg/mL并且小于约或等于200mg/mL的浓缩抗体或其片段;量为约或等于90mM或者约或等于95mM的盐,其中盐是氯化钠;量为约或等于20mM的缓冲剂,其中缓冲剂是甘氨酸和组氨酸的组合;以及量为约或等于0.005%w/v的表面活性剂,其中表面活性剂是聚山梨酯。在一个实施方式中,制剂还包括量为约1%至1.5%w/v的非盐渗透调节剂,其中渗透调节剂是山梨醇或蔗糖。

[0105] 根据本发明的各种实施方式,所述的制剂具有小于约290mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0106] 本发明进一步包括制品,其包括容器、含有浓度为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、以组合量为约110mM至约120mM存在的盐和缓冲剂、表面活性剂的制剂以及使用说明书。在一个实施方式中,制品中的制剂进一步包含非盐渗透调节剂。在一个实施方式中,容器选自瓶、小瓶、注射器、注射笔、泵、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器、预充式注射器或其组合。在一个实施方式中,制剂被包括在制品的容器中。

[0107] 实施例

[0108] 下列的实施例进一步描述和示例本发明范围内的实施方式。实施例仅为说明目的给出,并且不解释为对本发明的限制,其许多变型是可能的,而没有脱离本发明的精神和范围。

[0109] 在下列实施例中,密度、重量摩尔渗透压浓度和粘度使用振荡光密度计(Densito

30PX;Mettler-Toledo Inc.;Columbus,OH)、冰点降低(Advanced® Model 3320 Micro Osmometer;Advanced Instruments Inc.;Norwood,MA)、核心板粘度计(Brookfield)(Brookfield Engineering Laboratories,Inc.,Middleboro,MA)和落球粘度计(Gilmont® GV-2200;Thermo Fisher Scientific;Waltham,MA)测定。由于有各种方法可用于测定这些性质,所以具体的程序和装置不打算为限制性的。在一些实施方式中,本发明制剂的密度、重量摩尔渗透压浓度和/或粘度分别用任何的这些技术测定。

[0110] 实施例1

[0111] 含高浓缩蛋白的低粘度蛋白制剂

[0112] 为制备含高浓度蛋白的低粘度低渗制剂,制剂的重量摩尔渗透压浓度被设计为小于等渗制剂的重量摩尔渗透压浓度。在一些制剂中,与重量摩尔渗透压浓度为约290mOs/kg的等渗制剂相比,制剂的重量摩尔渗透压浓度小于约290mOs/kg,小于约或等于260mOs/kg,小于约或等于250mOs/kg,或者小于约或等于210mOs/kg。

[0113] 使用100-200mg/ml抗体配制包含浓缩抗体的低渗液体制剂。更具体地,制剂含有浓度为0mg/ml、75.3mg/ml、92.8mg/ml、126.3mg/ml、148.6mg/ml、175mg/ml、203.3mg/ml、216.9mg/ml和225.8mg/ml的抗体。包含浓缩蛋白的有用制剂具有小于75cps、小于50cps、小于25cps和小于15cps的粘度。制剂含有50mM至95mM的选自氯化钠、乳酸钠、葡萄糖酸钠或其组合的盐,还包括5mM至20mM的缓冲剂,例如甘氨酸、组氨酸或其组合。盐和缓冲剂的组合浓度,即盐/缓冲剂调渗剂为65mM至115mM。某些制剂具有量的范围为0.001%至0.2%w/v的表面活性剂,而其它的制剂含有量为0.005%w/v的表面活性剂。表面活性剂包括聚山梨酯,即聚山梨酯-20(吐温 20®)。在一些制备的制剂中,单糖、二糖、糖醇或其组合被包括作为稳定剂和渗透调节剂,量的范围为0.1%w/v至5%w/v,更具体地为0.1%w/v至1.8%w/v。稳定剂的例子包括糖,例如蔗糖和山梨醇,或者与天然糖或糖醇相似的合成化合物。特定制剂的pH范围为pH5.4至pH6.4。制备制剂,使得其为稳定的,在约2℃至约8℃的温度范围下具有至少18个月的保质期。

