

含抗 TSLP 抗体的药物组合物

本申请引用或参考的所有文献（包括但不限于文献、专利、专利申请）和本申请引用的文献中引用或参考的所有文献，以及本申请或通过引用并入本申请的任何文献提及的任何产品的任何制造商的说明、描述、产品规格和产品页，均通过引用的方式并入，并可以用于本发明的实践。更具体地，本申请引用的所有参考文献都以相同程度通过引用的方式并入，就如同各文献被具体地和单独地指出通过引用的方式并入本申请一样。而且，在任何国家，在本申请中对这些出版物的任何引用并不构成该出版物成为本领域公知常识的认可。

技术领域

本公开属于药物制剂领域，具体而言，本公开涉及含有抗 TSLP 抗体的稳定的药物组合物。或者，本公开涉及含有高浓度的抗 TSLP 抗体的稳定的药物组合物。

背景技术

胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）是一种由上皮细胞产生的细胞因子。它与 IL-7 密切相关，并与 TSLPR（IL-7 受体 α 链和 TSLP 受体链的异二聚体）结合。TSLP 在免疫反应的诱导阶段诱导 DC 细胞极化，促使辅助性 T 细胞（Th）2 的分化和 Th2 细胞因子的产生，此外 TSLP 还能直接促进 T 细胞扩增并提高 Th2 细胞因子的分泌。因此，TSLP 被认为是 Th2 驱动的炎症的主要调节剂，且 TSLP 的上调与 Th2 型细胞相关疾病如特应性皮炎和哮喘的发病机理有关(Rui He *et al.*, (2010) 同上; Ito T *et al.*, (2005) *The Journal of Experimental Medicine* 202(9): 1213-1223; He R *et al.*, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 105(33):11875-11880)。另一方面，TSLP 介导肠道和胸腺中的几种免疫稳态。例如，在细菌的刺激下，TSLP 在肠道上皮细胞系中以应变依赖性方式上调，与转化生长因子 β 协同作用以促进 Treg 细胞分化。TSLP 还可由人类原代肠上皮细胞产生，用于调节 CD103⁺ DC 细胞成为致耐受性表型(Katerina Tsilingiri *et al.*, (2017) *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 3(2): 174-182; Zeuthen LH *et al.*, (2008) *Immunology* 123:197-208; Iliev ID *et al.*, (2009) *Gut* 58:1481-1489)。

TSLP 对免疫系统的双重作用导致其两个亚型的发现，即长型和短型，其中短型由长型 TSLP 末端 63 个氨基酸残基组成。这两种亚型由不同的启动子控制，并依赖于环境、组织和刺激而表达(Harada M *et al.*, (2011) *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 44:787-793)。高免疫原性微生物菌株感染后，人肠上皮细胞中长型 TSLP 的表达上调，短型 TSLP 的表达下调；而共生性大肠杆菌感染后，则观察到相反的表达模式。在一些 TSLP 相关的疾病中对 TSLP 亚型的表达模式也进行了研究，例如，在哮喘、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和牛皮癣中观察到长型 TSLP 的过表达，而在麦胶性肠病中发现长型 TSLP 的表达降低。在克罗恩病、麦胶性肠病和特应性皮炎中短型 TSLP 的表达下调(Katerina Tsilingiri *et al.*, (2017) 同上; Fornasa G *et al.*, (2015) *J Allergy Clin Immunol* 136:413-422)。

TSLP 与多种疾病具有相关性，已成为重要的临床靶标，将会有越来越多的抗 TSLP 抗体被开发和应用。因此，本领域需要开发包含抗 TSLP 抗体的药物组合物，使抗 TSLP 抗体适于生产和施用于患者，并且在储存和随后使用过程中能保持生物学活性和稳定性。

发明内容

本公开提供了包含抗 TSLP 抗体的药物组合物，所述药物组合物能够实现稳定的效果，适合在受试者中施用。

具体而言，本公开提供了含有抗 TSLP 抗体的药物组合物，例如：(i) 能够抑制高分子杂质生成的药物组合物；(ii) 能够抑制电荷变体生成的药物组合物；(iii) 能够维持抗体生物学活性的药物组合物；和/或(iv) 能够降低抗体浓度较高时增加的粘度的药物组合物。

本公开提供的药物组合物，其包含：(a) 抗 TSLP 抗体，(b) 缓冲剂，(c) 表面活性剂，以及一种或多种(d) 稳定剂。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度为 30mg/mL 至 300mg/mL，优选为 50mg/mL 至 250mg/mL，优选为 70mg/mL 至 200mg/mL，更优选为 90mg/mL 至 150mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度为约 120mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度为约 130mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度为约 140mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度为约 150mg/mL。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体的浓度包括但不限于：约 90mg/mL，约 100mg/mL，约 110mg/mL，约 115mg/mL，约 120mg/mL，约 125mg/mL，约 130mg/mL，约 135mg/mL，约 140mg/mL，约 145mg/mL，或约 150mg/mL。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂、醋酸盐缓冲剂、或枸橼酸盐缓冲剂等。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含磷酸盐缓冲剂。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含醋酸盐缓冲剂。优选地，前述药物组合物中所述缓冲剂包含组氨酸缓冲剂。

在一些具体实施方案中，所述磷酸盐缓冲剂包括磷酸钠缓冲剂或磷酸钾缓冲剂，所述醋酸盐缓冲剂包括醋酸钠缓冲剂、醋酸钾缓冲剂或醋酸铵缓冲剂，所述枸橼酸盐缓冲剂包括枸橼酸钠缓冲剂、枸橼酸钾缓冲剂或枸橼酸钙缓冲剂。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含磷酸钠缓冲剂，例如由磷酸氢二钠和磷酸二氢钠组成的磷酸钠缓冲剂。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含醋酸钠缓冲剂，例如由醋酸钠和醋酸组成的醋酸钠缓冲剂。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂包含枸橼酸钠缓冲剂，例如由枸橼酸和枸橼酸钠组成的枸橼酸钠缓冲剂。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为 1mM 至 100mM，优选为 2mM 至 80mM，优选为 5mM 至 60mM，更优选为 10mM 至 40mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为约 10mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为约 18mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为约 20mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度为约 22mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的浓度包括但不限于：约 10mM，约 11mM，约 12mM，约 13mM，约 14mM，约 15mM，约 16mM，约 17mM，约 18mM，约 19mM，约 20mM，约 21mM，约 22mM，约 23mM，约 24mM，约 25mM，约 26mM，约 27mM，约 28mM，约 30mM，约 32mM，约 34mM，约 36mM，约 38mM，或约 40mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 5.6。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 5.8。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 为约 6。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述缓冲剂的 pH 包括但不限于：约 5，约 5.1，约 5.2，约 5.3，约 5.4，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，约 6，约 6.1，约 6.2，约 6.3，约 6.4，或约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂选自聚山梨酯（如聚山梨

酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 65、聚山梨酯 80、聚山梨酯 81、聚山梨酯 85)，泊洛沙姆（如泊洛沙姆 181、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407），聚乙二醇或聚羟体等。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂是聚山梨酯 80。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂是聚山梨酯 20。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为 0.001% 至 0.1%(w/v)，优选为 0.004% 至 0.08%(w/v)，优选为 0.006% 至 0.06%(w/v)，更优选为 0.008% 至 0.04%(w/v)。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为约 0.01%(w/v)。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为约 0.02%(w/v)。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度为约 0.04%(w/v)。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述表面活性剂的浓度包括但不限于：约 0.008%(w/v)，约 0.009%(w/v)，约 0.01%(w/v)，约 0.02%(w/v)，约 0.03%(w/v)，约 0.04%(w/v)，约 0.05%(w/v)，或约 0.06%(w/v)。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含甘露醇。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含精氨酸。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂包含脯氨酸。在一些实施方案中，前述药物组合物中包含两种稳定剂，例如蔗糖和脯氨酸。所述精氨酸或其药学上可接受的盐包括精氨酸、盐酸精氨酸或醋酸精氨酸等。

在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度为 100mM 至 1000mM，为 120mM 至 800mM，优选为 150mM 至 700mM，更优选为 150mM 至 600mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度为约 200mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度为约 250mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度为约 400mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度为约 500mM。在一些实施方案中，前述药物组合物中所述稳定剂的浓度包括但不限于：约 120mM，约 150mM，约 200mM，约 210mM，约 230mM，约 250mM，约 270mM，约 290mM，约 300mM，约 310mM，约 330mM，约 350mM，约 370mM，约 380mM，约 390mM，约 400mM，约 410mM，约 420mM，约 430mM，约 450mM，约 470mM，约 490mM，约 500mM，约 510mM，约 530mM，约 550mM，约 570mM，或约 600mM。

在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 5.6。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 5.8。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 为约 6。在一些实施方案中，前述药物组合物的 pH 包括但不限于：约 5，约 5.1，约 5.2，约 5.3，约 5.4，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，约 6，约 6.1，约 6.2，约 6.3，约 6.4，或约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 30mg/mL 至约 300mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 1mM 至约 100mM 的缓冲剂，(c) 约 0.001% 至约 0.1%(w/v) 的表面活性剂，和一种或多种(d) 约 100mM 至约 1000mM 的稳定剂；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 50mg/mL 至约 250mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 2mM 至约 80mM 的缓冲剂，(c) 约 0.004% 至约 0.08%(w/v) 的表面活性剂，和一种或多种(d) 约 120mM 至约 800mM 的稳定剂；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 70mg/mL 至约 200mg/mL 的抗

TSLP 抗体, (b) 约 5mM 至约 60mM 的缓冲剂, (c) 约 0.006%至约 0.06%(w/v)的表面活性剂, 和一种或多种(d) 约 150mM 至约 700mM 的稳定剂; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 90mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 10mM 至约 40mM 的缓冲剂, (c) 约 0.008%至约 0.04%(w/v)的表面活性剂, 和一种或多种(d) 约 150mM 至约 600mM 的稳定剂; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 10mM 至约 40mM 的缓冲剂, (c) 约 0.008%至约 0.04%(w/v)的表面活性剂, 和一种或多种(d) 约 150mM 至约 600mM 的稳定剂; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 30mg/mL 至约 300mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 1mM 至约 100mM 的磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂, (c) 约 0.001%至约 0.1%(w/v)的聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80, 和(d) 约 100mM 至约 1000mM 的海藻糖、甘露醇或蔗糖, 和/或约 100mM 至约 1000mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 50mg/mL 至约 250mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 2mM 至约 80mM 的磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂, (c) 约 0.004%至约 0.08%(w/v)的聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80, 和(d) 约 120mM 至约 800mM 的海藻糖、甘露醇或蔗糖, 和/或约 120mM 至约 800mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 70mg/mL 至约 200mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 5mM 至约 60mM 的磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂, (c) 约 0.006%至约 0.06%(w/v)的聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80, 和(d) 约 150mM 至约 700mM 的海藻糖、甘露醇或蔗糖, 和/或约 150mM 至约 700mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 90mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 10mM 至约 40mM 的磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂, (c) 约 0.008%至约 0.04%(w/v)的聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80, 和(d) 约 150mM 至约 600mM 的海藻糖、甘露醇或蔗糖, 和/或约 150mM 至约 600mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 10mM 至约 40mM 的磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂, (c) 约 0.008%至约 0.04%(w/v)的聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80, 和(d) 约 150mM 至约 600mM 的海藻糖、甘露醇或蔗糖, 和/或约 150mM 至约 600mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7, 优选为约 5.5 至约 7, 更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 30mg/mL 至约 300mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 1mM 至约 100mM 的磷酸钠缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸钠缓冲剂, (c) 约 0.001%至约 0.1%(w/v)的聚山梨酯 80, 和(d) 约 100mM 至约 1000mM 的甘露醇,

