

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，包含：

(1) 缓冲液；和

(2) 抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段，其中所述抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段具有氨基酸序列分别如 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和氨基酸序列分别如 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 和 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述缓冲液选自醋酸缓冲液、柠檬酸缓冲液和组氨酸缓冲液；优选地，所述缓冲液为组氨酸缓冲液；更优选地，所述缓冲液为组氨酸-盐酸盐缓冲液，更优选为组氨酸-组氨酸盐酸盐缓冲液。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述缓冲液的浓度约为 10~30mM；优选地，所述缓冲液的 pH 约为 5.0-6.5，优选约为 5.0-6.0。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物还包括稳定剂，所述稳定剂选自氯化钠、甘露醇、山梨醇、蔗糖、麦芽糖、木糖醇和海藻糖中的一种或两种以上；优选地，所述稳定剂为海藻糖和氯化钠的组合。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述稳定剂为浓度约 50-200mM 的氯化钠；或所述稳定剂为浓度约 100-300mM 的甘露醇；或所述稳定剂为浓度约 100-300mM 的山梨醇；或所述稳定剂为浓度约 100-300mM 的蔗糖；或所述稳定剂为浓度约 100-300mM 的海藻糖；或所述稳定剂为约 30-100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的甘露醇的组合；或所述稳定剂为约 30-100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的山梨醇的组合；或所述稳定剂为约 30-100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的蔗糖的组合；或所述稳定剂为约 30-100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的海藻糖的组合；优选地，所述稳定剂为约 30-100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的海藻糖的组合。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物还包括表面活性剂，所述表面活性剂选自聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188，优选地，所述表面活性剂为聚山梨醇酯 80。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其中所述表面活性剂浓度约为 0.01%-0.1%；优选地，所述表面活性剂浓度约为 0.01%-0.05%。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其中所述抗 BTLA 抗体具有如氨基酸序列 SEQ ID NO: 7 所示的重链可变区，和氨基酸序列如 SEQ ID NO:8 所示的轻链可变区；或具有氨基酸序列如 SEQ ID NO: 7 所示的重链可变区，和氨基酸序列如 SEQ ID NO:9 所示的轻链可变区；或具有氨基酸序列如 SEQ ID NO: 7 所示的重链可变区，和氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 所示的轻链可变区。

9. 如权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其中所述抗 BTLA 抗体具有如 SEQ ID NO:11 所示的重链氨基酸序列和如 SEQ ID NO:12 所示的轻链氨基酸序列。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物，其中所述抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段浓度约为 5-100mg/mL，优选约为 10-50mg/mL，更优选 15-25mg/mL。

11. 如权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物，其包含如下 (1) - (13) 任一项所示的组分，或由如下 (1) - (13) 任一项所示的组分组成：

(1) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 组氨酸缓冲液，pH 约为 5.0-6.0；(c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的海藻糖的组合；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(2) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 组氨酸缓冲液，pH 约为 5.0-6.0；(c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的甘露醇的组合；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(3) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 组氨酸缓冲液，pH 约为 5.0-6.0；(c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的蔗糖的组合；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(4) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 组氨酸缓冲液，pH 约为 5.0-6.0；(c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的山梨醇的组合；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(5) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 组氨酸缓冲液，pH 约为 5.0-6.0；(c) 约 100mM 至约 300mM 的海藻糖；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(6) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段；(b) 约 10-30mM 柠檬酸缓冲液，pH 约为 5.5-6.5；(c) 约 100mM 至约 300mM 的海藻糖；(d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80；

(7) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 10-30mM 柠檬酸缓冲液, pH 约为 5.5-6.5; (c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的甘露醇的组合; (d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80;

(8) (a) 约 10mg/mL-50mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 10-30mM 醋酸缓冲液, pH 约为 5.0-6.0; (c) 约 30mM 至约 100mM 的氯化钠与约 50-200mM 的甘露醇的组合; (d) 以及约 0.01%-0.05%的聚山梨醇酯 80;

(9) (a) 约 20mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 20mM 组氨酸缓冲液, pH 约为 6.0; (c) 约 54mM 的氯化钠与约 132mM 的海藻糖的组合; (d) 以及约 0.02%的聚山梨醇酯 80;

(10) (a) 约 20mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 20mM 组氨酸缓冲液, pH 约为 5.5; (c) 约 220mM 的海藻糖的组合; (d) 以及约 0.02%的聚山梨醇酯 80;

(11) (a) 约 20mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 20mM 组氨酸缓冲液, pH 约为 5.5; (c) 约 50mM 的氯化钠与约 140mM 的甘露醇的组合; (d) 以及约 0.02%的聚山梨醇酯 80;

(12) (a) 约 20mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 20mM 组氨酸缓冲液, pH 约为 5.5; (c) 约 50mM 的氯化钠与约 140mM 的海藻糖的组合; (d) 以及约 0.02%的聚山梨醇酯 80; 和

(13) (a) 约 20mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段; (b) 约 20mM 组氨酸缓冲液, pH 约为 5.0-6.0; (c) 约 50mM 的氯化钠与约 140mM 的海藻糖的组合; (d) 以及约 0.02%的聚山梨醇酯 80。

12. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有以下组分, 或由以下组分组成: pH 为 5.5 ± 0.3 的组氨酸-组氨酸盐酸盐缓冲液, 其浓度为 20 ± 5 mM; 40-80mM 的氯化钠; 120-150mM 的海藻糖; 以 w/v 计 0.02-0.04%的聚山梨酯 80; 15-25mg/mL 的抗 BTLA 抗体或其抗原结合片段, 其中, 所述抗 BTLA 抗体具有如 SEQ ID NO:11 所示的重链氨基酸序列和如 SEQ ID NO:12 所示的轻链氨基酸序列。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的药物组合物在制备治疗或预防 BTLA 介导的疾病的药物中的用途; 优选地, 所述疾病为肿瘤、感染性疾病或自身免疫性疾病;

优选地，所述肿瘤包括黑色素瘤、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、骨癌、皮肤癌、头或颈癌、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、睾丸癌、食道癌、小肠癌、宫颈癌、阴道癌、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、食道癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、肾上腺癌、软组织癌、尿道癌、慢性或急性白血病、慢性髓细胞样白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、儿童期实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统的赘生物、原发性中枢神经系统淋巴瘤、肿瘤血管发生、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T 细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症；所述自身免疫性疾病包括器官特异性自身免疫病和系统性自身免疫病，其中，所述器官特异性自身免疫病包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、寻常天疱疮、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症和急性特发性多神经炎，所述系统性自身免疫病包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血和溃疡性结肠炎。