[0114] 本发明的示例性制剂是由下述类别的成分任意组合后得到的那些:(A)缓冲剂(20mM),例如甘氨酸、组氨酸、任意组合的甘氨酸/组氨酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、醋酸;(B)盐(90mM或95mM),例如NaCl、葡萄糖酸钠、乳酸钠;(C)调渗剂(最高达～260mOs/kg),例如糖醇、二糖、山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖;(D)表面活性剂(0.001%-0.2%w/v),例如聚山梨酯20(吐温®20)、聚山梨酯80(吐温®80)、泊洛沙姆188(普流罗尼克188)。诸如麦芽糖和乳糖的二糖虽然也可使用,但是由于它们含有还原糖,因此是不太理想的。

[0115] 制备本发明的各种溶液或液体制剂,所得制剂是低渗的(小于约290mOs/kg)并且具有低粘度。制备了一种低渗低粘度制剂,其含有浓度为162mg/ml的抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO 140,浓度为95mM的氯化钠,浓度为20mM的组氨酸,浓度为0.005%的表面活性剂吐温 20®和浓度为1.5%的蔗糖,pH为5.5。第二种低渗低粘度制剂被制备为含有浓度为162mg/ml的抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO 140,浓度为95mM的氯化钠,浓度为20mM的甘氨酸,浓度为0.005%的表面活性剂吐温 20®和浓度为1.5%的蔗糖,pH为5.5。第三种低渗

低粘度制剂被制备为含有浓度为175mg/ml的抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO140，浓度为95mM的氯化钠，浓度为5mM的组氨酸，浓度为15mM的甘氨酸，浓度为0.005％的表面活性剂吐温 20®和浓度为0.3％的山梨醇，pH为5.5。第四种低渗低粘度制剂被制备为包含浓度为175mg/ml的抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO 140，浓度为95mM的氯化钠，浓度为20mM的琥珀酸，浓度为0.005％的表面活性剂吐温 20®和浓度为1.5％的蔗糖，pH为5.5。第四种低渗低粘度制剂被制备为包含浓度为175mg/ml的抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO 140，浓度为95mM的氯化钠，浓度为20mM的马来酸，浓度为0.005％的表面活性剂吐温 20®和浓度为1.5％的蔗糖，pH为5.5。

[0116] 实施例2

[0117] 不同pH范围和盐浓度的制剂粘度

[0118] 为研究pH、缓冲剂和调渗剂对于粘度的作用，制备了四种制剂。在pH4至pH7.4的pH范围内观察含有154mg/mL浓缩抗体的抗体制剂。当比较四种含下列缓冲剂或盐/缓冲剂的不同制剂的特征时：20mM组氨酸、组氨酸/甘氨酸、NaCl/组氨酸和蔗糖/组氨酸，结果表明粘度范围为10cP至30cP。抗体的等电点为pI 7.5，但是当抗体为自身荷电的酸性形式时，发现含有组氨酸/甘氨酸、蔗糖/组氨酸和仅组氨酸的制剂在低于6的pH下具有较低粘度。组氨酸缓冲剂在这些制剂中的浓度为20mM。当盐即调渗剂包括在制剂中时，没有发现pH效应。不想被理论约束，发现盐的存在减少了抗体分子间的相互作用，从而减小了制剂的粘度。

[0119] 发现含有大于100mM的两个不同浓度的蛋白质和浓度范围为0mM至约600mM的盐的制剂具有约13cP至20cP的粘度。当比较和分析制剂时，发现制剂的粘度在盐浓度为约100mM或更小时被优化减小。