和/或约 100mM 至约 1000mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、或脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 50mg/mL 至约 250mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 2mM 至约 80mM 的磷酸钠缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸钠缓冲剂，(c) 约 0.004% 至约 0.08%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 120mM 至约 800mM 的甘露醇；和/或约 120mM 至约 800mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、或脯氨酸，其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 70mg/mL 至约 200mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 5mM 至约 60mM 的磷酸钠缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸钠缓冲剂，(c) 约 0.006% 至约 0.06%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 150mM 至约 700mM 的甘露醇，和/或约 150mM 至约 700mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、或脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 90mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 10mM 至约 40mM 的磷酸钠缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸钠缓冲剂，(c) 约 0.008% 至约 0.04%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 150mM 至约 600mM 的甘露醇，和/或约 150mM 至约 600mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、或脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 10mM 至约 40mM 的磷酸钠缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸钠缓冲剂，(c) 约 0.008% 至约 0.04%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 150mM 至约 600mM 的甘露醇，和/或约 150mM 至约 600mM 的精氨酸或其药学上可接受的盐、或脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，优选为约 5.5 至约 7，更优选为约 5.5 至约 6.5。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 10mM 至约 40mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.01%(w/v) 至约 0.04%(w/v) 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，和(d) 约 150mM 至约 600mM 的脯氨酸、甘露醇或精氨酸，其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6，例如，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，或约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 200mM 的甘露醇；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 150mM 的精氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 400mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 18mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 400mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 22mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 400mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 18mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约

500mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 22mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 500mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 500mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 18mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 450mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 22mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 450mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 450mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 18mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 350mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 22mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 350mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 350mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 18mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 250mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 22mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 250mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 250mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5，优选为约 5.5 至约 6。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的组氨酸缓冲剂，(c) 约 0.02%(w/v) 的聚山梨酯 80，和(d) 约 400mM 的脯氨酸；其中所述药物组合物的 pH 约为 5.8。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 10mM 至约 40mM 的磷酸盐或醋酸盐缓冲剂，(c) 约 0.01%(w/v) 至约 0.04%(w/v) 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20，和(d) 约 200mM 至约 600mM 的脯氨酸、精氨酸或甘露醇；其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7，例如，约 5，约 5.1，约 5.2，约 5.3，约 5.4，约 5.5，约 5.6，约 5.7，约 5.8，约 5.9，约 6，约 6.5，或约 7。

在一些实施方案中，前述药物组合物包含：(a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体，(b) 约 20mM 的磷酸盐或醋酸盐缓冲剂，(c) 约 0.01%(w/v) 至约 0.04%(w/v)

的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20, 和(d) 约 200mM 的甘露醇; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7。

在一些实施方案中, 前述药物组合物包含: (a) 约 120mg/mL 至约 150mg/mL 的抗 TSLP 抗体, (b) 约 20mM 的磷酸钠或醋酸钠缓冲剂, (c) 约 0.02%(w/v) 至约 0.04%(w/v) 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20, 和(d) 约 200mM 的甘露醇; 其中所述药物组合物的 pH 为约 5 至约 7。

前述药物组合物中, 可以根据期望适当添加等渗剂或防腐剂, 所述等渗剂或防腐剂可以在能够实现期望效果的量的范围内适当适量地使用。其中, 等渗剂包括氯化钠、氯化钾、氯化钙等; 防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚、苯甲醇等。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区, 所述重链可变区包含 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区和 VH-CDR3 区, 其中 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区和 VH-CDR3 区分别包含: 如 SEQ ID NOs: 1、2 和 3 所示的氨基酸序列。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区, 所述重链可变区包含 SEQ ID NOs: 7、8 或 9 (X1=R, X2=V, X3=R; X1=R, X2=V, X3=V; X1=R, X2=A, X3=R; X1=K, X2=A, X3=R; 或 X1=K, X2=A, X3=V) 所示的氨基酸序列。其中, SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列可以由 SEQ ID NOs: 17 或 18 所示的核苷酸序列编码, SEQ ID NO: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 所示的氨基酸序列可以由 SEQ ID NO: 19 所示的核苷酸序列编码。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含 VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区, 其中 VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区可分别包含: 如 SEQ ID NOs: 4、5 和 6 所示的氨基酸序列。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含 SEQ ID NOs: 10 或 11 (X1=S, X2=V; X1=A, X2=I; 或 X1=S, X2=I) 所示的氨基酸序列。其中, SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列可以由 SEQ ID NOs: 20 或 21 所示的核苷酸序列编码, SEQ ID NO: 11 (X1=A, X2=I) 所示的氨基酸序列可以由 SEQ ID NO: 22 所示的核苷酸序列编码。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区和 VH-CDR3 区, 所述轻链可变区包含 VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区, 其中 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区、VH-CDR3 区、VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区分别包含: 如 SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5 和 6 所示的氨基酸序列。

在任选的实施方案中, 前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区和轻链可变区可包含选自下述的氨基酸序列: (1) 分别如 SEQ ID NOs: 7 和 10 所示; (2) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (3) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (4) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (5) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (6) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (7) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (8) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (9) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (10) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (11) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (12) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示。

所示；(13) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(14) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(15) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(16) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(17) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(18) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；或(19) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示。

在可选的实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区和重链恒定区，所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区；所述重链恒定区可包含具有 SEQ ID NOs: 12 或 37 所示氨基酸序列的人 IgG1 重链恒定区，或具有 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的人 IgG4 重链恒定区，或这些重链恒定区的片段；所述轻链恒定区可包含具有 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的人 κ 轻链恒定区或其片段；所述重链恒定区也可以是具有 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列的小鼠 IgG1 重链恒定区，且所述轻链恒定区可以是具有 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列的小鼠 κ 轻链恒定区。其中，SEQ ID NOs: 12-16 和 37 所示的氨基酸序列可以分别由 SEQ ID NOs: 23-27 和 38 所示的核苷酸序列编码。

在可选的实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体可以是全长抗体，例如 IgG1、IgG2 或 IgG4 同种型的全长抗体。在其他实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体可以是单链可变区 (scFv) 抗体，或抗体片段，例如 Fab 或 F(ab')₂ 片段。

在任选的实施方案中，前述药物组合物中所述抗 TSLP 抗体为 PCT/CN2020/113289 中的抗 TSLP 抗体。

本公开还提供一种制备前述药物组合物的方法，其包括使上述抗 TSLP 抗体与缓冲剂接触的步骤，例如将抗 TSLP 抗体置换到缓冲剂中，优选地，所述缓冲剂为磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂或醋酸盐缓冲剂，所述缓冲剂的浓度为 1mM 至 100mM，为 2mM 至 80mM，优选为 5mM 至 60mM，更优选为 10mM 至 40mM，所述缓冲剂的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。所述制备前述药物组合物的方法，进一步地还包括加入一种或多种稳定剂，以及表面活性剂，不区分先后顺序，其中所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸等，所述表面活性剂包括聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80 等。

本公开还提供一种制备包含抗 TSLP 抗体的冻干制剂的方法，其包括将前述药物组合物经冷冻干燥的步骤。在一些实施方案中，所述冷冻干燥按照本领域公知的方法进行，包括但不限于包括预冻、一次干燥和二次干燥的步骤。技术人员理解，任何将水从本公开的药物组合物中移除的方法均适用于本公开。

本公开还提供一种包含抗 TSLP 抗体的冻干制剂，其是经前述制备冻干制剂的方法制备所得。

本公开还提供一种包含抗 TSLP 抗体的冻干制剂，所述冻干制剂经复溶后可形成前述药物组合物。

本公开还提供一种制品，其包括容器，该容器中装有前述药物组合物或前述冻干制剂。

本公开的药物组合物或冻干制剂可根据已知的方法施用，例如以合适的方式在一段时间内注射或输注，例如，通过皮下的、静脉的、腹膜内的、肌肉内的、动脉内的、病灶内的或关节内的途径，局部施用，吸入或通过持续释放或延时释放。

只要是对需治疗的特定症状有必要的，本公开的药物组合物也可以包含一个或多个其他活性化合物，优选地，包含那些不会相互带来不利影响的且具有互补活性的活性化合物。此外或可选择地，所述药物组合物可包括抗 TSLP 抗体和另一种疾病特异性

蛋白, 例如 TSLPR、IgE、IL-13 或 IL-5, 这样的分子以对预定目标有效的数量适当地存在于药物组合物中。

本公开还提供了本公开的药物组合物、冻干制剂或制品在制备用于治疗 and 预防 TSLP 相关疾病的药物中的用途。在一些实施方案中, 所述 TSLP 相关疾病包括哮喘、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和牛皮癣。

本公开还提供一种治疗和预防 TSLP 相关疾病的方法, 其包括向受试者施用本公开的药物组合物、冻干制剂或制品。在一些实施方案中, 所述 TSLP 相关疾病包括哮喘、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和牛皮癣。

概括而言, 本公开涉及下述各项:

1、一种药物组合物, 其包含: (a) 抗 TSLP 抗体, (b) 缓冲剂, (c) 表面活性剂, 以及一种或多种(d) 稳定剂。

2、项 1 所述的药物组合物, 其中, 所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区和 VH-CDR3 区, 所述轻链可变区包含 VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区, 其中 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区、VH-CDR3 区、VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区分别包含: 如 SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5 和 6 所示的氨基酸序列。

3、项 1 或 2 所述的药物组合物, 其中, 所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区和轻链可变区可包含选自下述的氨基酸序列: (1) 分别如 SEQ ID NOs: 7 和 10 所示; (2) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (3) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (4) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (5) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (6) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (7) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示; (8) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (9) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (10) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (11) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (12) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (13) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示; (14) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=I) 所示; (15) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示; (16) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示; (17) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示; (18) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示; 或(19) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示。

4、项 1-3 中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述抗 TSLP 抗体的浓度为 30mg/ml 至 300mg/ml, 优选为 50mg/ml 至 250mg/ml, 优选为 70mg/ml 至 200mg/ml, 更优选为 90mg/ml 至 150mg/ml, 最优先为 120mg/ml 至 150mg/ml。

