



- (21) 申請案號：108125265 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 17 日
- (51) Int. Cl. : *C07K1/34 (2006.01)* *A61K38/57 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
- (30) 優先權：2018/08/02 美國 62/713,673
- (71) 申請人：愛爾蘭商格里佛全球營運有限公司 (愛爾蘭) GRIFOLS WORLDWIDE OPERATIONS LIMITED (IE)
 愛爾蘭
- (72) 發明人：瑞比爾 詹姆斯 REBBEOR, JAMES (US)；米勒 查爾斯 MILLER, CHARLES (US)；克洛斯 安東尼 KLOS, ANTHONY (US)；奧爾蓋耶 艾瑞克 ALLGAIER, ERIC (US)；齊默曼 湯瑪士 P ZIMMERMAN, THOMAS P (US)；魏 凱文 WEE, KEVIN (US)；聖彼得 米歇爾 STPETER, MICHELLE (US)；葛藍西 凱利 GLANCY, KELLY (US)
- (74) 代理人：張耀暉；王奕軒
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 23 頁

(54) 名稱

包含高濃度 $\alpha-1$ 蛋白酶抑制劑的組合物及其獲得方法

(57) 摘要

組合物包括濃度大於或等於 100 mg/ml 的高濃度 $\alpha-1$ 蛋白酶抑制劑 (A1PI)。可由此等組合物來製備藥物組合物。藥物組合物可適用於皮下投與。高濃度 A1PI 溶液可藉由單程切向流過濾 (SPTFF) 獲得。

Compositions include highly-concentrated Alpha-1 Proteinase Inhibitor (A1PI) in a concentration greater than or equal to 100 mg/ml. Pharmaceutical compositions can be prepared from these compositions. The pharmaceutical compositions can be suitable for subcutaneous administration. The highly-concentrated A1PI solutions can be obtained by single-pass tangential flow filtration (SPTFF).

指定代表圖：

符號簡單說明：
無。

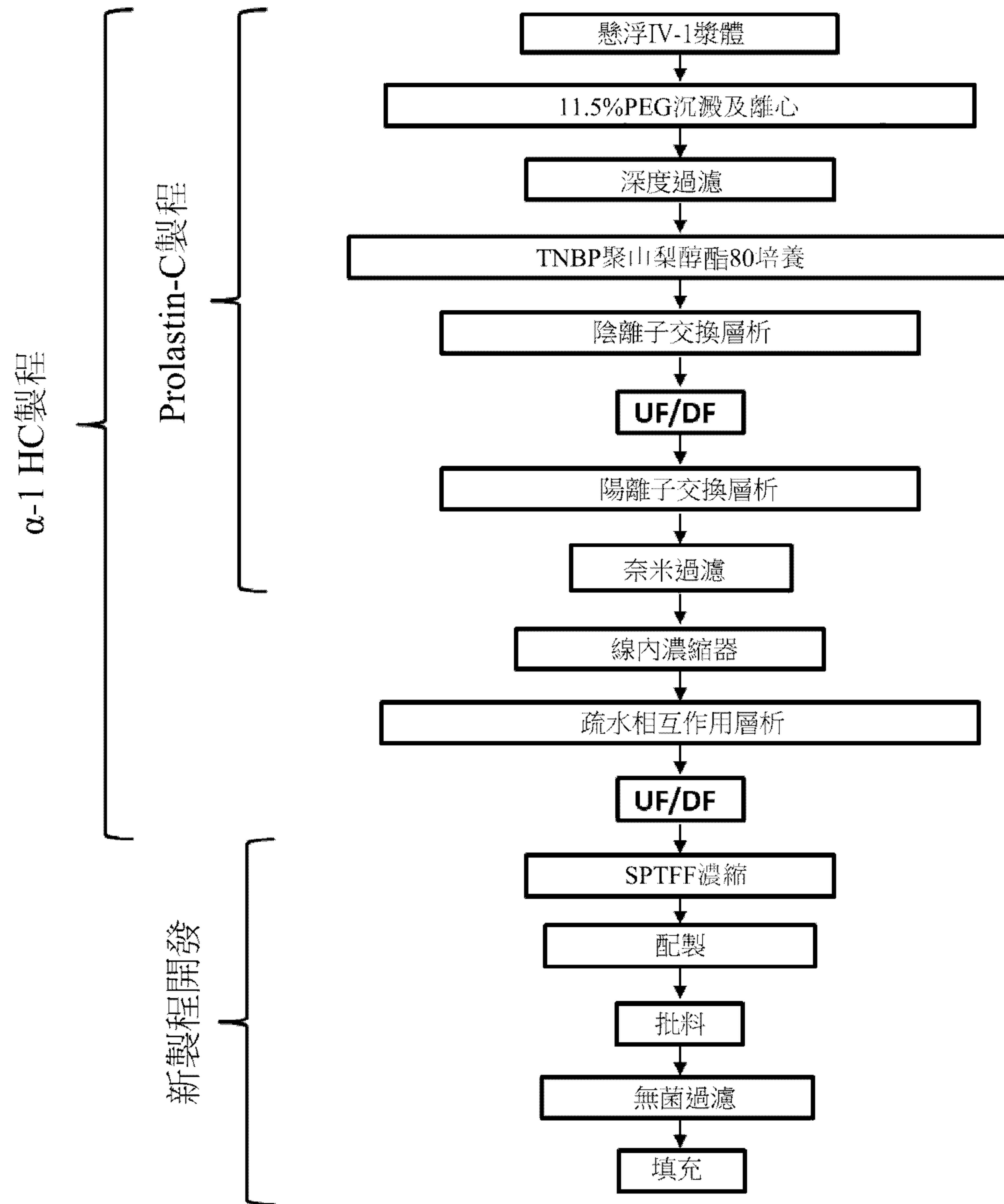


圖 1



202019945

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含高濃度 α -1蛋白酶抑制劑的組合物及其獲得方法

【英文發明名稱】 COMPOSITION COMPRISING HIGHLY-CONCENTRATED ALPHA-1 PROTEINASE INHIBITOR AND METHOD FOR OBTAINING THEREOF

【中文】

組合物包括濃度大於或等於 100 mg/ml 的高濃度 α -1 蛋白酶抑制劑 (A1PI)。可由此等組合物來製備藥物組合物。藥物組合物可適用於皮下投與。高濃度 A1PI 溶液可藉由單程切向流過濾 (SPTFF) 獲得。

【英文】

Compositions include highly-concentrated Alpha-1 Proteinase Inhibitor (A1PI) in a concentration greater than or equal to 100 mg/ml. Pharmaceutical compositions can be prepared from these compositions. The pharmaceutical compositions can be suitable for subcutaneous administration. The highly-concentrated A1PI solutions can be obtained by single-pass tangential flow filtration (SPTFF).