[0120] 实施例3

[0121] 高和低剪切速率下缓冲剂对粘度的影响。

[0122] 使用可以分析宽范围剪切速率例如1x10-3sec-1至1x104sec-1的流变仪测试不同制剂的剪切速率。样品制剂随缓冲剂的类型和缓冲剂的组合而变化，但是所有的制剂具有相同的总缓冲剂浓度20mM。在高剪切速率(1至100sec-1)时，制剂的粘度范围为15mPa.s至17mPa.s。例如，极性/正电氨基酸缓冲制剂具有最低的粘度，而非极性/中性缓冲制剂具有最高的粘度。在低剪切速率(1x10-4至1sec-1)时，制剂具有相反的结果，即在低剪切速率实验中极性/正电氨基酸缓冲制剂具有最高的粘度。在低剪切速率时，制剂的粘度范围为1150mPa·s至4745mPa·s。在低剪切速率下这些粘度的不同是药物、药品和装置生产过程中的重要因素。选择适宜的缓冲剂影响生产时间和蛋白的终浓度。不理想的缓冲剂可以增加生产时间并减小蛋白浓度。具体地，与含非极性/中性氨基酸缓冲剂的制剂相比，含有极性/正电氨基酸缓冲剂的制剂具有更长的生产加工时间和较低的蛋白浓度，尽管它还是浓缩的并且大于100mg/mL。这种粘弹性质应考虑与例如过滤、灌装过程和通过注射器或针头输送浓缩蛋白制剂有关联。

[0123] 实施例4

[0124] 本发明的各种蛋白制剂的重量摩尔渗透压浓度、粘度和密度

[0125] 进行实验来测定本发明的制剂的重量摩尔渗透压浓度、粘度和密度。重量摩尔渗透压浓度和粘度数据由特定的大量抗-CCR5人源化单克隆抗体PRO140得到，而密度数据由

两种不同的大量相同抗体得到。观察到重量摩尔渗透压浓度和密度的变化微小，即在75mg/mL至225mg/mL的宽蛋白浓度范围内重量摩尔渗透压浓度为约20％并且密度小于约5％。重量摩尔渗透压浓度的范围为222mOs/kg至265mOs/kg，密度范围为1.02g/mL至1.06g/mL。但是，不同的蛋白浓度对粘度的影响大得多。粘度的范围为约2cP至约75cP。蛋白浓度的增加(即75至225mg/mL)导致测试制剂的重量摩尔渗透压浓度和密度线性增加，而观察到粘度呈指数增加。

[0126] 测定特定蛋白浓度下的外推密度数据。如下进行测定：如果蛋白浓度为约150mg/mL、约175mg/mL、约200mg/mL、约225mg/mL和约250mg/mL，则将密度分别外推至约1.045g/mL、约1.052g/mL、约1.059g/mL、约1.065g/mL和约1.072g/mL。

[0127] 实施例5

[0128] 本发明低粘度制剂中的PRO 140的皮下给药

[0129] 临床研究包括将本发明制剂中靶向CCR5趋化因子受体的高浓度人源化单克隆抗体PRO140经皮下给药，设计该临床研究来评估正常健康成年受试者的各种注射部位。该研究进一步评估研究招募的受试者自己给予高浓度抗体制剂的参数。

[0130] 设计研究(PRO 140 1103)使用自动注射器输送设备(Autoject®2)(Owen Mumford Ltd.,UK)来评估PRO 140作为皮下(SC)注射的安全性和耐受性。该研究调查使用Autoject®设备对受试者的腹部、手臂或大腿皮下给予总体积为2ml(注射两个1ml)剂量为350mg的PRO 140。Autoject®2设备允许被动注射1ml的体积。受试者在接受关于自我给药的教育程序后，将在第二次的双剂量日给予最后的一次或两次注射。因此，该研究进一步评估受试者自己给予药物的能力。由该研究评价得到的药物动力学(PK)数据用来确定在腹部、手臂或大腿皮下注射后PRO 140吸收的相对可比性。