5、项 1-4 中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或枸橼酸盐缓冲剂。

6、项 5 所述的药物组合物, 其中, 所述磷酸盐缓冲剂是磷酸钠缓冲剂, 所述醋酸盐缓冲剂是醋酸钠缓冲剂, 所述枸橼酸盐缓冲剂是枸橼酸钠缓冲剂。

7、项 1-6 中任一项所述的药物组合物, 其中所述缓冲剂的浓度为 1mM 至 100mM, 优选为 2mM 至 80mM, 更优选为 5mM 至 60mM, 最优选为 10mM 至 40mM。

8、项 1-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂包括聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20。

9、项 1-8 中任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂的浓度为 0.001%至 0.1%(w/v)，优选为 0.004%至 0.08%(w/v)，更优选为 0.006%至 0.06%(w/v)，最优选为 0.008%至 0.04%(w/v)。

10、项 1-9 中任一项所述的药物组合物，其中所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸。

11、项 1-10 中任一项所述的药物组合物，其中所述稳定剂的浓度为 100mM 至 1000mM，优选为 120mM 至 800mM，更优选为 150mM 至 700mM，最优选为 150mM 至 600mM。

12、项 1-11 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

13、项 1-12 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 30mg/ml 至 300mg/ml 的抗 TSLP 抗体，

(b) 1mM 至 100mM 的缓冲剂，

(c) 0.001%至 0.1%(w/v)的表面活性剂，和

一种或多种(d) 100mM 至 1000mM 的稳定剂；

其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

14、项 1-13 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 50mg/ml 至 250mg/ml 的抗 TSLP 抗体，

(b) 2mM 至 80mM 的缓冲剂，

(c) 0.004%至 0.08%(w/v)的表面活性剂，和

一种或多种(d) 120mM 至 800mM 的稳定剂；

其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

15、项 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 70mg/ml 至 200mg/ml 的抗 TSLP 抗体，

(b) 5mM 至 60mM 的缓冲剂，

(c) 0.006%至 0.06%(w/v)的表面活性剂，和

一种或多种(d) 150mM 至 700mM 的稳定剂；

其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

16、项 1-15 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 90mg/ml 至 150mg/ml 的抗 TSLP 抗体，

(b) 10mM 至 40mM 的缓冲剂，

(c) 0.008%至 0.04%(w/v)的表面活性剂，和

一种或多种(d) 150mM 至 600mM 的稳定剂；

其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

17、项 1-16 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(a) 120mg/ml 至 150mg/ml 的抗 TSLP 抗体，

(b) 10mM 至 40mM 的缓冲剂，

(c) 0.008%至 0.04%(w/v)的表面活性剂，和

一种或多种(d) 150mM 至 600mM 的稳定剂；

其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。

18、一种含有抗 TSLP 抗体的冻干制剂，所述冻干制剂通过将项 1-17 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得。

19、一种含有抗 TSLP 抗体的冻干制剂，所述冻干制剂经复溶后可形成项 1-17 中任一项所述的药物组合物。

20、一种制品，其包括容器，该容器中装有项 1-17 中任一项所述的药物组合物，或项 18-19 中任一项所述的冻干制剂。

21、一种治疗和预防 TSLP 相关疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的项 1-17 中任一项所述的药物组合物或项 18-19 中任一项所述的冻干制剂或项 20 所述的制品。

22、项 21 所述的方法，其中所述 TSLP 相关疾病包括哮喘、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和牛皮癣。

附图说明

图 1：示出捕获 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 与人 TSLP 的结合能力。

图 2：示出间接 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 与食蟹猴 TSLP 的结合能力。

图 3：示出竞争 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 对人 TSLP 与 TSLPR/IL7R 结合的阻断能力。

图 4：示出竞争 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 阻断参照品 Tezepelumab 与人 TSLP 结合的能力。

图 5：示出在基于细胞的配体阻断 FACS 测定中，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 对人 TSLP 与表达人 TSLPR 和 IL7R 的工程化 BAF3 细胞结合的阻断能力。

图 6A-6B：示出在基于细胞的功能测定中，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8(A) 和 hu1C5F12E9-V14(B) 对 BAF3 细胞存活和增殖的抑制作用。

图 7：示出捕获 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 与人 TSLP 的结合能力。

图 8：示出竞争 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 对人 TSLP 与 TSLPR/IL7R 结合的阻断能力。

图 9：示出竞争 ELISA 中人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 阻断参照品与人 TSLP 结合的能力。

图 10：示出在基于细胞的配体阻断 FACS 测定中，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 对人 TSLP 与表达人 TSLPR 和 IL7R 的工程化 BAF3 细胞结合的阻断能力。

图 11A-11B：示出在基于细胞的功能测定中，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4) (A)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) (B) 对 BAF3 细胞存活和增殖的抑制作用。

图 12A-12B：示出在基于细胞的报告基因检测中，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4) (A)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) (B) 对人 TSLP 与工程化 HEK293T 细胞相互作用的阻断能力。

图 13: 示出 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 抗体的蛋白热位移测定结果。

具体实施方式

本公开的以下描述只为说明本公开的多种实施方式。

为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

“磷酸盐缓冲剂”是包含磷酸根离子的缓冲剂。磷酸盐缓冲剂的示例包括磷酸钠缓冲剂、磷酸钾缓冲剂等，优选的磷酸盐缓冲剂是磷酸钠缓冲剂。

“醋酸盐缓冲剂”是包括醋酸根离子的缓冲剂。醋酸盐缓冲剂的示例包括醋酸钾缓冲剂、醋酸铵缓冲剂、醋酸钠缓冲剂等，优选的醋酸盐缓冲剂是醋酸钠缓冲剂。

“枸橼酸盐缓冲剂”是包括枸橼酸根离子的缓冲剂。枸橼酸盐缓冲剂的示例包括枸橼酸钠缓冲剂、枸橼酸钾缓冲剂、枸橼酸钙缓冲剂等，优选的枸橼酸盐缓冲剂是枸橼酸钠缓冲剂。

“组氨酸缓冲剂”是包括组氨酸根离子的缓冲剂。组氨酸缓冲剂的实例包括组氨酸-醋酸缓冲剂、组氨酸-盐酸缓冲剂、组氨酸-盐酸组氨酸缓冲剂，优选地，组氨酸缓冲剂是通过组氨酸 (L-Histidine) 来制备，并用醋酸或盐酸对 pH 进一步调节。

“缓冲剂”是指在药学上可接受的、能够维持药物组合物的 pH 至期望的 pH 范围。适用于本公开使用的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂、枸橼酸盐缓冲剂或组氨酸缓冲剂。在优选的实施方案中，适用于本公开使用的缓冲剂是组氨酸缓冲剂，通过组氨酸 (L-Histidine) 来制备，并用醋酸或盐酸对 pH 进一步调节。

“稳定剂”是指在药学上可接受的、用于维持药物组合中活性成分的稳定性。在本公开中，稳定剂还具有抗粘剂和/或等渗剂的功能。

“药物组合物”意在涵盖以任选地特定的量包含特定活性成分（例如抗体）的产物，以及任何通过以任选地特定的量组合特定活性成分直接或间接产生的任何产物。药物组合物的目的是使抗体适于生产和施用于患者，并且在储存和随后的使用过程中保持生物学活性和/或稳定性。在一些方案中，所述药物组合物为水溶性注射液，所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些方案中，所述药物组合物为冻干制剂。在本公开中，“药物组合物”和“制剂”不相互排斥。

“稳定的”或“稳定化的”药物组合物是指活性成分（例如抗体）保存在其中时基本保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学活性的药物组合物。本领域已有多种用于测量活性成分稳定性的分析技术，例如在 Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993) 中进行了综述。稳定性可以在所选温度和其他保存条件下在所选时间段进行测量。举例来说，如果在目检颜色和/或澄清度后，或者通过 UV 光散射、分子排阻色谱法 (SEC) 和差示扫描量热法 (DSC) 测得，活性成分没有显示出显著的聚集增加、沉淀和/或变性，那么所述活性成分在药物组合物中“保留它的物理稳定性”。优选地，当使用本公开的药物组合物时，如通过 SEC-UPLC 或任何其他合适的用于测量聚集形成的方法时，5%或更少，4%或更少，优选地 3%或更少的活性成分形成聚集物（也称为高分子杂质）。如果活性成分（例如抗体）没有显示出显著的化学改变，那么所述活性成分在药物组合物中“保留它的化学稳定性”。通过检测和定量化学上改变的形式抗体，可以评估化学稳定性。经常改变蛋白化学结构的过程包括水解或截短（通过诸如分子排阻色谱法和 SDS-PAGE 等方法来评价）、氧化（通

过诸如与质谱法或 MALDI/TOF/MS 结合的肽谱法等方法来评价)、脱酰胺作用(通过诸如离子交换色谱法、毛细管等电聚焦电泳、肽谱法、异天冬氨酸测量等方法来评价)和异构化(通过测量异天冬氨酸含量、肽谱法等方法来评价)。如果活性成分(例如抗体)在给定时间内的生物学活性在制备药物组合物时所表现出的生物活性的预定范围内,则活性成分在药物组合物中于给定时间内“保持其生物学活性”,例如通过抗原结合测定来确定。在下面的实施例中还描述用于评估药物组合物稳定性的其他方法,例如使用 HVROC-S 粘度计检测粘度,优选地,当本公开的药物组合物表现出约 20 mPa·s、约 19 mPa·s、约 18 mPa·s、约 15 mPa·s 或更低的粘度,则认为其具有低粘度。

“高分子杂质”或“聚集物”是指分子量大于目标活性成分(例如抗体)的杂质的总称。

“电荷变体”是指抗体经过糖基化、脱酰胺作用、氧化和/或异构化等直接或间接地引起抗体分子所带电荷发生改变的变体,这些电荷变体可以通过毛细管等电聚焦电泳(CIEF)和阳离子交换色谱(CEX-HPLC) 等进行检测。

冠词“一种”、“一个”和“所述”在此用于指代该冠词的语法对象的一个/种或多于一个/种(即至少一个/种)。举例来说,“一种/个药物组合物”指一种/个药物组合物或多于一种/个药物组合物。

“约”或“大约”是指数值在本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内,所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如,在本领域中“约”或“大约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者“约”或“大约”表示所述值加上或减去 15%、10%、5%或 1%的范围。此外,特别对于生物学系统或过程而言,该术语可意味着至多一个数量级或数值的至多 5 倍。本公开中除另外说明,否则“约 XX”或“大约 XX”或“基本上包含 XX”的含义是该具体值“XX”的可接受误差范围内的数值(包括数值“XX”本身,以及本领域一般技术人员测定该数值的可接受误差范围内的数值)。

如本文中所述,任何百分比范围、比率范围或整数范围应当理解为包括在列举的范围内的任意整数的值,且适当时包括其分数(诸如整数的十分之一和百分之一),除非另外指出。

在本公开全文中,除非上下文另有规定,词语“包含”、“包括”和“含有”将被理解为表示包括所述的步骤或要素或一组步骤或要素,但不排除任何其他步骤或要素或一组步骤或要素。“由……组成”所表示的是包括并且限于短语“由……组成”之后的内容。因此,短语“由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的,并且没有其他要素可存在。“基本由……组成”所表示的是包括列于此短语之后的任意要素,并且限于不妨碍或有助于所列出的要素的如在本公开中详述的活性或作用的其他要素。因此,短语“基本由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的,但其他要素是可选的并可取决于其是否影响所列出的要素的活性或作用而存在或不存在。