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含高濃度 α -1蛋白酶抑制劑的組合物及其獲得方法

【英文發明名稱】 COMPOSITION COMPRISING HIGHLY-CONCENTRATED ALPHA-1 PROTEINASE INHIBITOR AND METHOD FOR OBTAINING THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藥物產品領域。本文中的某些實施例係關於包含高濃度 α -1蛋白酶抑制劑 (Alpha-1-Proteinase inhibitor; A1PI) 的組合物，其可用於許多治療適應症、以及獲得所述組合物的方法。

【先前技術】

【0002】 α -1-蛋白酶抑制劑 (A1PI) 也稱為 α -1-抗胰蛋白酶 (Alpha-1-Antitrypsin; AAT) 或 α_1 -抗胰蛋白酶，它係一種作用於多種細胞蛋白酶的蛋白酶抑制劑。A1PI藉由抑制嗜中性球彈性蛋白酶作用及其他機制在組織穩態中起主要作用。

【0003】 A1PI的先天性缺陷使嗜中性球彈性蛋白酶的活性失控並且隨後導致彈性蛋白降解，彈性蛋白係賦予組織尤其肺部彈性的必需蛋白質。彈性蛋白的缺乏可能導致呼吸系統併發症，諸如肺氣腫及肝硬化。

【0004】 慢性靜脈內 (intravenous; IV) 投與A1PI以便治療AAT缺乏症係繁重的、需要專業人員協助 (在患者家中或在診所、醫院等中投與)，並且可能引起即刻過敏反應。為了克服該等問題，本案發明人已經開發了一種新的濃縮方法及一種新的調配物，以獲得包含高濃度A1PI的新穎產品。本發明中詳述的濃縮調配物使得能夠進行更廣範圍的非經腸投與，其可包括靜脈內、皮下、氣溶膠及皮內投與。該產品可以滿足在沒有醫療照護專業人員支援的情況下，使得患者在家中更容易投藥的長期存在未滿足的需求，從而降低治療成本，並且適合於慢性治療。

【0005】本發明的發明人不知道用於獲得具有高於100 mg/ml的濃度的A1PI的任何先前技術方法。使用習知扁平盒切向流過濾（tangential flow filtration；TFF）來增加A1PI濃度的嘗試導致產生不可接受的高水準的聚集物，即使使用少量緩衝鹽也如此。本案發明人驚奇地發現，在單程切向流過濾（single-pass tangential flow filtration；SPTFF）中，藉由使用改進的切向流超濾方法，可以在將A1PI相對於水進行滲濾以移除所有製程鹽之後，將A1PI濃縮至至少10%（w/v，100 mg/ml），該改進的切向流超濾方法使用與習知超濾/滲濾（ultrafiltration/diafiltration；UFDF）步驟相同的膜類型及截留分子量（molecular weight cut-off；MWCO），但在降低的流速、更高的跨膜壓力（transmembrane pressure；TMP）及用於增加流路長度的更大膜面積下操作。本案發明人驚奇地發現，使用相對於注射用水（water for injection；WFI）的進一步SPTFF步驟，可以獲得至少100 mg/ml的A1PI濃度，並且隨後可以將該溶液與未荷電賦形劑一起配製，以達成等滲條件。此使得能夠藉由未荷電賦形劑來配製濃縮A1PI以調整重量莫耳滲透壓濃度，同時解決先前使用荷電賦形劑的較差的穩定性能。

【發明內容】

【0006】本發明的一個實施例提供一種包含水溶液中的 α -1蛋白酶抑制劑（A1PI）的組合物，其中A1PI的濃度大於或等於100 mg/ml、較佳大於或等於150 mg/ml、更佳大於或等於200 mg/ml。

【0007】在一些較佳的實施例中，包含A1PI的組合物進一步包含一或多種未荷電賦形劑。術語「未荷電的賦形劑」意謂在接近中性pH下該等賦形劑不存在一個或多個淨電荷。

【0008】在一些較佳的實施例中，一或多種未荷電賦形劑處於達成等滲性所需的濃度下，即在220與410 mOsm/kg H₂O之間，較佳約300 mOsm/kg H₂O。

【0009】在一些較佳的實施例中，一或多種未荷電賦形劑選自由胺基酸、

糖及多元醇組成的列表，包括山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖及甘露醇及其組合。更佳地，一或多種未荷電賦形劑係丙胺酸、山梨糖醇或海藻糖及其組合。

【0010】 在一些較佳的實施例中，該(等)未荷電賦形劑以約120 mM的濃度處於組合物中，以達成可接受的重量莫耳滲透壓濃度。

【0011】 在一些實施例中，可以將藥物組合物投與至有需要的患者。

【0012】 本發明的另一個實施例提供一種藥物組合物，其包含上述組合物及醫藥學上可接受的載劑。

【0013】 在一些實施例中，藥物組合物被配置用於靜脈內、皮下、氣溶膠或皮內投與，較佳用於皮下投與。

【0014】 在一些實施例中，藥物組合物包封在奈米顆粒中或其包含定時釋放(time-release)聚合物。

【0015】 本發明的另一個實施例提供一種製備上述組合物的方法，包括藉由SPTFF濃縮A1PI的初始溶液來製備A1PI溶液。

【0016】 在一些實施例中，藉由SPTFF製備A1PI溶液的方法，其中A1PI的最終濃度為至少100 mg/ml、較佳至少150 mg/ml、更佳至少200 mg/ml。

【0017】 在一些實施例中，藉由SPTFF製備A1PI溶液的方法相對於注射用水(WFI)進行。

【0018】 在一些實施例中，製備A1PI的濃縮溶液的方法包括在SPTFF步驟後，與一或多種未荷電賦形劑一起配製，該賦形劑選自由山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖及甘露醇、及其組合組成的列表。更佳地，一或多種未荷電賦形劑係丙胺酸、山梨糖醇或海藻糖及其組合。

【0019】 在不使用緩衝劑的情況下，而是藉由在添加調配物賦形劑後的調整，將pH控制在接近中性(約6.6至7.4)，並在整個儲存期間保持穩定。

【圖式簡單說明】

【0020】圖1顯示了一種方法的實施例，其中將SPTFF步驟及調配物添加到先前技術方法中。

【0021】圖2顯示來自自相互作用層析（self-interacting chromatography；SIC）實驗的 B_{22} 與賦形劑類型的關係。

【0022】圖3顯示了A1PI 20%調配物在40°C下的聚集物百分比與天數的關係。

【0023】圖4顯示了在5°C下儲存在小瓶中的A1PI的液體調配物中藉由尺寸排阻高效液相層析（size exclusion high-performance liquid chromatography；SE-HPLC）量測的聚集物百分比。

【0024】圖5顯示了在0.12M下不同A1PI調配物的 ζ 電位與pH的關係。

【實施方式】

【0025】目前，A1PI溶液可商購獲得（Prolastin-C，Grifols；Glassia，Shire；Zemaira，CSL；Aralast，Baxter）以治療人類先天性蛋白質缺乏症（ α -1抗胰蛋白酶缺乏症，AATD）。所有此等產品共同具有的一個限制係它們含有相對低濃度的A1PI（約20至50 mg/ml）。出於此原因，它們作為治療劑的唯一合適的投與途徑係每週靜脈內注射。