[0131] 1103研究方案是在大约15位正常、健康的成年受试者中的单中心、开放式标签临床研究。筛查时获得血液样品，以确定受试者是否符合入选、排除标准，并且包括血清学、血液学、全面的化学和代谢特征、尿液分析和尿液药物筛查。在第1天(访问2)，受试者接受总量为350mg(2.0ml)的两次注射。两次注射都由主要研究者或指定人员给药。第一次注射1.0ml，使用Autoject®2在腹部、大腿或手臂给药。第二次注射1.0ml，仍然用Autoject®2在腹部、大腿或手臂的对侧给药(取决于第一次注射给药的部位)。在第8天(访问6)，受试者接受总量为350ml(2.0ml)的两次注射。两次注射都由主要研究者或指定人员给药。第一次注射1.0ml，使用Autoject®2在腹部、大腿或手臂给药。第二次注射1.0ml，仍然用Autoject®2在腹部、大腿或手臂的对侧给药(取决于第一次注射给药的部位)。第8天(访问6)给药区别于第1天(访问2)之处在于主要研究者或指定人员给予第一次注射，并且受试者自己给予第二次注射。应理解的是，作为替代方式，该方案允许主要研究者或指定人员给予第一次和第二次注射。在整个研究过程中，监测由不良反应(AEs)评估、注射部位反应(ISRs)和生命体征的安全性。还在研究第1、2、3、5和8天(分别访问2、3、4、5和6)过程中获得用于药物浓度数据的血液样品。

[0132] 该研究包括三个阶段，即筛查阶段(最多持续14天)、治疗阶段(持续14天)和研究

结束阶段(持续1天)。在筛查阶段,给药前最多14天并且在收到受试者签字和注明日期的书面知情书后,在受试者参加研究前评估他们的资格状况。符合所有入选和排除标准的受试者都参与研究,并在整个研究过程中被监测。在研究结束阶段,完成了治疗阶段的受试者7天后返回到现场做研究结束阶段的评估。

[0133] 包含高浓度(175mg/ml)人源化单克隆抗体PRO 140的制剂经注射给药。给药途径为皮下;使用自动注射设备,即Autoject®2;并且注射使用27g针头在受试者的手臂、腹部或大腿进行。十五位受试者被以1:1:1的比例随机分配,在腹部、手臂或大腿接受注射。治疗方法、剂型、给药方案和给药模式的概要见下表:

[0134] 治疗方法、剂型、方案和给药模式

[0135]

研究药物和访问	剂型	PRO 140 浓度	注射部位	给药频率和量	给药途径
第一剂量: 第1天 (访问2) PRO 140	注射溶液	175 mg/mL	腹部、手臂或大腿	两次注射 1.0 mL Autoject®2 和 1.0 mL Autoject®2	SC
第二剂量: 第8天 (访问6) PRO 140	注射溶液	175 mg/mL	腹部、手臂或大腿	两次注射: 1.0 mL Autoject®2 和 1.0 mL Autoject®2	SC

[0136] 研究药物在腹部相对的一侧、相对的手臂或相对的大腿给予。在每次皮下输送药物后,仔细检查相对的手臂,评估是否出现注射部位反应。每个剂量的研究药物使用两个注射器通过皮下注射顺序给药。五位受试者被随机分配为在腹部接受注射;五位受试者被随机分配为在手臂接受注射;和五位受试者被随机分配为在大腿接受注射。对于腹部和大腿两种注射部位,第二次注射在第一次注射使用部位的对侧给予。

[0137] 在第1天访问2对受试者给予第一剂量，总量为350mg(总体积为2.0ml)，使用Autoject®2分两次注射1ml。第一次注射(含1.0ml的注射器)由主要研究者或指定人员在腹部、手臂或大腿给予。第二次注射(含1.0ml的注射器)由主要研究者或指定人员在最初给药部位的对侧给予。第二剂量在第8天(访问6)给予受试者，包含350mg剂量(总体积为2.0ml)，使用Autoject®2分两次注射1.0ml。第一次注射(含1.0ml的注射器)由主要研究者或指定人员在腹部、手臂或大腿给予。

[0138] 第二次注射(含有1.0ml的注射器)由受试者在最初给药部位的对侧给予。

[0139] 实施例6

[0140] 皮下给予本发明低粘度制剂中的PRO 140的良好耐受性

[0141] 参照实施例5描述的方案进行临床研究，除了第8天访问6，第二剂量的研究药物不是由受试者给予(即不是自己注射)，而是由主要研究者或指定人员经注射给药。该临床研究的完成表明经Autoject®2设备皮下输送PRO 140在所有的参与受试者中是成功的。没有来自给予高浓度人源化单克隆抗体PRO 140的显著不良反应的报告，证明了高浓度PRO 140制剂的安全性和耐受性。