术语“TSLP”是指胸腺基质淋巴细胞生成素。术语“TSLP”包括变体、亚型、同系物、直系同源物和旁系同源物。例如,在某些情况下,对人 TSLP 蛋白具有特异性的抗体可与人以外的物种(如猴)的 TSLP 蛋白发生交叉反应。在其他实施方案中,对人 TSLP 蛋白具有特异性的抗体可以对人 TSLP 蛋白完全特异,并且不与其他物种或其他类型的蛋白交叉反应,或者可以与来源于某些其他物种但并非所有其他物种的 TSLP 发生交叉反应。

术语“人 TSLP”是指具有人氨基酸序列的 TSLP 蛋白,例如 Genbank 登录号为 NP_149024.1 的人 TSLP 的氨基酸序列。术语“猴或恒河猴 TSLP”和“小鼠 TSLP”分别指猴和小鼠 TSLP 序列,例如,分别具有 Genbank 登录号为 NP_001100503.1 和 NP_067342.1 的氨基酸序列。

“抗体”意在包括全长抗体及其任何抗原结合片段(即,抗原结合部分)或单链。常规的全长抗体是包含两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,重链和轻链由二硫键连接。每条重链由重链可变区(简称 V_H)和重链恒定区构成,重链恒定区由三个结构域构成,即 C_{H1}、

C_{H2} 和 C_{H3}。每条轻链由轻链可变区（简称 V_L）和轻链恒定区构成，轻链恒定区由一个结构域 C_L 构成。V_H 和 V_L 区还可以划分为称作互补决定区（CDR）的高变区，其由较为保守的骨架区（FR）区分隔开。每个 V_H 和 V_L 由三个 CDR 以及四个 FR 构成，从氨基端到羧基端以 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 的顺序排布。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合，所述宿主组织或因子包括多种免疫系统细胞（例如，效应细胞）和经典补体系统的第一组分（C1q）。

抗体的“抗原结合部分”（或简称为“抗体部分”），是指抗体中保持特异性结合抗原（例如，TSLP 蛋白）能力的一个或多个片段。已证实，抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来实施。涵盖在抗体的“抗原结合部分”中的结合片段的例子包括：(i) Fab 片段，由 V_L、V_H、C_L 和 C_{H1} 构成的单价片段；(ii) F(ab')₂ 片段，包含在铰链区通过二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii) 由 V_H 和 C_{H1} 构成的 Fd 片段；(iv) 由抗体单臂 V_L 和 V_H 构成的 Fv 片段；(v) 由 V_H 构成的 dAb 片段（Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546）；(vi) 分离的互补决定区(CDR)；以及(vii) 纳米抗体，即一种包含单可变结构域和两个恒定结构域的重链可变区。此外，尽管 Fv 片段的两个结构域 V_L 和 V_H 由不同的基因编码，它们可以通过重组的方法，使两者经合成接头连接成为蛋白单链，其中 V_L 和 V_H 区配对形成单价分子（称为单链 Fc (scFv)；参见例如 Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426; and Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883）。这些单链抗体也涵盖在术语抗体的“抗原结合部分”中。这些抗体片段可以通过本领域技术人员已知的常用技术获得，且可以通过与全长抗体相同的方式进行功能筛选。

“分离的抗体”是指基本不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体（例如，与 TSLP 蛋白特异性结合的分离抗体基本不含特异性结合 TSLP 蛋白之外抗原的抗体）。但是，特异性结合人 TSLP 蛋白的分离抗体可能对其他抗原例如其他物种的 TSLP 蛋白具有交叉结合性。此外，分离的抗体基本不含其他细胞材料和/或化学物质。

“小鼠抗体”是指包括这样的抗体，其可变区中骨架区和 CDR 区均来自小鼠种系免疫球蛋白序列的抗体。此外，如果抗体包含恒定区，则恒定区也来自小鼠种系免疫球蛋白序列。本公开的小鼠抗体可以包含不由小鼠种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基（例如通过体外随机突变或点突变、或通过体内体细胞突变而引入的突变）。然而，本文所用的术语“小鼠抗体”不包括在小鼠骨架区序列中插入来自其他哺乳动物物种的 CDR 序列的抗体。

“嵌合抗体”是指通过组合非人来源的遗传物质与人来源的遗传物质而得来的抗体。或者更笼统地说，嵌合抗体是指组合一个物种的遗传物质与另一物种遗传物质的抗体。

“人源化抗体”是指来源于非人物种但其蛋白序列已经被修改以增加其与天然生成抗体的相似度的抗体。

“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类（例如 IgM 或 IgG1）。

“识别抗原的抗体”以及“对抗原特异的抗体/对抗原具有特异性的抗体”在本文中与术语“特异性结合抗原的抗体”交替使用。

“特异性结合人 TSLP”的抗体是指与人 TSLP 蛋白（还可能是一个或多个非人物种的 TSLP 蛋白）结合但是基本不与非 TSLP 蛋白结合的抗体。优选地，抗体以“高亲和力”结合人 TSLP 蛋白，即 K_D 值为 5.0×10^{-8} M 或更小，优选为 1.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 7.0×10^{-9} M 或更小。

“基本不结合”蛋白或细胞是指，不与蛋白或细胞结合，或者不以高亲和力与其结合，即结合蛋白或细胞的 K_D 值为 1.0×10^{-6} M 或更大，优选为 1.0×10^{-5} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-4} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-3} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-2} M 或更大。

“高亲和力”对于 IgG 抗体而言，是指对于抗原的 K_D 值为 1.0×10^{-6} M 或更小，优选为

5.0×10^{-8} M 或更小, 更优选为 1.0×10^{-8} M 或更小, 更优选为 7.0×10^{-9} M 或更小, 更优选为 1.0×10^{-9} M 或更小。但是对于其他抗体同种型, “高亲和力”结合可能有所不同。例如, IgM 同种型的“高亲和力”结合是指 K_D 值为 10^{-6} M 或更小, 优选为 10^{-7} M 或更小, 更优选为 10^{-8} M 或更小。

术语“ K_{assoc} ”或“ K_a ”是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率, 术语“ K_{dis} ”或“ K_d ”是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。术语“ K_D ”是指解离常数, 其得自 K_d 与 K_a 之比 (即 K_d/K_a) 并用摩尔浓度 (M) 表示。抗体的 K_D 值可以使用本领域熟知的方法测定, 测定抗体 K_D 值的优选方法是使用表面等离子体共振, 优选使用生物传感器系统, 例如 Biacore™ 系统进行测定。

术语“ EC_{50} ”, 又叫半数最大效应浓度, 是指在特定暴露时间后, 诱导反应达到基线和最大值之间的一半的抗体浓度。

术语“ IC_{50} ”, 又叫半数最大抑制浓度, 是指相对于不存在抗体时, 将特异性生物学或生化功能抑制 50% 的抗体浓度。

“受试者”包括任何人或非人动物。“非人动物”包括所有脊椎动物, 例如哺乳类和非哺乳类, 例如非人灵长类、羊、狗、猫、牛、马、鸡、两栖类和爬行类; 尽管优选为哺乳动物, 例如非人灵长类、羊、狗、猫、牛和马。

术语“治疗有效量”是指足以防止或改善与疾病或病症 (例如 TSLP 相关疾病) 相关的症状, 和/或减轻疾病或病症的严重性的量。应当理解, 治疗有效量与被治疗的疾病相关, 其中本领域技术人员可以方便地判别出实际的有效量。

本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体

本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体或其抗原结合部分可以是结构和化学特性如下文和实施例中所所述的抗体。抗体的重/轻链可变区的氨基酸 SEQ ID NOs 总结在下表 1 中, 一些抗体具有相同的 VH 或 VL。抗体的重链恒定区可以是具有 SEQ ID NOs: 12 或 37 所示氨基酸序列的人 IgG1 重链恒定区、或具有 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的人 IgG4 重链恒定区, 且抗体的轻链恒定区可以是具有 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的人 κ 轻链恒定区。这些抗体也可以包含小鼠 IgG1 或 IgG2 重链恒定区, 和/或小鼠 κ 轻链恒定区。该抗体可以由通过二硫键连接的两条重链和两条轻链组成, 重链可变区的 C-末端连接至重链恒定区的 N-末端, 轻链可变区的 C-末端连接至轻链恒定区的 N-末端。

表 1 中的重链可变区 CDRs 和轻链可变区 CDRs 已由 Kabat 编号系统定义。然而, 如本领域所熟知的, CDR 区也可以基于重/轻链可变区序列由其他编号系统例如 Chothia、IMGT、AbM 或 Contact 编号系统/方法确定。

与人 TSLP 结合的其他抗 TSLP 抗体的 VH 和 VL 序列 (或 CDR 序列) 可以与本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体的 VH 和 VL 序列 (或 CDR 序列) “混合并配对”。优选地, 当 VH 和 VL 链 (或这些链中的 CDR) 混合并配对时, 来自特定 VH/VL 对中的 VH 序列被结构相似的 VH 序列取代。同样地, 优选将来自特定 VH/VL 对中的 VL 序列替换为结构相似的 VL 序列。

因此, 在一个实施方案中, 本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体或其抗原结合部分包括:

(a) 重链可变区, 其包含列于表 1 中氨基酸序列; 和

(b) 轻链可变区, 其包含列于表 1 中氨基酸序列, 或另一种抗 TSLP 抗体的 VL, 其中所述抗体特异性结合人 TSLP。

表 1. 重/轻链可变区的氨基酸 SEQ ID NOs

抗体	重链				轻链			
	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3	V _H	V _L CDR1	V _L CDR2	V _L CDR3	V _L
鼠/嵌合 1C5F12E9	SEQ ID NO.: 1	SEQ ID NO.: 2	SEQ ID NO.: 3	SEQ ID NO.: 7	SEQ ID NO.: 4	SEQ ID NO.: 5	SEQ ID NO.: 6	SEQ ID NO.: 10
hu1C5F12E9-V1				SEQ ID NO.: 8				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V2				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V3				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V4				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V5				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V6				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=V
hu1C5F12E9-V7				SEQ ID NO.: 8				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V8				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V9				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V10				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V11				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V12				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=A, X2=I
hu1C5F12E9-V13				SEQ ID NO.: 8				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I
hu1C5F12E9-V14				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I
hu1C5F12E9-V15				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=V, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I
hu1C5F12E9-V16				SEQ ID NO.: 9, X1=R, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I
hu1C5F12E9-V17				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=R				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I
hu1C5F12E9-V18				SEQ ID NO.: 9, X1=K, X2=A, X3=V				SEQ ID NO.: 11, X1=S, X2=I