【0026】慢性靜脈內投與A1PI以便治療AATD係繁重的、需要專業人員協助，並且可能引起即刻過敏反應。因此，存在於沒有醫療照護專業人員協助的情況下，使得患者在家中更容易投藥的長期未滿足的需求，滿足此需求將顯著降低治療成本並使其適合於慢性治療。為了實現更廣泛的非經腸投與途徑，應增加產品中A1PI的濃度。然而，對於現有調配物而言，不可能基於現有的A1PI純化方法來產生穩定的濃縮液體A1PI。

【0027】令人驚訝地，本案發明人發現在純化結束時包括另外的SPTFF步驟允許產生至少100 mg/ml、較佳至少150 mg/ml，並且最佳200 mg/ml的高濃度A1PI。該方法的此步驟的新穎之處在於它必須在不存在緩衝劑及

鹽、存在WFI的情況下進行，並且隨後藉由添加一或多種選自由山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖、及甘露醇及其組合，更佳丙胺酸、山梨糖醇或海藻糖及其組合組成之列表的未荷電賦形劑來配製。重要地，所得組合物適用於人類投與，因為它們符合管理機構所要求的重量莫耳滲透壓濃度、穩定性及黏度和值。

A1PI的組合物

【0028】 在一些實施例中，本發明提供了包含A1PI的組合物。在一些實施例中，組合物包含水溶液中的A1PI。在一些實施例中，組合物中A1PI的濃度為至少100 mg/ml。在一些實施例中，組合物中A1PI的濃度為150 mg/ml。在一些實施例中，組合物中A1PI的濃度 \geq 200 mg/ml。在一些實施例中，組合物中A1PI的濃度為約100、140、180、220、260、300、340、380、420、460或500 mg/ml，或在由任何兩個上述值限定的範圍內。

A1PI的藥物組合物

【0029】 在一些實施例中，提供一種藥物組合物。在一些實施例中，藥物組合物包含A1PI溶液。在一些實施例中，溶液中A1PI的濃度為至少100 mg/ml。

【0030】 在一些實施例中，溶液中A1PI的濃度為約100 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，溶液中A1PI的濃度為約100、150、200、300、400或500 mg/ml，或在由任何兩個上述值限定的範圍內。

【0031】 在一些實施例中，溶液的重量莫耳滲透壓濃度為約220 mOsm/kg至約410 mOsm/kg。在一些實施例中，溶液的重量莫耳滲透壓濃度為約220、240、270、300、330、360、390或410 mOsm/kg，或在由任何兩個上述值限定的範圍內。

【0032】 在一些較佳的實施例中，藥物組合物進一步包含一或多種選自由胺基酸、糖及多元醇組成的群組的未荷電賦形劑，包括山梨糖醇、絲胺

酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖及甘露醇、及其組合，更佳丙胺酸、山梨糖醇或海藻糖及其組合。

【0033】在不使用緩衝劑的情況下，但是藉由在添加調配物賦形劑後的調整將pH控制在接近中性（約6.6至7.4），並在整個儲存期間保持穩定。

【0034】在一些較佳的實施例中，藥物組合物包含一或多種最終濃度為約120 mM的未荷電賦形劑，以達成可接受的重量莫耳滲透壓濃度。

【0035】本文提供的藥物組合物的一個或多個實施例可以投與至有需要的患者。在一些實施例中，藥物組合物藉由靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、經口或其組合投與。

【0036】在一些實施例中，涵蓋了其他非限制性投與途徑，例如，非經腸、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、腦室內、結腸內、宮頸內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊柱內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、病灶內、推注、陰道、直腸、頰、舌下、鼻內或透皮。

【0037】在一些實施例中，本文提供的藥物組合物包含活性成分、非活性成分、賦形劑及/或醫藥學上可接受的載劑。多種醫藥學上可接受的載劑係可獲得的並且係此項技術中熟知的。藥物組合物的調配物部分地由所投與的特定組合物以及用於投與組合物的特定方法及/或途徑來確定。

【0038】藥物組合物可包括水性及非水性等滲無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者之血液等滲的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。

【0039】在一些實施例中，本文提供的藥物組合物的一個或多個實施例用於治療一或多種呼吸系統併發症，例如肺氣腫、慢性阻塞性肺病等。在

一些實施例中，本文提供的藥物組合物的一個或多個實施例用於治療肝併發症，例如肝硬化。在一些實施例中，本文提供的藥物組合物的一個或多個實施例用於治療與A1PI缺乏症有關，或藉由增加A1PI而獲益的任何疾病或病狀。

製備濃縮的A1PI溶液的方法

【0040】 在一些實施例中，提供一種製備A1PI溶液的方法。在一些實施例中，該方法包括藉由習知扁平盒切向流超濾（TFF）來濃縮在水中或具有未荷電賦形劑的A1PI的溶液。在一些實施例中，濃縮溶液中A1PI的最終濃度高達100 mg/ml。

【0041】 在一些實施例中，該方法包括藉由SPTFF來濃縮在水中或具有未荷電賦形劑的A1PI的溶液，其中濃縮溶液中A1PI的最終濃度為約150 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，濃縮溶液中A1PI的最終濃度為約150、180、200、220、260、300、340、380、420、460或500 mg/ml，或在由任何兩個上述值限定的範圍內。

【0042】 在一些較佳的實施例中，藉由SPTFF獲得A1PI在WFI中的溶液。

【0043】 在一些實施例中，製備A1PI的濃縮溶液的方法包括在SPTFF步驟後，與一或多種選自由胺基酸、糖及多元醇組成的群組的未荷電賦形劑一起配製，包括山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖及甘露醇、及其組合，更佳丙胺酸、山梨糖醇或海藻糖及其組合。

【0044】 在不使用緩衝劑的情況下，但是藉由在添加調配物賦形劑後的調整將pH控制在接近中性（約6.6至7.4），並在整個儲存期間保持穩定。

【0045】 在一些較佳的實施例中，組合物中未荷電賦形劑濃度為約0.12M，或足以將重量莫耳滲透壓濃度調整至等滲性。

額外實施例

【0046】因此，在一些實施例中，對於此濃縮的A1PI調配物採用替代的投與方法。例如，奈米包封（即，包封在奈米顆粒中）具有用於皮內投藥的定時釋放聚合物。此等用於奈米包封的定時釋放聚合物係熟習此項技術者熟知的。例如，可在昆士蘭大學的 espace 圖書館、在 DOI 10.14264/uql.2015.605 下獲得的昆士蘭大學澳大利亞生物工程及奈米技術研究所的 Tran Thi Dat Nguyen（2015），「定時釋放聚合物奈米顆粒的合成(Synthesis of timed-release polymer nanoparticles)」描述了使用由隨機熱響應共聚物自組裝的奈米顆粒，例如PNIPAM及PDMAEA的共聚物。該文章的完整揭示內容以引用方式併入本文。其他方法也適用於達成高濃度A1PI的安全投藥。