[0142] 本文所引用的所有专利、专利申请、发表的文章、书籍、参考手册和摘要在此通过参考全部被纳入，以更全面地描述本发明有关的现有技术。本文对所引用任何专利、专利申请、发表的文章、书籍、参考手册和摘要的引用不是为了认可它们事实上是现有技术。

[0143] 应当理解的是，前面的描述仅仅是对本发明的说明。所属领域的技术人员可设计各种替代方式和改进，而不脱离本发明。因此，本发明欲涵盖所有落入到所附权利要求书范围内的此类替代方式、改进和变型。

[0144] 以下为本发明申请的实施方案：

[0145] 1.一种制剂，包含量为大于约100mg/mL并且小于约200mg/mL的浓缩蛋白，以组合量为约110mM至约120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂，以及表面活性剂，其中制剂是低渗的。

[0146] 2.实施方案1的制剂，其中浓缩蛋白以162mg/mL至175mg/mL的量存在。

[0147] 3.实施方案1的制剂，其中浓缩蛋白选自蛋白、肽、酶、多肽、抗体或抗体片段。

[0148] 4.实施方案1的制剂，其中浓缩蛋白是单克隆抗体、多克隆抗体、纳米抗体、杂合抗体，或其片段。

[0149] 5.实施方案4的制剂，其中浓缩蛋白是人源化单克隆抗体或者人源化抗体的片段。

[0150] 6.实施方案5的制剂，其中人源化抗体或其片段针对的是一种或多种HIV多肽、一种或多种HCV多肽或癌抗原。

[0151] 7.实施方案1的制剂，其中盐以约或等于95mM的量存在。

[0152] 8.实施方案1的制剂，其中盐以约或等于90mM的量存在。

[0153] 9.实施方案1的制剂，其中盐选自氯化铵、硫酸铵、硫氰酸铵、盐酸精氨酸、氯化钙、氯化镁、醋酸钠、氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠、硫氰酸钠、氯化锌，或其任意组合。

[0154] 10.实施方案9的制剂，其中盐是氯化钠。

[0155] 11.实施方案1的制剂，其中缓冲剂以约5mM至约20mM的量存在。

[0156] 12.实施方案11的制剂，其中缓冲剂以选自20mM或25mM的量存在。

[0157] 13.实施方案1的制剂，其中缓冲剂选自氨基酸、无机酸或有机酸中的一种或多种。

[0158] 14.实施方案1的制剂，其中缓冲剂包含一种或多种氨基酸或其衍生物或L-分子形式。

[0159] 15.实施方案14的制剂，其中一种或多种氨基酸是组氨酸和/或甘氨酸。

[0160] 16.实施方案1的制剂，其中表面活性剂以约或等于0.001％w/v至约或等于0.2％w/v的量存在。

[0161] 17.实施方案16的制剂，其中表面活性剂以约0.005％w/v的量存在。

[0162] 18.实施方案1的制剂，其中表面活性剂选自洗涤剂、普流罗尼克、聚山梨酯、聚乙二醇，或其组合。

[0163] 19.实施方案18的制剂，其中表面活性剂选自普流罗尼克®188、聚山梨酯20(吐温®20)、聚山梨酯80(吐温®80)，或其组合。

[0164] 20.实施方案1的制剂，进一步包含稳定剂或非盐调渗剂。

[0165] 21.实施方案20的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂以总制剂的约0.05％w/v至约1.8％w/v的量存在。

[0166] 22.实施方案20的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂是糖醇、单糖、二糖，或其组合。

[0167] 23.实施方案22的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖或其组合中的一种或多种。