在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体或其抗原结合部分包含：

(a) 列于表 1 中的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3；和

(b) 列于表 1 中的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3，或另一种抗 TSLP 抗体的 CDRs，其中所述抗体特异性结合人 TSLP。

在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体或其抗原结合部分包括抗 TSLP 抗体的重链可变区 CDR2 以及其他结合人 TSLP 的抗体的 CDRs，例如来自另一抗 TSLP 抗体的重链可变区的 CDR1 和/或 CDR3，和/或轻链可变区的 CDR1、CDR2 和/或 CDR3。

本领域所熟知的是，不依赖于 CDR1 和/或 CDR2 结构域，CDR3 结构域可以单独确定抗体对同源抗原的结合特异性，并且基于共同的 CDR3 序列可以预测性地产生具有相同结合特异性的多种抗体。

在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体包含抗 TSLP 抗体的重链可变区的 CDR2 以及至少抗 TSLP 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR3，或另一抗 TSLP 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR3，其中该抗体能特异性结合人 TSLP。这些抗体优选地与本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体 (a) 竞争结合 TSLP；(b) 保留功能特性；(c) 结合相同表位；和/或(d) 具有相似的结合亲和力。在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体还可以包含抗 TSLP 抗体的轻链可变区 CDR2，或者另一抗 TSLP 抗体的轻链可变区 CDR2，其中该抗体特异性结合人 TSLP。在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体还可以包括抗 TSLP 抗体的重链可变区和/或轻链可变区 CDR1，或另一抗 TSLP 抗体的重链可变区和/或轻链可变区 CDR1，其中该抗体特异性结合人 TSLP。

保守修饰

在另一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体包含不同于本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体的重链可变区和/或轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列，所述不同是源于一个或多个保守修饰。本领域中应理解，一些保守的序列修饰不会使抗原结合性消失。参见，例如 Brummell *et al.*, (1993) *Biochem* 32:1180-8; de Wildt *et al.*, (1997) *Prot. Eng.* 10:835-41; Komissarov *et al.*, (1997) *J. Biol. Chem.* 272:26864-26870; Hall *et al.*, (1992) *J. Immunol.* 149:1605-12; Kelley and O'Connell (1993) *Biochem.* 32:6862-35; Adib-Conquy *et al.*, (1998) *Int. Immunol.* 10:341-6 and Beers *et al.*, (2000) *Clin. Can. Res.* 6:2835-43.

因此，在一个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体包含重链可变区和/或轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区分别包含 CDR1、CDR2 和 CDR3，其中：

(a) 重链可变区 CDR1 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

(b) 重链可变区 CDR2 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

(c) 重链可变区 CDR3 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或

(d) 轻链可变区 CDR1、和/或 CDR2、和/或 CDR3 包含表 1 列出的序列，和/或其保守修饰；和

(e) 该抗体特异性结合人 TSLP。

本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体具有一种或多种下述功能特性，例如对人 TSLP 的高亲和力。

在多个实施方案中，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体可以是例如，小鼠、人、嵌合或人源化抗体。

本文所用的术语“保守序列修饰”是指不会显著影响或改变抗体结合特性的氨基酸修饰。这样的保守修饰包括氨基酸替换、添加和删除。可以通过本领域已知的标准技术将修饰引入本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体中，例如点突变和 PCR 介导的突变。保守氨基酸替换是氨基酸残基用具有相似侧链的氨基酸残基进行替换。具有相似侧链的氨基酸残基组在本

领域中已知。因此，本公开的药物组合物中的抗 TSLP 抗体的 CDR 区中的一个或多个氨基酸残基可以用来自相同侧链组的其他氨基酸残基进行替换，且得到的抗体可以使用本文所述的功能检测对其进行功能测试。

本公开中抗 TSLP 抗体的制备、纯化方法已在申请号为 PCT/CN2020/113289 的专利文件中记载，前述申请文件的全部内容均引入本公开。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本公开，但是实施例并非限制本公开的范围。实施例中的抗 TSLP 抗体 1C5F12E9 为 PCT/CN2020/113289 中的抗体 1C5F12E9，其中，小鼠抗 TSLP 抗体 1C5F12E9 是按照 PCT/CN2020/113289 中所述方法，通过杂交瘤技术产生，经体外功能筛选后获得。

实施例 1 抗 TSLP 小鼠单克隆抗体的人源化

对小鼠抗 TSLP 抗体 1C5F12E9 进行人源化。小鼠抗体的人源化是使用已建立的 CDR 移植方法进行的，如下所述。为了选择用于小鼠抗体 1C5F12E9 人源化的受体骨架，将抗体轻链可变区和重链可变区的序列与人免疫球蛋白基因数据库进行 BLAST。选择与小鼠抗体具有最高同源性的人种系抗体作为人源化的受体骨架。将小鼠抗体重/轻链可变区 CDRs 插入到选出的骨架中，并进一步突变骨架中的残基以获得更多候选的重/轻链可变区。总共获得 18 个示例性人源化 1C5F12E9 抗体，即 hu1C5F12E9-V1 至 hu1C5F12E9-V18，其重/轻链可变区序列如表 1 中所示。

构建包含编码人源化 1C5F12E9 重链可变区和人 IgG4 重链恒定区 (SEQ ID NO: 13) 的载体以及包含人源化 1C5F12E9 轻链可变区和人 κ 轻链恒定区 (SEQ ID NO: 14) 的载体，按 60%: 40% 的轻链构建体: 重链构建体的比例，用 1 mg/mL 的 PEI 瞬时转染到 50 mL 293F 悬浮细胞中。在摇瓶中培养六天后，收集含有人源化抗体的细胞上清液，通过离心沉淀上清液中的细胞，然后从细胞上清液中纯化出上述 18 种抗体。

实施例 2 示例性人源化抗 TSLP 单克隆抗体的表征

通过 Biacore T200 系统 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA, USA) 评估了纯化的示例性人源化 1C5F12E9 抗体与人 TSLP 的结合亲和力和结合动力学。

简而言之，内部合成的重组人 TSLP-his (SEQ ID NO: 28) 或者食蟹猴 TSLP-his 蛋白 (SEQ ID NO: 29) 溶于 CH₃COONa 缓冲液 (由 Biocore 提供)，终浓度为 10 μ g/mL，然后使用 Biacore (GE Healthcare, Pittsburgh, PA, USA) 提供的标准胺偶联试剂盒，通过伯胺基团将其共价连接至 CM5 芯片 (羧甲基葡聚糖涂层芯片，GE Healthcare#BR100530) 上。用乙醇胺封闭生物传感器表面上未反应的部分。然后，分别将梯度稀释的纯化的人源化 1C5F12E9 抗体 (以 100 nM 为起始浓度在 HBS-EP+缓冲液中 2 倍梯度稀释) 和参照品 Tezepelumab (也称为 TSLP-BM，使用 SEQ ID NO: 35 和 36 所示的重链和轻链内部制备，以 100 nM 为起始浓度在 HBS-EP+缓冲液中 2 倍梯度稀释) 以 50 μ L/min 的流速流过芯片。追踪抗原-抗体结合动力学 4 分钟，并追踪解离动力学 13 分钟。使用 BIAcore evaluation 软件将结合和解离曲线拟合至 1:1 Langmuir 结合模型，并测定 KD、Ka 和 Kd 值，结果如下表 2 中所示。

表 2. 人源化 1C5F12E9 单克隆抗体的结合亲和力和

mAb	Biacore 动力学		
	人 TSLP		
	K _a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K _d (s ⁻¹)	K _D (M)
hu1C5F12E9-V1	9.93E+04	9.07E-08 (<1.00E-05)	<1.01E-10
hu1C5F12E9-V3	1.03E+05	1.94E-08 (<1.00E-05)	<9.71E-11
hu1C5F12E9-V5	1.03E+05	7.89E-08 (<1.00E-05)	<9.71E-11

hu1C5F12E9-V7	1.08E+05	3.16E-08 (<1.00E-05)	<9.26E-11
hu1C5F12E9-V9	1.22E+05	6.57E-07 (<1.00E-05)	<8.20E-11
hu1C5F12E9-V11	9.07E+04	7.56E-07 (<1.00E-05)	<1.10E-10
hu1C5F12E9-V12	9.61E+04	5.30E-08 (<1.00E-05)	<1.04E-10
hu1C5F12E9-V13	1.04E+05	3.62E-07 (<1.00E-05)	<9.62E-11
hu1C5F12E9-V14	1.05E+05	3.21E-06 (<1.00E-05)	<9.56E-11
hu1C5F12E9-V15	1.12E+05	3.63E-06 (<1.00E-05)	<8.93E-11
hu1C5F12E9-V16	1.04E+05	1.17E-06 (<1.00E-05)	<9.62E-11
hu1C5F12E9-V17	1.10E+05	6.43E-06 (<1.00E-05)	<9.09E-11
hu1C5F12E9-V18	1.21E+05	9.65E-06 (<1.00E-05)	<8.26E-11
嵌合 1C5F12E9	6.96E+04	6.36E-05	9.14E-10
Tezepelumab	1.99E+05	1.62E-04	8.15E-10

Biacore 测量的 Kd 值下限是 1.00E-05, 并且可以从相应的传感图中粗略计算出低于 1.00E-05 的 Kd 值。结果表明, 所有人源化 1C5F12E9 抗体与人 TSLP 的结合亲和力均高于 Tezepelumab。

实施例 3 人源化抗 TSLP 抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 的表征

选择人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 进行进一步表征。具体而言, 按照实施例 2 和下述中的方法, 通过 Biacore、捕获 ELISA、间接 ELISA、竞争 ELISA、基于细胞的配体阻断 FACS 和基于细胞的功能测定, 测定它们对人和食蟹猴 TSLP 的结合亲和力/能力以及其他功能, 结果如下表 3、和图 1-5 和 6A-6B 所示。

对于捕获 ELISA, 溶于 PBS 的 2 $\mu\text{g/mL}$ 亲和纯化的山羊抗人 IgG 抗体 (Jackson Immuno Research, 109-005-098) 包被在 96 孔板中, 100 $\mu\text{L/孔}$, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。用洗涤缓冲液 (PBS + 0.05% Tween-20, PBST) 洗涤板 4 次, 然后每孔加入 200 μL 的封闭缓冲液 (含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 2 h。再次洗涤板, 加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 梯度稀释 (以 66.7 nM 为起始浓度, 在含 2.5% 脱脂牛奶的 PBST 中 5 倍梯度稀释) 的本公开的人源化抗 TSLP 抗体、Tezepelumab 或 hIgG (Hualan Biological Engineering Inc.), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 共孵育 40 min, 然后再次洗涤板 4 次。在捕获抗体的 96 孔板中加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 生物素标记的人 TSLP-his 蛋白 (SEQ ID NO: 28, 内部制备, 溶于含 2.5% 脱脂牛奶的 PBST 中, 终浓度为 0.23 nM), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 共孵育 40 min, 洗涤板 4 次, 然后每孔加入 100 μL 的 HRP 标记链霉亲和素 (在 PBST 中以 1:10000 稀释, Jackson Immuno Research, 016-030-084), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min。最后一次洗涤后, 板中加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 的 TMB (Innoagents) 进行孵育。15 min 后, 室温下加入 50 $\mu\text{L/孔}$ 的 1 M H_2SO_4 终止反应, 并在酶标仪上使用双波长模式 (TMB 检测波长 450 nm, 参比波长 630 nm) 读取每个孔的吸光度。以 OD (450-630) 值和对应的抗体浓度作图。使用 Graphpad Prism 软件分析数据, 并得到 EC50 值。一些抗体的结果如图 1 所示。

