

权 利 要 求 书

1.一种 TACI-Fc 融合蛋白的含水液体药物制剂,其包含 TACI-Fc 融合蛋白、非还原性糖、和氨基酸;所述非还原性糖选自甘露醇、蔗糖、海藻糖及其组合;所述氨基酸选自组氨酸、丙氨酸、精氨酸、甘氨酸、谷氨酸及其组合。

5 2.权利要求 1 所述的含水液体药物制剂,其中所述组氨酸为盐酸组氨酸,其浓度为 1-100mmol/L,优选 5-50mmol/L, 5-20mmol/L, 8-12 mmol/L, 或约 10mmol/L;所述精氨酸为盐酸精氨酸,其浓度为 10-160mmol/L,优选 20-120mmol/L, 50-100mmol/L, 70-95mmol/L, 75-90 mmol/L 或约 90 mmol/L 或约 75 mmol/L。

10 3.权利要求 1 或 2 所述的含水液体药物制剂,其中所述蔗糖浓度为 1-300mmol/L,优选 5-200mmol/L, 10-100mmol/L, 35-45 mmol/L, 或约 40mmol/L。

4.权利要求 1-3 中任一项所述的含水液体药物制剂,其中所述甘露醇浓度为 10-300mmol/L,优选 10-200mmol/L, 60-150mmol/L, 85-125 mmol/L, 90-120mmol/L, 或约 120 mmol/L, 或约 90 mmol/L。

5.权利要求 1-4 中任一项所述的含水液体药物制剂,所述 TACI-Fc 融合蛋白的氨基酸序列如 SEQ ID NO.1 所示。

6. 权利要求 1-5 任一项所述的含水液体药物制剂,其中所述 TACI-Fc 融合蛋白的浓度为 5-240mg/ml;优选其浓度为约 50mg/ml 至约 100mg/ml;最优选浓度约 80mg/ml 至约 100mg/ml。

7.权利要求 6 所述的含水液体药物制剂,其中所述非还原性糖为 90-120mmol/L 的甘露醇和/或 35-45mmol/L 蔗糖、所述氨基酸为 75-125mmol/L 的盐酸精氨酸和/或 8-12mmol/L 的盐酸组氨酸,所述 TACI-Fc 融合蛋白的浓度为 80-100mg/ml;盐酸组氨酸浓度进一步优选为约 10 mmol/L。

8. 权利要求 1-7 中任一项所述的含水液体药物制剂,其含约 1%至约 10%(w/v, g/100ml)TACI-Fc 融合蛋白,优选包含约 6-10%(w/v, g/100ml)TACI-Fc 融合蛋白。

9.权利要求 7 或 8 所述的含水液体药物制剂,其中所述非还原性糖为约 90mmol/L 的甘露醇和约 40mmol/L 蔗糖、所述氨基酸为约 90mmol/L 的盐酸精氨酸和约 10mmol/L 的盐酸组氨酸,所述 TACI-Fc 融合蛋白的浓度为约 80mg/ml。

10.权利要求 7 或 8 所述的含水液体药物制剂, 其中所述非还原性糖为约 120mmol/L 的甘露醇和约 40mmol/L 蔗糖、所述氨基酸为约 75 mmol/L 的盐酸精氨酸和约 10mmol/L 的盐酸组氨酸, 所述 TACI-Fc 融合蛋白的浓度为约 80mg/ml。

5 11.权利要求 1-10 中任一项所述的含水液体药物制剂, 所述制剂的 pH 为 4.0 至 8.0, 优选 4.5 至 7.0、5.0 至 6.0, 或约 5.5。

12. 权利要求 1-11 中任一项所述的含水液体药物制剂, 所述液体药物制剂中两个所述的 TACI-Fc 融合蛋白通过 Fc 铰链区中形成的链接二硫键形成双链结构。

10 13.一种冻干药物制剂, 所述冻干药物制剂通过冷冻干燥权利要求 1-12 中任一项所述的含水液体药物制剂获得。

14.权利要求 13 所述的冻干药物制剂, 其中所述含水液体药物制剂含有约 90mmol/L 的甘露醇、约 40mmol/L 蔗糖、约 90mmol/L 的盐酸精氨酸、约 10mmol/L 的盐酸组氨酸和约 80mg/ml 的 TACI-Fc 融合蛋白, pH
15 为 5.0 至 6.0。

15.权利要求 13 所述的冻干药物制剂, 其所述含水液体药物制剂含有约 120mmol/L 的甘露醇、约 40mmol/L 蔗糖、约 75 mmol/L 的盐酸精氨酸、约 10mmol/L 的盐酸组氨酸和约 80mg/ml 的 TACI-Fc 融合蛋白, pH 为 5.0 至 6.0。

20 16. 权利要求 13 所述的冻干药物制剂, 其中所述含水液体药物制剂中非还原性糖为甘露醇和蔗糖, 其浓度分别为约 16.4mg/ml 和约 13.7mg/ml; 所述含水液体药物制剂中氨基酸为盐酸精氨酸和盐酸组氨酸, 其浓度分别为约 19.0mg/ml 和约 2.1mg/ml。

25 17. 权利要求 13 所述的冻干药物制剂, 其中所述含水液体药物制剂中非还原性糖为甘露醇和蔗糖, 其浓度分别为约 21.9mg/ml 和约 13.7mg/ml; 所述含水液体药物制剂中氨基酸为盐酸精氨酸和盐酸组氨酸, 其浓度分别为约 15.8mg/ml 和约 2.1mg/ml。

30 18.权利要求 1-17 中任一项所述的药物制剂在制备治疗自身免疫疾病药物中的用途, 所述自身免疫疾病包括: 系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD)、多发性硬化 (MS) 和干燥综合征。

19.权利要求 18 所述的用途, 其中所述视神经脊髓炎谱系疾病包括视神经脊髓炎、复发性视神经炎、纵向延伸横贯性脊髓炎、视神经脊髓型多

发性硬化、长阶段横断性脊髓炎、单侧或双侧视神经炎、伴自身免疫性疾病的视神经炎或脊髓炎、伴有症状性或无症状性脑内病灶的视神经炎或脊髓炎。

5 20.权利要求 1-17 中任一项所述的药物制剂在制备治疗淋巴瘤药物中的用途，所述淋巴瘤包括：慢性淋巴细胞白血病，多发性骨髓瘤，B 淋巴细胞淋巴瘤。

21.制备一种 TACI-Fc 融合蛋白药物制剂的方法，包括：（1）制备权利要求 1-17 中任一项的制剂；（2）评估该制剂中 TACI-Fc 融合蛋白的稳定性。