[0168] 24.实施方案1的制剂，其中制剂具有选自约25cps至约60cps、或者约30cps至约50cps的粘度。

[0169] 25.实施方案1的制剂，其中制剂具有约5.4至约6.4的pH。

[0170] 26.实施方案25的制剂，其中制剂具有约5.4至约6的pH。

[0171] 27.实施方案25的制剂，其中制剂具有5.4至5.6的pH。

[0172] 28.实施方案1的制剂，其中制剂具有小于约290mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0173] 29.实施方案28的制剂，其中制剂具有约250mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0174] 30.实施方案29的制剂，其中制剂具有约260mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0175] 31.实施方案1的制剂，其中制剂包含用于向有需要的受试者皮下给药的治疗蛋白。

[0176] 32.实施方案31的制剂，其中治疗蛋白通过注射器、注射笔、泵、药筒、双室药筒、多点针注射器、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器或预充式注射器给予。

[0177] 33.实施方案1的制剂，其中制剂是液体或溶液形式。

[0178] 34.一种制剂，包含：

[0179] 量为大于量为大于约100mg/mL并且小于约200mg/mL的浓缩蛋白；

[0180] 量为大于约90mM并且小于约100mM的盐；

[0181] 量为大于约5mM并且小于约25mM的缓冲剂；

[0182] 量为大于约0.001％w/v并且小于约0.2％w/v的表面活性剂；以及任选的

[0183] 量为约0.05％w/v至约1.8％w/v的稳定剂或非盐调渗剂；

[0184] 其中制剂具有约250至约280mOsm的重量摩尔渗透压浓度。

[0185] 35.实施方案34的制剂，其中浓缩蛋白选自抗体或其片段、凝血因子、酶、肽，或其组合。

[0186] 36.实施方案34的制剂，其中盐选自氯化钠、葡萄糖酸钠、乳酸钠，或其组合。

[0187] 37.实施方案34的制剂，其中缓冲剂选自甘氨酸、组氨酸，或其组合。

[0188] 38.实施方案34的制剂，其中缓冲剂选自琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、醋酸，或其组合。

[0189] 39.实施方案34的制剂，其中表面活性剂选自聚山梨酯-20、聚山梨酯-40、聚山梨酯-60、聚山梨酯-80、普流罗尼克，或其组合。

[0190] 40.实施方案34的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖、乳糖或其组合中的一种或多种。

[0191] 41.实施方案34的制剂，其中制剂具有约25cP至约60cP的粘度。

[0192] 42.实施方案34的制剂，其中制剂具有5.4-6.4的pH。

[0193] 43.实施方案34的制剂，其中制剂具有约240mOs/kg至约280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0194] 44.实施方案34的制剂，其中制剂是液体或溶液制剂。

[0195] 45.一种低粘度低渗制剂，包含：

[0196] (a)量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩蛋白，其中浓缩蛋白是抗体或其片段；

[0197] (b)量为选自90mM或95mM的盐；

[0198] (c)量为20mM的缓冲剂；

[0199] (d)量为0.005％-0.2％w/v的表面活性剂；以及任选的

[0200] (e)量足以提供约260-280mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度的稳定剂或非盐调渗剂。

[0201] 46.实施方案45的制剂，其中抗体是单克隆抗体或人源化单克隆抗体，或其片段；盐是氯化钠；缓冲剂是甘氨酸、组氨酸或其组合；表面活性剂是聚山梨酯；以及稳定剂或非盐调渗剂是山梨醇。

[0202] 47.实施方案45的制剂，其中制剂是液体或溶液制剂。

[0203] 48.一种低粘度低渗制剂，包含：

[0204] (a)量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的浓缩抗体或其片段，其中抗体选自单克隆抗体、人抗体或者人源化单克隆抗体；

[0205] (b)量为选自90mM或95mM的盐，其中盐是氯化钠；

[0206] (c)量为20mM的缓冲剂，其中缓冲剂包含组氨酸、甘氨酸或其组合；

[0207] (d)量为0.005％-0.2％w/v的表面活性剂，其中表面活性剂为聚山梨酯或泊洛沙姆；以及任选的

[0208] (e)量为0.2％-1.8％w/v的稳定剂或非盐调渗剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自糖醇、单糖、二糖或其组合。