对于间接 ELISA, 溶于碳酸盐/碳酸氢盐缓冲液 (pH 9.6) 的 2 $\mu\text{g/mL}$ 食蟹猴 TSLP-his 蛋白 (SEQ ID NO: 29, 内部制备) 包被在 96 孔板中, 100 $\mu\text{L/孔}$, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。用洗涤缓冲液 (PBS + 0.05% Tween-20, PBST) 洗涤板 4 次, 然后每孔加入 200 μL 的封闭缓冲液 (含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 2 h。再次洗涤板, 并加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 梯度稀释 (以 66.7 nM 为起始浓度, 在含 2.5% 脱脂牛奶的 PBST 中 5 倍梯度稀释) 的本公开的人源化抗 TSLP 抗体、Tezepelumab 或 hIgG, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min。再次洗涤板 4 次, 并加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 的过氧化物酶标记的亲纯化 F(ab')₂ 片段化山羊抗人 IgG 抗体 (Jackson ImmunoResearch, 109-036-098), 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min。最后一次洗涤后, 加入 100 $\mu\text{L/孔}$ 的 TMB (Innoagents) 进行孵育。15 min 后, 室温下加入 50 $\mu\text{L/孔}$ 的 1 M H_2SO_4 终止反应, 并在酶标仪上使用双波长模式 (TMB 检测波长 450 nm, 参比波长 630 nm) 读取每个孔的吸光

度。以 OD (450-630) 值和对应的抗体浓度作图。使用 Graphpad Prism 软件分析数据, 并得到 EC50 值。一些抗体的结果如图 2 所示。

使用竞争 ELISA 法测定人源化抗 TSLP 抗体阻断 TSLP 与 TSLPR/IL7R 结合的能力。简而言之, 将 TSLPR-Fc 蛋白 (SEQ ID NO: 30, 内部制备) 溶于 PBS, 终浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$, 将 IL7Ra-Fc 蛋白 (SEQ ID NO: 31, 内部制备) 溶于 PBS, 终浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$, 将上述两种溶液 (各取 100 μL) 包被于 96 孔板中, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。第二天, 用洗涤缓冲液 (PBS + 0.05% Tween-20, PBST) 洗涤板, 并加入含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 中封闭 2 h。然后, 用洗涤缓冲液洗涤板。用生物素标记的人 TSLP-Fc (SEQ ID NO: 32, 内部制备, 溶于含有 2.5% 脱脂牛奶的 PBST, 终浓度为 0.29 nM) 稀释人源化抗 TSLP 抗体或对照品, 以 66.7 nM 为起始浓度, 3 倍梯度稀释, 于室温孵育 40 min。然后将 100 μL /孔的抗体/TSLP-Fc 混合物添加到包被有 TSLPR/IL7R 的板中。于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min 后, 用洗涤缓冲液洗涤板 4 次。然后加入 HRP 标记链霉亲和素, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min, 以检测与 TSLPR/IL7R 结合的生物素标记的人 TSLP-Fc。再次用洗涤缓冲液洗涤板。最后, 加入 TMB, 并用 1 M H_2SO_4 终止反应。在酶标仪上使用双波长模式 (TMB 检测波长 450 nm, 参比波长 630 nm) 读取每个孔的吸光度, 然后以 OD (450-630) 值和对应的抗体浓度作图。使用 Graphpad Prism 软件分析数据, 并得到 IC50 值。一些抗体的结果如图 3 所示。

使用竞争 ELISA 法测定人源化抗 TSLP 抗体阻断参照品 (Tezepelumab) 与人 TSLP 结合的能力。简而言之, 溶于 PBS 的 2 $\mu\text{g/mL}$ 的 Tezepelumab 以 100 μL /孔包被于 96 孔板中, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。第二天, 用洗涤缓冲液 (PBS + 0.05% Tween-20, PBST) 洗涤板, 并加入含 5% w/v 脱脂牛奶的 PBST, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 2 h。同时, 用生物素标记的人 TSLP-Fc (SEQ ID NO: 32, 溶于含有 2.5% 脱脂牛奶的 PBST, 终浓度为 0.047 nM) 稀释抗 TSLP 抗体或对照品, 以 40 nM 为起始浓度 4 倍梯度稀释, 于室温孵育 40 min。然后, 将 100 μL /孔的抗体/TSLP-Fc-生物素混合物加到包被有参照品的 96 孔板中。于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min 后, 用洗涤缓冲液洗涤板 4 次。然后加入 HRP 标记链霉亲和素, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min, 以检测与参照品结合的生物素标记的人 TSLP-Fc。最后用洗涤缓冲液洗涤板。加入 TMB, 并使用 1 M H_2SO_4 终止反应。在酶标仪上使用双波长模式 (TMB 检测波长 450 nm, 参比波长 630 nm) 读取每个孔的吸光度, 然后以 OD (450-630) 值和对应的抗体浓度作图。使用 Graphpad Prism 软件分析数据, 并得到 IC50 值。一些抗体的结果如图 4 所示。

基于细胞的配体阻断 FACS, 使用细胞表面表达人 TSLPR (uniprot No. Q9HC73.1 的第 1-371 位氨基酸残基, SEQ ID NO: 33) 和人 IL7R (uniprot No. P16871.1 的第 1-459 位氨基酸残基, SEQ ID NO: 34) 的细胞系 BAF3-3E6, 利用流式细胞术 (FACS) 评估人源化抗 TSLP 抗体阻断 TSLP-Fc 蛋白与细胞表面 TSLPR/IL7R 结合的活性。按照 lipofectamine 3000 转染试剂 (Thermo Fisher) 的说明, 用重组质粒 pCMV-T-P (在 EcoRI 和 XbaI 位点间插入 TSLPR 编码序列) 和重组质粒 pCMV3-SP (在 HindIII 和 XbaI 之间插入 IL7R 编码序列) 转染 BAF3 细胞 (iCell Bioscience Inc., MIMCL-021), 制备 BAF3-3E6 细胞系。简而言之, 用人 TSLP-Fc 溶液 (SEQ ID NO: 32, 内部制备, 溶于 FACS 缓冲液中, 终浓度为 0.38 nM) 稀释本公开的抗 TSLP 抗体、参照品或阴性对照 hIgG (用于静脉注射的人免疫球蛋白 (pH 4) (Hualan Biological Engineering Inc.)), 以 30 nM 为起始浓度 2 倍梯度稀释, 于室温孵育 40 min。从细胞培养瓶中收获 BAF3-3E6 细胞, 洗涤两次, 然后重悬于含有 2% v/v 胎牛血清的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中 (FACS 缓冲液)。在含有 1×10^5 个细胞/孔的 96 孔板中加入 100 μL /孔的抗体/TSLP-Fc-生物素混合物, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min。用 FACS 缓冲液洗涤细胞两次, 然后加入 100 μL /孔的 R-藻红蛋白标记链霉亲和素 (在 FACS 缓冲液中以 1:1000 稀释, Jackson Immunoresearch, 016-110-084), 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 40 min。洗涤细胞两次, 并重悬于 FACS 缓冲液中。使用 Becton Dickinson FACS Canto II-HTS 测定荧光值。使用 Graphpad Prism 软

件分析数据，并得到 IC₅₀ 值。一些抗体的结果如图 5 所示。

BAF3 细胞的增殖和存活通常依赖于 IL-3。但是，当这些细胞经过工程化改造表达人 TSLPR 和人 IL7R，并且细胞培养基中添加了 TSLP 时，它们可以在没有 IL-3 的情况下存活。基于细胞的功能测定的方法，进一步检测人源化抗 TSLP 抗体对表达 TSLPR (SEQ ID NO: 33)/IL7R (SEQ ID NO: 34) 的 BAF3-3E6 细胞增殖的抑制活性。简而言之，将 100 μL 含有 8×10^3 个对数生长期的 BAF3-3E6 细胞的 RPMI1640 培养基 (Gibco, A10491-01) 接种到 96 孔板上，其中 RPMI1640 培养基含 10% FBS (Gibco, A10099-141)。然后，将 50 μL 人 TSLP-his 蛋白 (SEQ ID NO: 28，内部制备，溶于 RPMI-1640 中，终浓度为 6.4 ng/mL) 与 50 μL 人源化抗 TSLP 抗体或对照品 (以 40 μg/mL 为起始浓度于培养基中 5 倍梯度稀释) 混合，并将混合物在室温中孵育 30 min。然后，将 100 μL/孔的抗体/TSLP-his 混合物添加到含 BAF3-3E6 细胞的 96 孔板中，于 37℃、含 CO₂ 的培养箱中培养 72 h。此后，将含细胞的 96 孔板与 Cell Titer-Glo[®] 发光细胞活力测定试剂盒 (Promega, G7572, 50 μL/孔) 于 37℃ 孵育 10 min。使用 Tecan Infinite[®] 200 Pro 测定化学发光值。使用 Graphpad Prism 软件分析数据，并得到 IC₅₀ 值。一些抗体的结果如图 6A-6B 所示。

数据表明，hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 显示出与亲本小鼠和嵌合抗体相当的体外活性。

如表 3、图 1 和图 2 所示，与参照品相比，人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 与人 TSLP 的结合亲和力/活性更高，与食蟹猴 TSLP 的结合亲和力/能力相当。

图 3 和 5 显示人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 能够阻断人 TSLP 与人 TSLPR/IL7R 的结合。

图 6A-6B 显示人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 能够阻断 TSLP 与 TSLPR/IL7R 的相互作用，从而在低抗体浓度下导致 TSLP 通路的阻断和 BAF3-3E6 细胞的死亡，而参照品则需要高抗体水平下才能发挥这样的效力。

表 3. 单克隆抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14 的结合亲和力

mAbs	BIAcore 动力学					
	人 TSLP			食蟹猴 TSLP		
	K _a	K _d	K _D	K _a	K _d	K _D
	(1/Ms)	(s-1)	(M)	(1/Ms)	(s-1)	(M)
小鼠 1C5F12E9	1.04E+05	<1.00E-05	<9.66E-11	2.89E+05	<1.00E-05	<3.46E-11
嵌合 1C5F12E9	1.93E+05	<1.00E-05	<5.17E-11	3.83E+05	<1.00E-05	<2.61E-11
hu1C5F12E9-V8	1.67E+05	<1.00E-05	<5.98E-11	3.05E+05	<1.00E-05	<3.28E-11
hu1C5F12E9-V14	1.64E+05	<1.00E-05	<6.10E-11	3.11E+05	<1.00E-05	<3.22E-11
Tezepelumab	4.24E+05	9.84E-05	2.32E-10	8.49E+05	5.71E-05	6.72E-11