實例

比較實例1-根據先前技術的高濃度A1PI製程流程。

【0047】 Alpha-1 MP(US 6,462,180 B1)、Liquid Alpha(US 9,616,126 B1)及Alpha-1 HC(US 20110237781 A1)製程製得高達50 mg/ml的A1PI，使用典型的再循環（TFF）UF步驟來進行濃縮，隨後用水進行滲濾（DF）步驟以移除緩衝鹽以製備最終調配物的批料並調整至50 mg/ml蛋白質。調配物由以下組成：20 mM磷酸鈉緩衝液，其用於保持pH值；及鹽（Alpha-1 MP及Alpha-1 HC；分別100 mM或150 mM NaCl）或胺基酸（Liquid Alpha；200至300 mM丙胺酸），其用於將重量莫耳滲透壓濃度調整至220-410 mOsm/kg的等滲條件。同樣地，類似地製備其他A1PI調配物（表1）。

表1-幾種A1PI製劑的並列比較，其中顯示了濃度及調配物。

Grifols; 2002 US 6,462,180 Prolastin-C	ARC; 2000 US 6,093,804	Kamada; 2011 US 7,879,800 Glassia	CSL; 2012 US 8,124,736 Zemaira	Alpha Therapeutics 1999 US 5,981,715 Aralast
--	---------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--

Grifols; 2002 US 6,462,180 Prolastin-C	ARC; 2000 US 6,093,804	Kamada; 2011 US 7,879,800 Glassia	CSL; 2012 US 8,124,736 Zemaira	Alpha Therapeutics 1999 US 5,981,715 Aralast
50 mg/ml; 0.02 M NaP, 0.1 M NaCl, pH 6.6-7.4	10-20 mg/ml; 0.02M NaP, 0.1M NaCl, pH 6.8-7.0	20-40 mg/ml; 0.02M NaP, 0.1M NaCl, pH 6.5-7.5	50 mg/ml; 0.02M NaP, 0.045M NaCl, 3%甘露醇, pH 6.6-7.4	20 mg/ml; 0.02M NaP, 0.1M NaCl, pH 8.0

【0048】如上所述，本發明的方法在上述方法中併入兩個另外的步驟：SPTFF濃縮及配製，如圖1所示。

實例2-在用本發明方法獲得的未荷電賦形劑A1PI溶液中，評估作為聚集的指標的 B_{22} 值。

【0049】本發明的方法包括用WFI來進行SPTFF濃縮及與未荷電賦形劑一起配製。使用0.12 M濃度，pH 7.0下的幾種未荷電賦形劑以及低pH或高鹽調配物對照來製備20% A1PI溶液，並施加至藉由將A1PI與Toyopearl AF-formyl-650M (Tosoh Biosciences) 樹脂偶聯來產生的自相互作用層析 (SIC) 柱，並且記錄保留時間。將蛋白質的保留時間轉換為滲透性第二維里係數 (B_{22})，其係蛋白質-蛋白質相互作用的量度。圖2顯示了 B_{22} 與賦形劑類型的關係圖。 B_{22} 值越高，蛋白質-蛋白質排斥越大 (對於使聚集最小化而言係較佳的) (Payne 等人，「Second Virial Coefficient Determination of a Therapeutic Peptide by Self-Interaction Chromatography」Biopolymers (Peptide Science), 第84卷, 527-533 (2006))。對於低pH陰性對照 (0.12 M KCl, pH 6.0) 及調配物對照 (20 mM磷酸鈉, 75 mM NaCl, pH 7.0)、已知對於A1PI係最不利 (最高蛋白質-蛋白質相互作用) 的條件而言，可預測地觀察到最低 B_{22} 值。山梨糖醇、

絲胺酸、海藻糖、丙胺酸及甘露醇均具有較高的 B_{22} 值，指示更大的蛋白質排斥，其中甘露醇具有最高的 B_{22} 值。在pH 7.0下依賴於固有電荷排斥的WFI溶液具有中間 B_{22} 值。未荷電賦形劑為0.12 M及pH 7.0。

實例3-評估未荷電賦形劑中的A1PI聚集。

【0050】在40°C下20% A1PI調配物的熱動力學研究藉由SE-HPLC來量測了隨時間的加速聚集。將pH 7.0的各種0.12 M賦形劑調配物（甘露醇、丙胺酸、絲胺酸、山梨糖醇及海藻糖）的A1PI 20%溶液與對照調配物（16 mM磷酸鈉、60 mM NaCl, pH 7.0）一起在40°C培養7天，並且藉由SE-HPLC分析（圖3）。此等資料分為三個類別，對照調配物具有最高的聚集率，如預期的那樣，而甘露醇、丙胺酸、絲胺酸及山梨糖醇具有中間聚集率，並且海藻糖具有顯著低於其他聚集率的聚集率。總之，結果表明，與對照相比，在未荷電賦形劑存在下發生較少的聚集。

實例4-評估在未荷電賦形劑存在下的A1PI穩定性。

【0051】另一方面，藉由SE-HPLC隨時間並且在荷電賦形劑及未荷電賦形劑存在下的不同A1PI濃度下量測聚集。圖4的A1PI溶液顯示了儲存在5°C的小瓶中的聚集百分比。使用鹽來控制重量莫耳滲透壓濃度的~50 mg/ml的A1PI（菱形）及~200 mg/ml的A1PI（圓圈），以及在僅0.12M海藻糖中配製的~200 mg/ml的A1PI（三角形）顯示出不同的聚集速率。與Bauer（US 7,879,800）在表12中顯示的相似，與在類似賦形劑中的5%的A1PI時相比，在20 mM磷酸鈉75 mM氯化鈉，pH 7.0中配製的20% A1PI具有非常高的聚集速率。然而，在相同的儲存條件下，僅用120 mM海藻糖（pH 7.0）配製的20% A1PI顯示出更少的聚集。

實例5-對於70 kg/100 kg患者，藉由皮下（SC）或靜脈內（IV）投與，每日或每週給予A1PI。

【0052】應理解，皮下投藥係體積受限的，並且單一部位注射通常限於

約25 mL。因此，需要更高濃度的A1PI才能達成規定量的投藥。目前對於普通患者，藉由在2個部位每週給予15% A1PI或在單一部位給予20% A1PI，藉由1.2吸收係數，可以達成60 mg/kg的劑量（EP 2,214,699 B1）（表2）。

表2-對於70 kg/100kg患者，對於等於或高於150 mg/ml的濃度，藉由皮下（SC）或靜脈內（IV）投與，每日或每週給予a-1 HC係最可行的。

A1PI濃度 (mg/ml)	每日SC投藥 (ml) * 70 kg患者/ 100 kg患者	每週SC投藥 (ml) * 70 kg患者/ 100 kg患者	每週IV投藥 (ml) * 70 kg患者/ 100 kg患者
50	14.4 / 20.6	100.8 / 144	84 / 120
100	7.2 / 10.3	50.4 / 72	42 / 60
150	4.8 / 6.9	33.6 / 48	28 / 40
200	3.6 / 5.1	25.2 / 36	21 / 30