[0209] 49.实施方案48的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘油、麦芽糖或乳糖中的一种或多种。

[0210] 50.实施方案48的制剂，其中制剂是液体或溶液形式。

[0211] 51.一种低粘度低渗制剂，包含：

[0212] (a)量为大于约100mg/mL并且小于约200mg/mL的浓缩抗体或其片段；

[0213] (b)量为选自约90mM或95mM的盐，其中盐选自氯化钠、葡萄糖酸钠或乳酸钠；

[0214] (c)量为约20mM的缓冲剂，其中缓冲剂选自组氨酸、甘氨酸或者组氨酸和甘氨酸的组合；

[0215] (d)量为约0.005％-0.2％w/v的表面活性剂，其中表面活性剂为聚山梨酯或普流罗尼克；以及

[0216] (e)量足以提供制剂的约230mOs/kg至约280mOs/kg重量摩尔渗透压浓度的稳定剂或非盐调渗剂，其中稳定剂或非盐调渗剂选自糖醇、单糖、二糖或其组合。

[0217] 52.实施方案51的制剂，其中稳定剂或非盐调渗剂以约0.2％至1.8％w/v的量存在。

[0218] 53.实施方案51的制剂，其中制剂是液体或溶液形式。

[0219] 54.一种组合物，包含量为大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、包含以组合量为110mM至120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂，以及以0.001％至约0.2％w/v的量存在的表面活性剂，其中制剂具有约230至约290mOs/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0220] 55.实施方案54的组合物，其中蛋白是酶、多肽、肽、抗体或抗体片段。

[0221] 56.实施方案55的组合物，其中抗体是单克隆抗体或其片段、多克隆抗体或其片段、人源化单克隆抗体或其片段、人抗体或其片段、纳米抗体，或者杂合抗体或其片段。

[0222] 57.实施方案54的组合物，其中蛋白以120mg/mL至185mg/mL的量存在。

[0223] 58.实施方案54的组合物，其中盐以90mM或95mM的量存在。

[0224] 59.实施方案54的组合物，其中缓冲剂以20mM的量存在。

[0225] 60.实施方案54的组合物，其中表面活性剂以0.005％w/v的量存在。

[0226] 61.实施方案54的组合物，进一步包含量为0.05％至1.5％w/v的非盐调渗剂。

[0227] 62.实施方案54或实施方案58的组合物，其中盐选自氯化钠、葡萄糖酸钠或乳酸钠中的一种或多种。

[0228] 63.实施方案54或实施方案59的组合物，其中缓冲剂选自组氨酸或甘氨酸中的一种或多种。

[0229] 64.实施方案54或实施方案60的组合物，其中表面活性剂选自聚山梨酯或普流罗尼克中的一种或多种。

[0230] 65.实施方案64的组合物，其中聚山梨酯是聚山梨酯20(吐温®20)或聚山梨酯80(吐温®80)。

[0231] 66.实施方案61的组合物，其中非盐调渗剂选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、海藻糖或甘油中的一种或多种。

[0232] 67.实施方案45、48、51或54中任一项的制剂或组合物，其中制剂具有约25cps至约60cps的粘度。

[0233] 68.实施方案45、48、51或54中任一项的制剂或组合物，其中制剂具有约5.4至约6.4的pH。

[0234] 69.实施方案68的制剂，其中制剂具有5.4至5.6的pH。

[0235] 70.实施方案1、34、45、48、51或54中任一项的制剂，其中制剂包含用于皮下给药的

治疗蛋白。

[0236] 71.一种制品，包含容器和制剂，制剂包含浓度大于100mg/mL并且小于200mg/mL的蛋白、以组合量为约110mM至约120mM存在的盐和缓冲剂的调渗剂、量为约0.005％至约0.2％的表面活性剂以及使用说明书。

[0237] 72.实施方案71的制品，其中容器选自瓶、小瓶、注射器、注射笔、泵、多剂量针注射器、多剂量注射笔、射流注射器、西雷特皮下注射器、自动注射器、预充式注射器或其组合。

[0238] 73.实施方案71的制品，其中制剂被包括在容器中。