之后，按照实施例 2-3 中所述的方法和下述方法，通过 Biacore、捕获 ELISA、竞争 ELISA、基于细胞的配体阻断 FACS、基于细胞的功能测定、基于细胞的报告基因测定和蛋白热位移测定法，将具有人 IgG1 重链恒定区 (SEQ ID NO: 12) 和人 κ 轻链恒定区 (SEQ ID NO: 14) 的人源化抗体 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14，与具有人 IgG4 重链恒定区 (SEQ ID NO: 13) 和人 κ 轻链恒定区 (SEQ ID NO: 14) 的 hu1C5F12E9-V8 和 hu1C5F12E9-V14，对人和食蟹猴 TSLP 的结合亲和力/能力以及其他功能进行比较。结果如图 7-10、11A-11B、12A-12B 和 13 所示。

为了测定四种抗 TSLP 人源化抗体的热稳定性，使用 GloMelt[™] 热位移蛋白稳定性试剂盒 (Biotium, 33022-T)，通过蛋白热位移测定法测定 T_m (熔解温度)。简而言之，GloMelt[™] 染料解冻至室温。将含有染料的小瓶涡旋并离心。然后，将 5 μL 200 × 染料添加到 95 μL PBS 中制备 10 × 染料。反应体系中加入 2 μL 10 × 染料和 10 μg 人源化抗体，并加入 PBS 至总反

应体积为 20 μ L。将含有染料和抗体的离心管短暂离心，并置于实时 PCR 热循环仪 (Roche, LightCycler 480 II) 中，该热循环仪中 Melt Curve 程序的参数如表 4 所示。

表 4. Melt Curve 程序的参数

步骤	温度	升温速率	持续时间
Initial hold	25°C	NA	30 s
Melt curve	25-99°C	0.1°C/s	NA

在基于细胞的报告基因测定中，使用细胞表面表达人 TSLPR (SEQ ID NO: 33) 和人 IL7R (SEQ ID NO: 34) 的报告基因细胞系 HEK293T-TSLPR/IL7R/STAT5-Luc。按照 lipofectamine 3000 转染试剂 (Thermo Fisher) 的说明，用重组质粒 pCMV-T-P (在 EcoRI 和 XbaI 位点间插入 TSLPR 编码序列)、重组质粒 pCMV3-SP (在 HindIII 和 XbaI 之间插入 IL7R 编码序列) 和 pGL4.52 [luc2P/STAT5RE/Hygro] (Promega)，转染 HEK293T 细胞 (ATCC® CRL-11268)，在内部制备 HEK293T-TSLPR/IL7R/STAT5-Luc 细胞。简而言之，从细胞培养瓶中收获 HEK293T-TSLPR/IL7R/STAT5-Luc 细胞。然后，将 100 μ L 含 5×10^4 个细胞的 DMEM 培养基 (Gibco, 10566-016) 接种到 96 孔细胞培养板上 (Corning, 30218026)，其中 DMEM 培养基含 10% FBS (Gibco, 10099-141)。同时，将 50 μ L 人 TSLP-his (SEQ ID NO: 28，溶于含 10% FBS 的 DMEM 培养基中，终浓度为 160 ng/mL) 分别与 50 μ L 梯度稀释的抗 TSLP 抗体 hu1C5F12E9-V8 (IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1)、hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 和 Tezepelumab (以 200 μ g/mL 为起始浓度于含 10% FBS 的 DMEM 培养基中 5 倍梯度稀释) 混合，于室温孵育 30 min。然后，将 100 μ L/孔的抗 TSLP 抗体/TSLP-his 的混合物加入到 96 孔细胞培养板中，于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中培养 16-18 h。每孔弃去 100 μ L 上清液，然后加入 50 μ L/孔的荧光素酶检测试剂 (Promega, E6120)。10 min 后，用 Tecan Infinite 200Pro 读板仪对板进行分析。使用 Graphpad prism 软件分析发光信号的数据并得到 IC₅₀ 值。

如图 7、8、10、11A-11B 和 12A-12B 所示，与 Tezepelumab 相比，hu1C5F12E9-V8(IgG1)、hu1C5F12E9-V8 (IgG4)、hu1C5F12E9-V14 (IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 在体外具有相当的或更好的体外活性。特别地，如图 11A-11B 和 12A-12B 所示，人源化抗体能够以比参照品浓度低得多的抗体浓度阻断 TSLP 与 TSLPR/IL7R 相互作用，从而导致 TSLP 通路的阻断和 BAF3-3E6 细胞的死亡。

如图 13 所示，hu1C5F12E9-V8(IgG1)、hu1C5F12E9-V8(IgG4)、hu1C5F12E9-V14(IgG1) 和 hu1C5F12E9-V14 (IgG4) 的溶解温度 (T₁, T₂) 分别为 (69.5°C, 80°C)、(66.5°C, 76°C)、(69.5°C, 80°C) 和 (66.5°C, 76°C)。

实施例 4 药物组合物的筛选

分子排阻色谱法 (SEC-UPLC)：用于测定样品中抗体的纯度，采用 Thermo Vanquish F 高效液相色谱，Waters ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Column (200Å) 凝胶色谱柱，Waters ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Guard Column (200Å) 为预柱，以 50mmol/L 磷酸盐缓冲液-200mmol/L 氯化钠溶液 (pH 7.0) 为流动相进行洗脱，检测波长为 280nm。按面积归一化法计算高分子杂质和免疫球蛋白单体的百分含量。

差示扫描量热法 (DSC)：采用 MicroCal VP-Capillary DSC (Malvern) 分析样品的解折叠温度 (T_m)，将样品稀释至浓度为 1 mg/mL，程序如下：扫描开始温度为 20°C，扫描结束温度为 110 °C，升温速率为 60 °C/h。

使用 Dynaproplate ReaderIII (Wyatt) 检测样品的聚集温度 (Tagg)，将样品加入到 384 孔样品盘中，封板膜封板，再将 384 孔样品盘离心去除气泡，然后进行检测，程序如下：升温程序从 35°C 到 85°C，扫描时间为 5 秒。

采用 HVROC-S 粘度计 (Rheosense) 分析样品的粘度, 选择 Auto 模式, 记录检测结果。

毛细管等电聚焦电泳 (CIEF): 用于测定样品的电荷变体, 采用 Proteinsimple iCE3 成像毛细管等电聚焦电泳仪、Maurice 快速全自动蛋白质表征分析系统, ProteinSimple 涂层石英毛细管, 紫外检测器, 在紫外检测波长 280nm 下进行检测。设置进样时间 60 秒、1500V 预聚焦 1 分钟、3000V 聚焦 5 分钟。按峰面积归一化法计算电荷变体的峰面积百分比。

CE-SDS 还原电泳: 采用 Beckman Coulter Pa 800 Plus 生物制药分析系统, 内径 50μm、总长 31cm、有效长度 21cm 的非涂层-熔融石英毛细管, PDA 检测器, 在检测波长 220nm 下进行检测。按面积归一化法计算轻链、重链和非糖基化重链的校正峰面积百分比。CE-SDS 非还原电泳: 采用 Beckman Coulter Pa 800 Plus 生物制药分析系统, 内径 50μm、总长 31cm、有效长度 21cm 的非涂层-熔融石英毛细管, PDA 检测器, 在检测波长 220nm 下进行检测。按面积归一化法计算主峰的校正峰面积百分比。

采用酶联免疫吸附法 (ELISA 法) 检测生物学活性, 2μg/mL 的 TSLP 蛋白 (Sinobiological, 16135-H08H) 包被于 96 孔板中, 100μL/孔, 于 2~8℃ 孵育过夜。洗涤 96 孔板后, 每孔加入 250μL 的封闭液 (含 3% BSA 的 PBS 溶液), 于 25℃ 孵育 2 小时。洗涤 96 孔板后, 分别加入梯度稀释的参比品和供试品 (初始浓度为 4000ng/mL, 4 倍梯度稀释, 共 7 个稀释度), 25℃ 孵育 2 小时, 其中参比品是具有工艺代表性的药物组合物样品, 供试品是待测试的药物组合物样品, 制备方法参见下文。洗涤 96 孔板后, 以 100μL/孔加入 HRP 标记的羊抗人抗体 (PekinElmer, NEF802001EA, 按说明书进行稀释), 25℃ 孵育 1 小时。洗涤 96 孔板后, 每孔加入 100μL TMB, 25℃ 避光孵育 5 分钟。最后加入 1M H₂SO₄ 终止显色, 室温放置 5 分钟后用酶标仪进行检测, 以 650nm 为参比波长, 在 450nm 波长处测定吸光度, 记录测定结果。供试品生物学活性 (%) = (参比品 EC₅₀ 值/供试品 EC₅₀ 值) × 100%

缓冲剂的配制: 磷酸钠缓冲剂由一水磷酸二氢钠 (NaH₂PO₄·H₂O) 和 十二水合磷酸氢二钠 (Na₂HPO₄·12H₂O) 配制而成, 例如 20mM 磷酸钠缓冲剂 (pH6.0) 由约 2.54g/L NaH₂PO₄·H₂O 和约 0.573g/L Na₂HPO₄·12H₂O 配制而成; 醋酸钠缓冲剂由无水醋酸钠和醋酸配制而成, 例如 20mM 醋酸钠缓冲剂 (pH6.0) 由约 1.58g/L 无水醋酸钠和约 0.116g/L 醋酸配制而成; 组氨酸缓冲剂由组氨酸 (L-Histidine) 配制, 并用醋酸调节至目标 pH, 例如 20mM 组氨酸缓冲剂 (pH6.0) 由约 3.1g/L 组氨酸配制而成, 并用醋酸调节 pH 至 6。

通过超速离心的方式, 将抗 TSLP 抗体 (hu1C5F12E9-V8 (IgG1)', 具有 SEQ ID NO: 37 所示的人 IgG1 重链恒定区和 SEQ ID NO: 14 所示的人 κ 轻链恒定区) 置换到表 5 中筛选的缓冲剂中, 置换完成后进行浓缩, 按照表 5 中筛选的药物组合物分别添加辅料。混合均匀后, 经 0.22μm 滤膜过滤除菌。不同药物组合物的 T_m 值、Tagg 值和 SEC-UPLC 的检测结果显示如表 5 所示。

表 5. 筛选的药物组合物的 T_m、Tagg、SEC-UPLC 检测结果

药物组合物	T _m (°C)	Tagg (°C)	SEC-UPLC(%)	
			高分子 杂质	免疫球蛋 白单体
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 磷酸钠缓冲剂, 200mM 甘露醇 (36.43g/L), 0.04% w/v 聚山梨酯 80, pH 5.0	70.08	62.19	0.49	99.2
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 磷酸钠缓冲剂, 200mM 甘露醇 (36.43g/L), 0.04% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	71.60	62.37	0.55	99.2
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 磷酸钠缓冲剂, 200mM 甘露醇 (36.43g/L), 0.04% w/v 聚山梨酯 80, pH 7.0	72.08	61.57	0.47	99.3