* 假設SC吸收調整的乘數為120%。

實例6-藉由SPTFF的高濃度A1PI。

【0053】達成包含高濃度A1PI的組合物的方法包括SPTFF的應用，該等組合物可用於許多治療適應症。SPTFF步驟將在WFI中的滲濾步驟之後（圖1）。與藉由習知TFF可達成的濃度（高於100 mg/ml）相比，SPTFF可以藉由在較低泵速下透過UF膜組件的僅單一行程而將在WFI中的A1PI濃縮至更高濃度，從而減少暴露於與TFF連續泵循環相關的熱量及壓力。增加的流路長度與在較高跨膜壓力下降低的流速相結合使得能夠在單獨的WFI存在下可以藉由SPTFF來達成更高濃度的A1PI [$> 25\% (w/v)$]。最後，藉由被調整至7.0的pH下的濃縮賦形劑溶液，將濃縮的A1PI溶液精確稀釋至目標濃度[至少10% (w/v)]，以實現使用胺基酸、糖或多元醇（在表3中分別由丙胺酸、海藻糖及山梨糖醇表示）的重量莫耳滲透壓濃度調整。該方法使得能夠在不使用緩衝劑、鹽或表面活性劑的情況下達成高A1PI濃度，同時得到液體藥物產品的穩定調配物。

表3-使用各種賦形劑的SPTFF實驗的總蛋白質濃度、比活性、

SE-HPLC、重量莫耳滲透壓濃度及黏度資料。

整體樣品 描述	總蛋白質 (mg/mL)	比活性 (效力/ 總蛋白質)	SE-HPLC			重量莫耳滲透 壓濃度 (mOsm/kg)	黏度 (cP)
			聚集物	低聚物	單體		
WFI中的 UFDF	109	1.1	<0.1	3.70	96.27	51	2.9
WFI中的 SPTFF	261	1.1	<0.1	3.96	96.05	249	52.7
0.12 M丙 胺酸，pH 7.0	202.1	1.0	0.05	3.96	95.29	292	11.2
0.12 M海 藻糖，pH 7.0	191	1.2	0.04	3.91	94.83	323	13.4
0.12 M山 梨糖醇， pH 7.0	194.2	1.1	0.06	4.03	95.22	307	12.7

實例7-藉由 ζ 電位量測的pH範圍

【0054】 使用Zetasizer在各種pH下評估具有0.12 M賦形劑濃度的A1PI溶液的 ζ 電位量測值。較高的 ζ 電位數值 (≥ 40 mV或 ≤ -40 mV) 代表更好的膠體穩定性，因為充分荷電的分子傾向於靜電排斥並且不太可能在溶液中形成聚集物。基於低於-40 mV的量測ZP值，測試的所有A1PI調配物 (圖5) 在6.6至7.4的pH範圍內顯示膠體穩定性。在每種調配物中，隨著pH接近A1PI等電點 (在4.0與5.0之間)， ζ 電位趨於0。

定義

【0055】 本文所用之章節標題僅出於組織目的且不應解釋為以任何方式限制所述標的物。本申請案中引用之所有文獻及類似材料(包括但不限於專利、專利申請案、文章、書籍、論文及網際網路網頁)特此明確地出於任何目的以全文引用之方式併入。當併入的參考文獻中的術語的定義看起來與本教導中提供的定義不同時，應以本教導中提供的定義為準。應當理解，在本教導中討論的溫度、濃度、時間等之前存在隱含的「約」，使得輕微及非實質的偏差在本文的教導的範圍內。

【0056】 在本申請案中，除非另外明確說明，否則使用單數包括複數。而且，「包含(comprise)」、「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「含有(contain)」、「含有(contains)」、「含有(containing)」、「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(including)」的使用不意欲係限制性的。

【0057】 如本說明書及申請專利範圍中所使用，除非上下文另外清楚地指定，否則單數形式「一」及「該」包括複數個提及物。

【0058】 如本文使用，「約」意指數量、位準、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度變化多達參考數量、位準、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度之20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。

【0059】 儘管本發明係在某些實施例及實例的上下文中，但是熟習此項技術者將理解，本發明超出了具體揭示的實施例，延伸至其他替代實施例及/或實施例及其明顯修改及等同物的用途。此外，儘管已展示並詳細描述了實施例的許多變化，但基於本揭示內容在本發明之範疇內的其他修改將為熟習此項技術者所易於顯而易知。

【0060】 亦涵蓋的為：可作出實施例之特定特徵及態樣之各種組合或次組合，且其仍屬於本發明之範疇內。因此，應瞭解，所揭示實施例之各種特徵及態樣可彼此組合、彼此取代，以便形成本發明之不同模式或實施例。因此，希望本文揭示之本發明之範疇不應限於上述特定揭示實施例。

【0061】 然而，應該理解，該詳細描述雖然指示了本發明的較佳實施例，但是僅以說明的方式給出，因為在本發明的精神及範圍內的各種改變及修改對於熟習此項技術者將變得顯而易見。

【0062】 在此呈現的描述中使用的術語不意欲以任何有限或限制的方式解釋。相反，該術語僅與系統、方法及相關部件的實施例的詳細描述一

起使用。此外，實施例可包含若干新穎特徵，其中沒有一個特徵單獨地造成其合乎需要之屬性或為實踐本文描述之實施例所必需。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種包含水溶液中的 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制劑 (A1PI) 的組合物，其中 A1PI 的濃度大於或等於 100 mg/ml。
- 【第2項】 如請求項 1 所記載之組合物，其中 A1PI 的濃度大於或等於 150 mg/ml。
- 【第3項】 如請求項 1 或 2 所記載之組合物，其中 A1PI 的濃度大於或等於 200 mg/ml。
- 【第4項】 如請求項 1 至 3 所記載之組合物，其中進一步包含一或多種未荷電賦形劑。
- 【第5項】 如請求項 4 所記載之組合物，其中前述一或多種未荷電賦形劑處於一定濃度下以達成 220 mOsm/kg H₂O 與 410 mOsm/kg H₂O 之間的重量莫耳滲透壓濃度。
- 【第6項】 如請求項 5 所記載之組合物，其中前述一或多種未荷電賦形劑處於一定濃度下以達成約 300 mOsm/kg H₂O 的重量莫耳滲透壓濃度。
- 【第7項】 如請求項 1 至 6 所記載之組合物，其中前述一或多種未荷電賦形劑選自由山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖、及甘露醇、及其組合組成的群組。
- 【第8項】 如請求項 7 所記載之組合物，其中前述一或多種未荷電賦形劑選自由山梨糖醇、海藻糖、丙胺酸、及其組合組成的群組。
- 【第9項】 一種藥物組合物，其包含如請求項 1 至 8 中任一項之組合物及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第10項】 如請求項 9 所記載之藥物組合物，其中前述藥物組合物被配製用於靜脈內、皮下、氣溶膠或皮內投與。
- 【第11項】 如請求項 10 所記載之藥物組合物，其中前述藥物組合物被配製

用於皮下投與。

【第12項】如請求項 9 至 11 所記載之藥物組合物，其中前述藥物組合物包封在奈米顆粒中。

【第13項】如請求項 9 至 12 所記載之藥物組合物，其中前述藥物組合物包含定時釋放聚合物。

【第14項】一種用於製備如請求項 1 至 8 所記載之組合物的方法，包括藉由單程切向流過濾（SPTFF）濃縮 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制劑（A1PI）的初始溶液來製備 A1PI 溶液的步驟。

【第15項】如請求項 14 所記載之製備組合物的方法，其中前述 SPTFF 步驟相對於注射用水（WFI）來進行。

【第16項】如請求項 14 及 15 所記載之製備組合物的方法，其中在前述 SPTFF 步驟後，將前述 A1PI 溶液與一或多種未荷電賦形劑一起配製，前述未荷電賦形劑選自由山梨糖醇、絲胺酸、海藻糖、丙胺酸、蔗糖、及甘露醇、及其組合組成的列表。

【第17項】如請求項 16 所記載之製備組合物的方法，其中在前述 SPTFF 步驟後，將前述 A1PI 溶液與山梨糖醇、海藻糖、丙胺酸、或其組合一起配製。

【發明圖式】

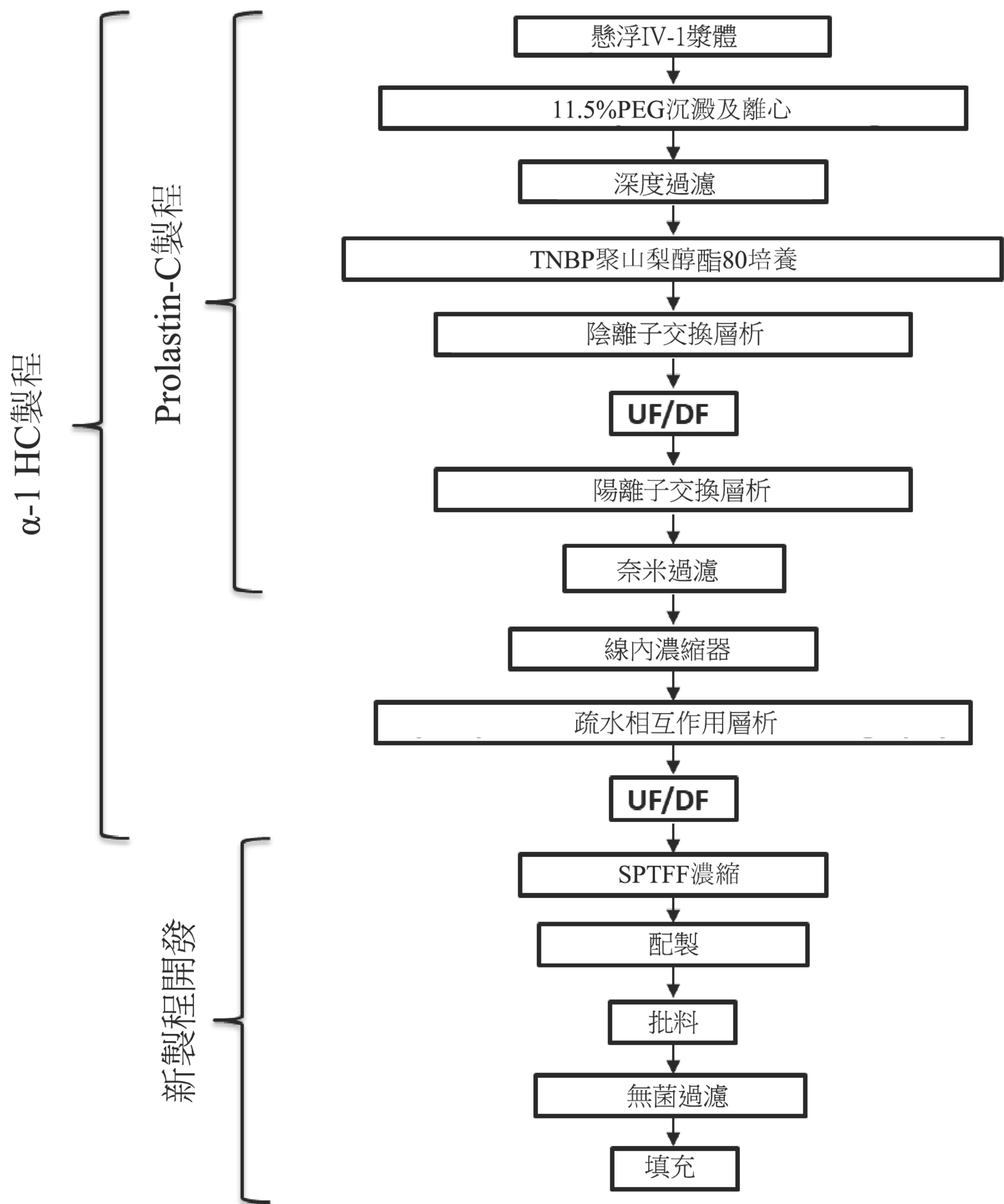


圖 1

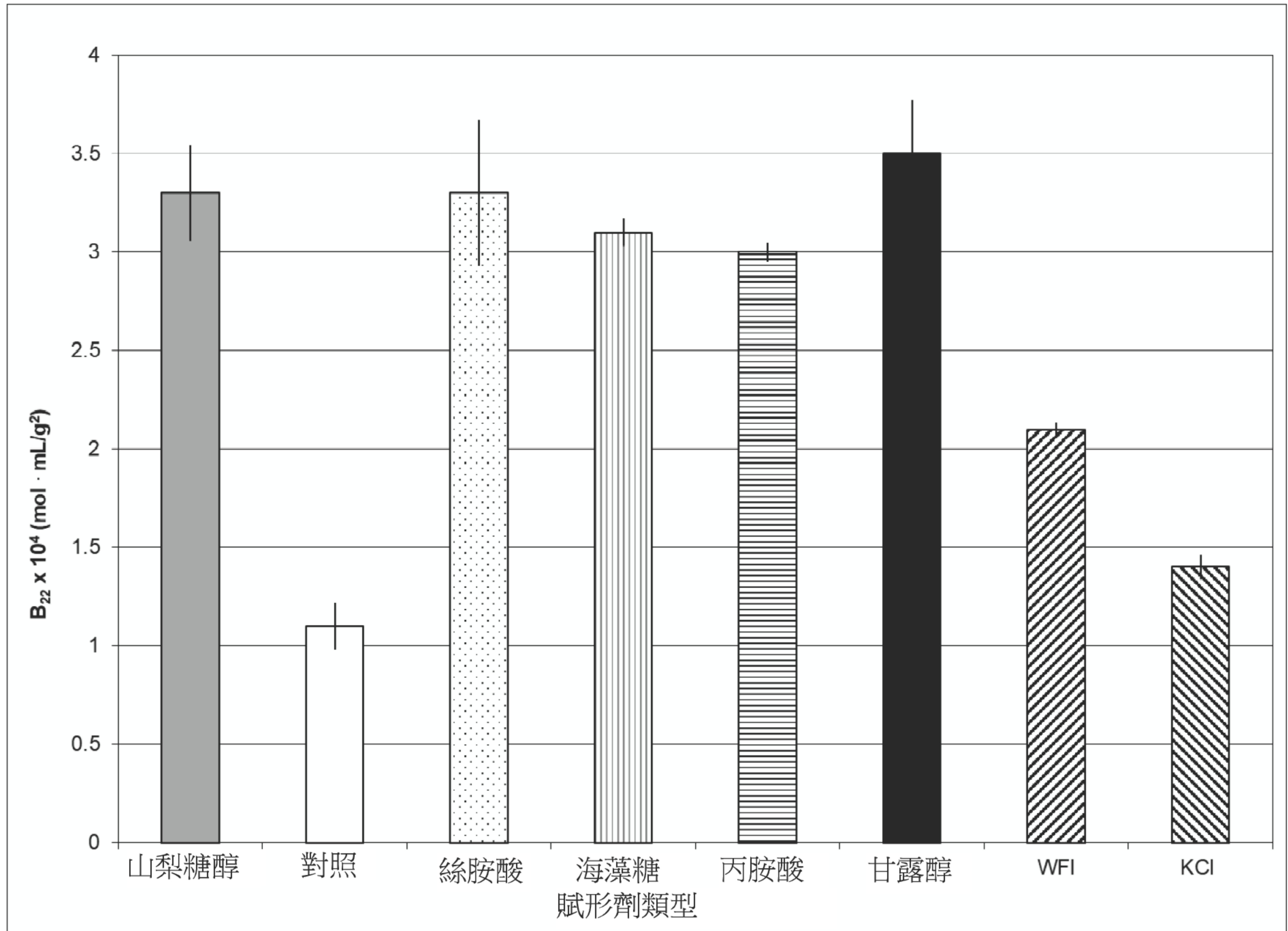


圖2

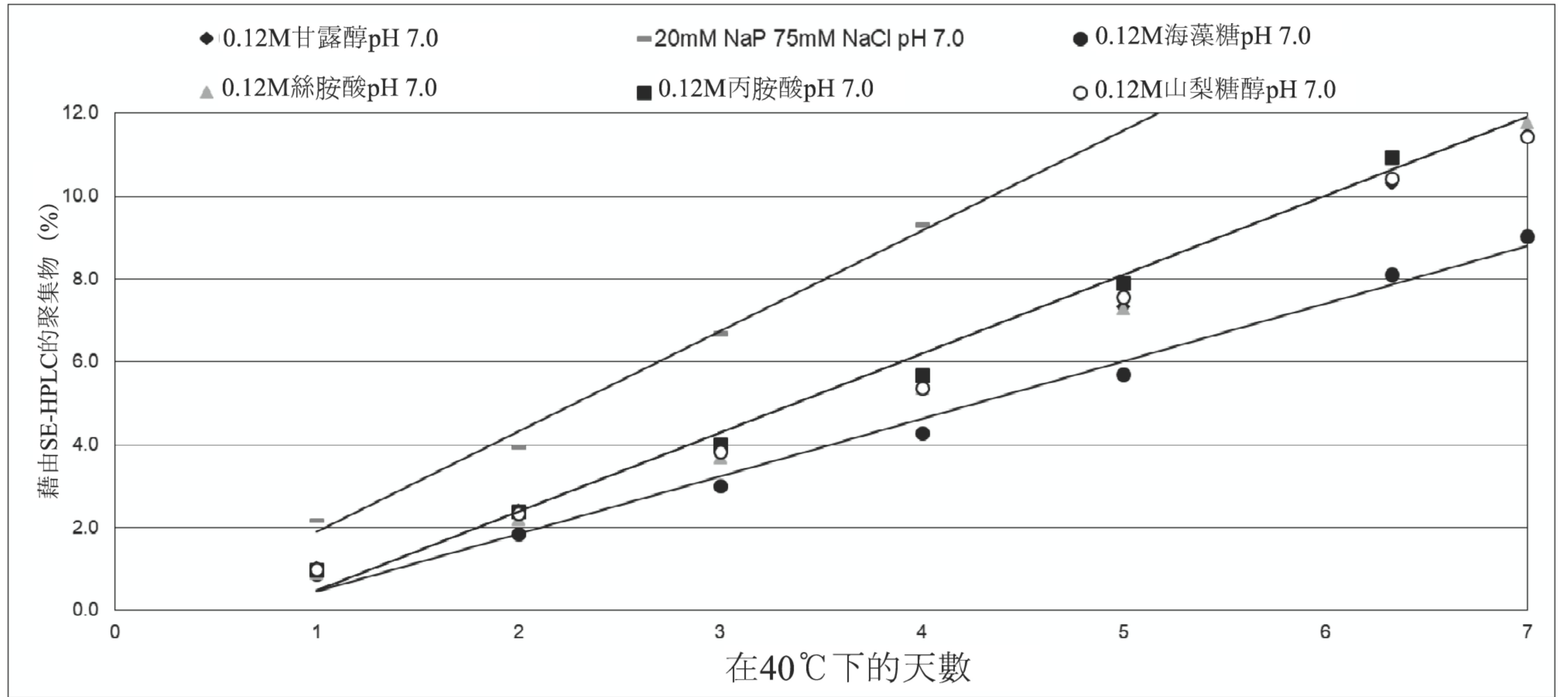


圖3

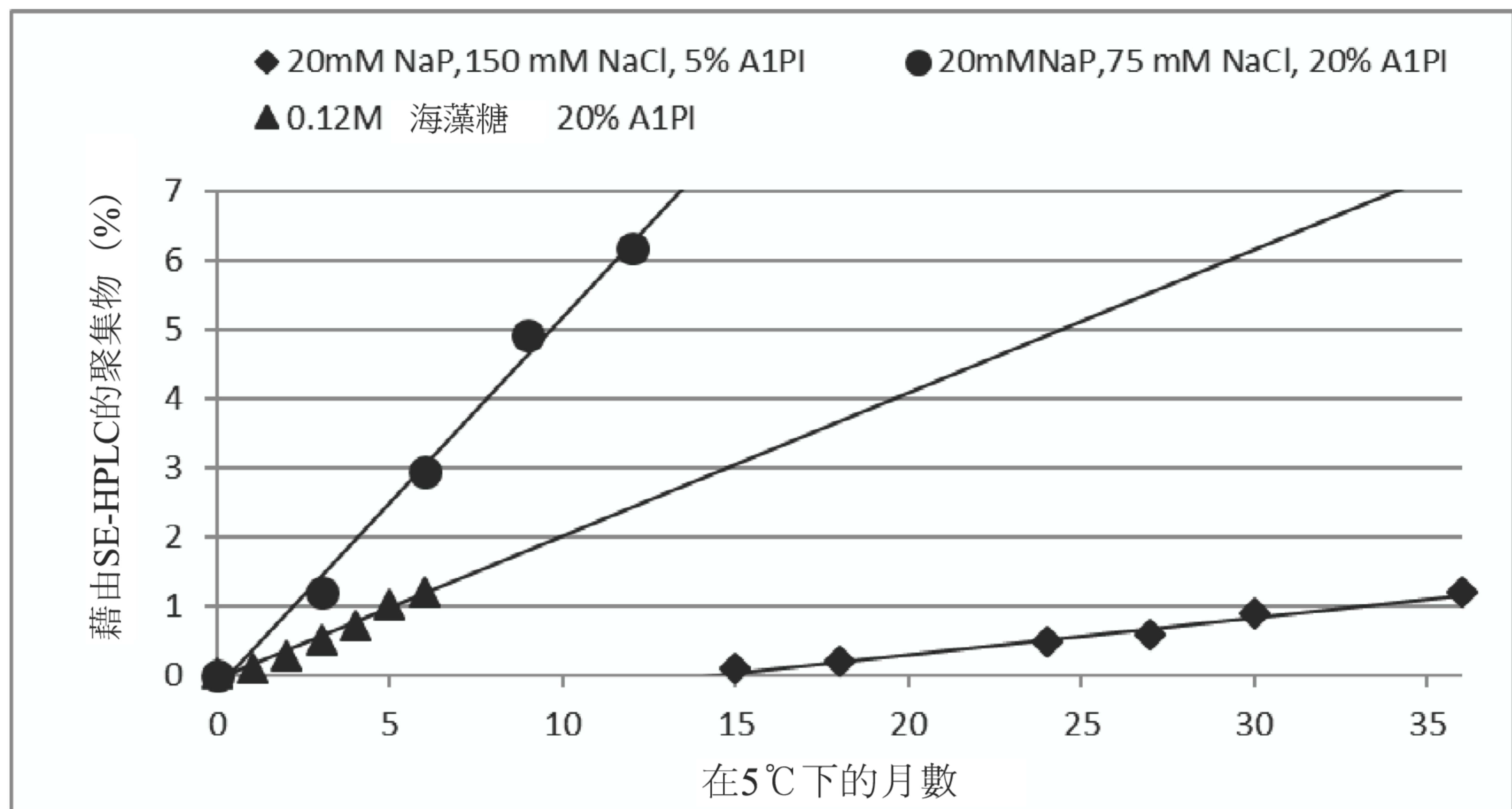


圖4

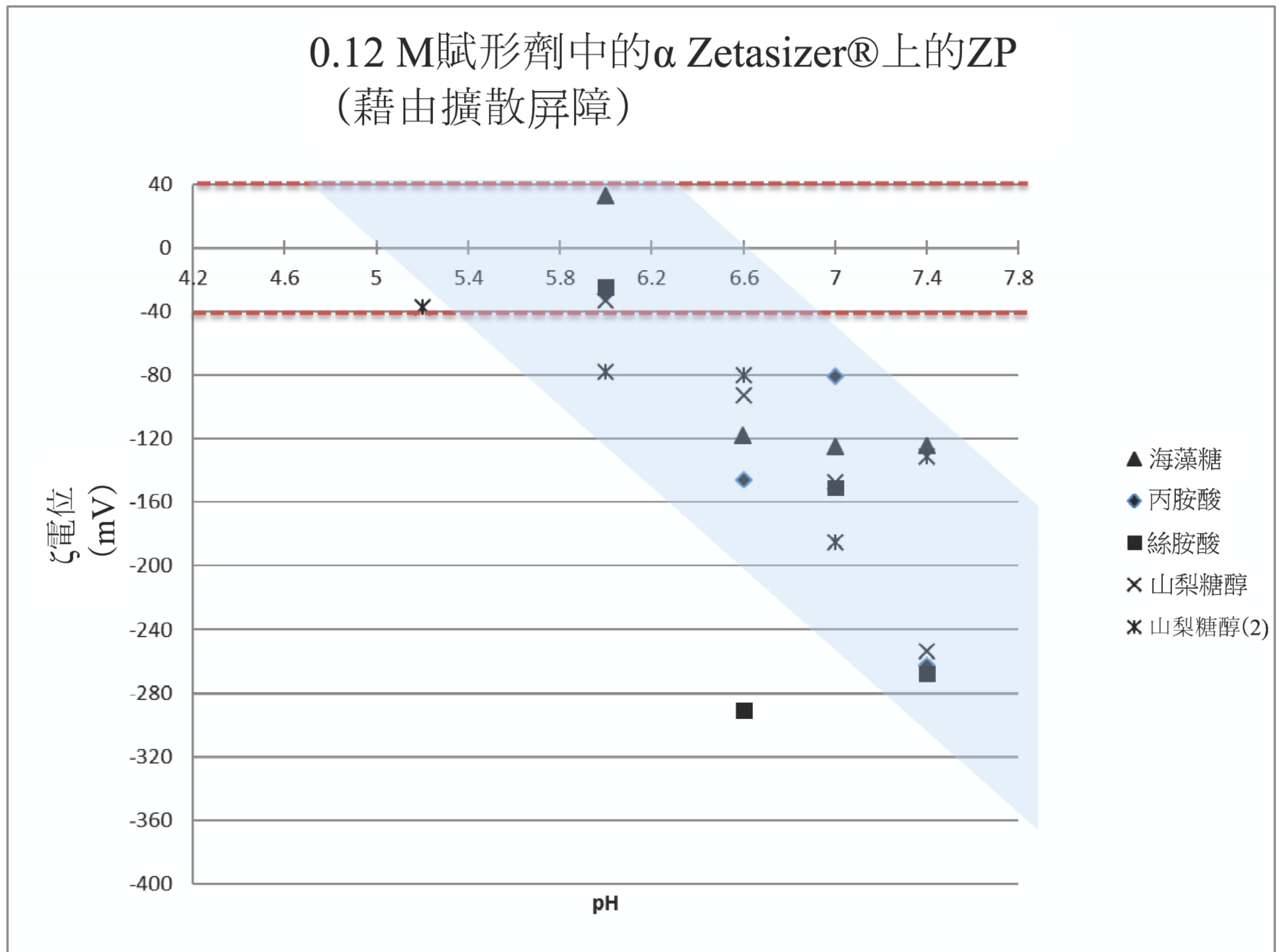


圖5