120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 200mM 甘露醇 (36.43g/L), 0.04% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	70.10	67.40	0.49	99.2
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 醋酸钠缓冲剂, 200mM 甘露醇 (36.43g/L), 0.04% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	71.63	63.23	0.53	99.2

示例性地, 选择组氨酸缓冲剂作为缓冲剂进一步地筛选, 通过超滤离心的方式, 将抗 TSLP 抗体(hu1C5F12E9-V8 (IgG1)', 具有 SEQ ID NO: 37 所示的人 IgG1 重链恒定区和 SEQ ID NO: 14 所示的人 κ 轻链恒定区) 置换到表 6 中筛选的组氨酸缓冲剂中, 置换完成后进行浓缩, 按照表 6 中的筛选的药物组合物分别添加辅料。混合均匀后, 经 0.22μm 滤膜过滤除菌。不同药物组合物的 T_m 值、Tagg 值、粘度和 SEC-UPLC 的检测结果如表 6 所示。

表 6. 筛选的药物组合物的 T_m、Tagg、粘度和 SEC-UPLC 检测结果

药物组合物	T _m (°C)	Tagg (°C)	SEC-UPLC(%)		粘度 (mpa·s)
			高分子杂质	免疫球蛋白单体	
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 200mM 甘露醇, 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 5.5	68.97	64.78	0.42	98.6	8.365
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 200mM 甘露醇, 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	70.22	66.40	0.47	98.5	9.679
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 200mM 甘露醇, 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.5	71.99	64.75	0.39	98.6	11.583
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 150mM 精氨酸(26.13g/L), 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	68.29	63.48	0.44	98.6	5.092
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 250mM 脯氨酸(28.78g/L), 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 6.0	69.49	64.59	0.44	98.6	5.848

示例性地, 选择组氨酸缓冲剂作为缓冲剂进一步地筛选, 通过超滤离心的方式, 将抗 TSLP 抗体(hu1C5F12E9-V8 (IgG1)', 具有 SEQ ID NO: 37 所示的人 IgG1 重链恒定区和 SEQ ID NO: 14 所示的人 κ 轻链恒定区) 置换到表 7 中筛选的组氨酸缓冲剂中, 置换完成后进行浓缩, 按照表 7 中筛选的药物组合物分别添加辅料。混合均匀后, 经 0.22μm 滤膜过滤除菌。不同药物组合物的外观、可见异物、生物学活性、粘度和 SEC-UPLC 的检测结果如表 7 所示; 不同药物组合物在 2~8℃ 的稳定性研究结果如表 8 所示。

表 7. 筛选的药物组合物的外观、可见异物、生物学活性、粘度和 SEC-UPLC 检测结果

药物组合物	外观	可见异物	生物学活性(%)	SEC-UPLC(%)		粘度 (mpa·s)
				高分子杂质	免疫球蛋白单体	
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体, 20mM 组氨酸缓冲剂, 200mM 甘露醇, 0.02% w/v 聚山梨酯 80, pH 5.5	无色澄清液体	无明显可见异物	97	1.22	96.4	7.060

120 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂，200mM 甘露醇，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	无色澄清 液体	无明显可 见异物	94	1.44	95.8	7.810
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂，250mM 脯氨酸，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	无色澄清 液体	无明显可 见异物	95	1.23	96.1	6.652
150 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂，250mM 脯氨酸，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	无色澄清 液体	无明显可 见异物	95	1.33	96.0	13.07

表 8 筛选的药物组合物在 2~8℃ 的稳定性研究结果

药物组合物	测试 点	外观	可见异 物	生物学 活性(%)	SEC-UPLC(%)	
					高分子 杂质	免疫球蛋 白单体
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂， 200mM 甘露醇，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 5.5	0 天	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	97	1.22	96.4
	1 月	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	88	1.73	98.0
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂， 200mM 甘露醇，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	0 天	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	94	1.44	95.8
	1 月	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	101	1.89	98.0
120 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂， 250mM 脯氨酸，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	0 天	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	95	1.23	96.1
	1 月	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	100	1.61	98.1
150 mg/mL 抗 TSLP 抗体， 20mM 组氨酸缓冲剂， 250mM 脯氨酸，0.02% w/v 聚山梨酯 80，pH 6.0	0 天	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	95	1.33	96.0
	1 月	无色澄 清液体	无明显 可见异 物	102	1.84	98.0

示例性地，选择组氨酸缓冲剂作为缓冲剂，和脯氨酸作为稳定剂进一步地筛选，通过超滤离心的方式，将抗 TSLP 抗体（hu1C5F12E9-V8 (IgG1)’，具有 SEQ ID NO: 37 所示的人 IgG1 重链恒定区和 SEQ ID NO: 14 所示的人 κ 轻链恒定区）置换到表 9 中筛选的组氨酸缓冲剂（醋酸调节 pH 至 5.8）中，置换完成后进行浓缩，按照表 9 中筛选的药物组合物分别添加辅料。混合均匀后，经 0.22μm 滤膜过滤除菌。不同药物组合物的粘度、SEC-UPLC、CIEF 和 CE-SDS 检测结果如表 10 所示。

表 9. 筛选的药物组合物

成分	F1	F2
抗 TSLP 抗体	150mg/mL (150g/L)	120mg/mL (120g/L)
组氨酸	20mmol/L (3.1g/L)	20mmol/L (3.1g/L)
脯氨酸	500mmol/L (57.56g/L)	400 mmol/L (46.05g/L)
聚山梨酯 80	0.02% w/v (0.2g/L)	0.02% w/v (0.2g/L)
pH	5.8	5.8

表 10. 筛选的药物组合物的粘度、SEC-UPLC、CIEF 和 CE-SDS 检测结果

		F1	F2
	粘度 (mpa•s)	13.62	7.51
SEC-UPLC (%)	免疫球蛋白单体	99.0	99.0
	高分子杂质	0.5	0.5
毛细管等电聚焦电泳(%)	酸性峰	19.2	19.0
	主峰	74.1	74.3
	碱性峰	6.7	6.7
CE-SDS 还原电泳(%)	免疫球蛋白重链和轻链	98.3	98.1
	非糖基化重链	0.9	0.8
CE-SDS 非还原电泳(%)	免疫球蛋白单体	96.9	98.2

示例性地,选择表 9 中药物组合物 F2 进行 2~8℃ 的稳定性考察,药物组合物 F2 在 2~8℃ 的稳定性研究结果如表 11 所示。

表 11. 筛选的药物组合物在 2~8℃ 的稳定性研究结果

		考察时间 (月)			
		0	1	2	3
外观		无色澄清液体	无色澄清液体	无色澄清液体	无色澄清液体
可见异物		无明显可见异物	无明显可见异物	无明显可见异物	无明显可见异物
SEC-UPLC (%)	免疫球蛋白单体	99.0	99.0	98.8	98.8
	高分子杂质	0.6	0.6	0.7	0.7
毛细管等电聚焦电泳 (%)	主峰	73.9	72.2	72.1	71.4
	酸性峰	19.2	20.2	20.3	20.4
	碱性峰	6.9	7.7	7.6	8.1
CE-SDS 还原电泳 (%)	免疫球蛋白重链和轻链	98.4	97.9	98.3	98.4
	非糖基化重链	0.8	0.8	0.7	0.7
CE-SDS 非还原电泳 (%)	免疫球蛋白单体	96.6	96.6	96.9	96.7
生物学活性 (%)		105	101	105	92

本领域技术人员应该进一步理解,本发明可以在不背离其精神和核心属性的前提下以其他具体形式实施。在前述说明书中,本发明仅公开了示例性的实施方案,应该理解其他的变化也被包括在本发明的范围之内。因此,本发明不限于本文详细描述的具体实施方案。相反,关于本发明的范围和内容,应该参考后附的权利要求。

权利要求书

1. 一种药物组合物，其包含：(a) 抗 TSLP 抗体，(b) 缓冲剂，(c) 表面活性剂，以及一种或多种(d) 稳定剂，其中，所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区和 VH-CDR3 区，所述轻链可变区包含 VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区，其中 VH-CDR1 区、VH-CDR2 区、VH-CDR3 区、VL-CDR1 区、VL-CDR2 区和 VL-CDR3 区分别包含：如 SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5 和 6 所示的氨基酸序列。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，所述抗 TSLP 抗体包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区和轻链可变区可包含选自下述的氨基酸序列：(1) 分别如 SEQ ID NOs: 7 和 10 所示；(2) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(3) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(4) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(5) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(6) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(7) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=V) 所示；(8) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(9) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(10) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(11) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(12) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(13) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=A, X2=I) 所示；(14) 分别如 SEQ ID NOs: 8 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(15) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(16) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=V, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(17) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=R, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；(18) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=R) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示；或(19) 分别如 SEQ ID NOs: 9 (X1=K, X2=A, X3=V) 和 11 (X1=S, X2=I) 所示。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的药物组合物，其中，所述抗 TSLP 抗体的浓度为 30mg/ml 至 300mg/ml，优选为 50mg/ml 至 250mg/ml，优选为 70mg/ml 至 200mg/ml，更优选为 90mg/ml 至 150mg/ml，最优选为 120mg/ml 至 150mg/ml。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合物，其中，所述缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂、醋酸盐缓冲剂或枸橼酸盐缓冲剂。
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其中，所述磷酸盐缓冲剂是磷酸钠缓冲剂，所述醋酸盐缓冲剂是醋酸钠缓冲剂，所述枸橼酸盐缓冲剂是枸橼酸钠缓冲剂。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的药物组合物，其中所述缓冲剂的浓度为 1mM 至 100mM，优选为 2mM 至 80mM，更优选为 5mM 至 60mM，最优选为 10mM 至 40mM。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂包括聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述表面活性剂的浓度为 0.001% 至 0.1%(w/v)，优选为 0.004% 至 0.08%(w/v)，更优选为 0.006% 至 0.06%(w/v)，最优选为 0.008% 至 0.04%(w/v)。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的药物组合物，其中所述稳定剂包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精氨酸或其药学上可接受的盐、甘氨酸或脯氨酸。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物，其中所述稳定剂的浓度为 100mM 至 1000mM，优选为 120mM 至 800mM，更优选为 150mM 至 700mM，最优选为 150mM 至 600mM。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物的 pH 为 5 至 7，优选为 5.5 至 7，更优选为 5.5 至 6.5。
12. 一种含有抗 TSLP 抗体的冻干制剂，所述冻干制剂通过将权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得。
13. 一种含有抗 TSLP 抗体的冻干制剂，所述冻干制剂经复溶后可形成权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物。
14. 一种制品，其包括容器，该容器中装有权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物，或权利要求 12-13 中任一项所述的冻干制剂。
15. 一种治疗和预防 TSLP 相关疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物或权利要求 12-13 中任一项所述的冻干制剂或权利要求 14 所述的制品。