(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0024831
(43) 공개일자 2025년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001258
(22) 출원일자(국제) 2023년06월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068420
(87) 국제공개번호 WO 2023/245048
국제공개일자 2023년12월21일
(30) 우선권주장
63/352,475 2022년06월15일 미국(US)

(71) 출원인
바이오버라티브 유에스에이 인코포레이티드
미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 225
(72) 발명자
파트케, 산케트
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내
유키드베, 안바이, 아시시
미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내
(74) 대리인
양영준, 이상영

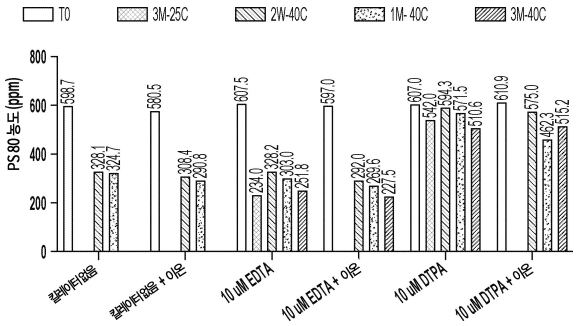
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **항-보체 C1s 항체 제형**

(57) 요 약

안정한 장기 저장이 가능한 보체 구성요소 C1s에 특이적으로 결합하는 인간화 항체(항-C1s 항체)를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은 인간화 항체 이외에, 아르기닌 또는 이의 염을 함유할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 조성물:

(a) 보체 구성요소 C1s에 특이적으로 결합하는 인간화 항체로서, 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC) 상보성 결정 영역(CDR) 1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3, 및 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는, 인간화 항체; 및

(b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 또는 이의 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물은 약 100 mM 내지 약 200 mM 또는 약 100 mM 내지 약 150 mM의 아르기닌 또는 이의 염을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 아르기닌 염은 아르기닌 하이드로클로라이드, 아르기닌 시트레이트, 아르기닌 옥살레이트, 아르기닌 포스페이트, 아르기닌 석시네이트, 또는 아르기닌 타르트레이트인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌 염은 아르기닌 하이드로클로라이드이며, 선택적으로 조성물은 약 150 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 5 mM 내지 약 25 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 20 mM의 농도의 완충액을 포함하는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 완충액은 히스티딘, 아세테이트, 시트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 석시네이트 또는 타르트레이트인, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 10 mM의 히스티딘을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 1% 내지 약 8%(w/v) 또는 약 1% 내지 약 5%(w/v)의 농도의 안정화제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 안정화제는 수크로스, 소르비톨 또는 트레할로스인, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제는 수크로스이며, 선택적으로 조성물은 약 3%(w/v)의 수크로스를 포함하는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 킬레이터를 추가로 포함하며, 선택적으로 킬레이터는 약 1 μM 내지 약 50 μM, 또는 약 5 μM 내지 약 25 μM, 또는 약 10 μM 내지 약 25 μM의 농도인, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 킬레이터는 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 또는 메티오닌인, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 10 μM의 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA)를 포함하는, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 또는 약 0.03% 내지 약 0.06%(w/v)의 농도의 계면활성제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80(PS80) 또는 폴록사머 188(P188)인, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제는 PS80이며, 선택적으로 조성물은 약 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는, 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 6 내지 약 7.5, 약 6 내지 약 7, 약 6.5 내지 약 7.5, 또는 약 6.5 내지 약 7.1의 pH를 갖는, 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는, 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 항-C1s 항체를 포함하는, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 150 mg/mL의 항-C1s 항체를 포함하는, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은,

(a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 항체;

(b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 HCl;

(c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘;

(d) 약 1% 내지 약 8%(w/v)의 수크로스;

(e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA); 및

(f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하며,

조성물은 약 6 내지 약 7.5의 pH를 갖는, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 조성물은,

(a) 약 150 mg/mL의 항체;

(b) 약 150 mM의 L-아르기닌 HCl;

(c) 약 10 mM의 히스티딘;

(d) 약 3%(w/v)의 수크로스;

(e) 약 10 μM의 DTPA; 및

(f) 약 0.06%(w/v)의 PS80을 포함하며,

조성물은 약 6.5 내지 약 7.1, 또는 약 6.8의 pH를 갖는, 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL) 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는, 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, 또는 Fv인, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 이소형 IgG4의 중쇄 불변 영역을 포함하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, IgG4 불변 영역은 SEQ ID NO: 11의 IgG4 불변 영역 서열에 대해 아미노산 잔기 108, 115, 308, 및 314에서 각각 프롤린, 글루탐산, 류신 및 세린 치환을 포함하는, 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제23항 및 제25항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 경쇄 CDR1의 D32에서 더 낮은 이성질체화 속도를 가지며, 선택적으로 D32 이성질체화는 총 펩티드 맵 분석에 의해 결정되는, 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는

(i) 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 40℃에서 주당 적어도 약 2 내지 3% 더 낮거나, 25℃에서 개월당 적어도 약 1 내지 3% 더 낮거나, 5℃에서 개월당 적어도 약 0.4 내지 0.6% 더 낮은 이성질체화 속도를 갖거나;

(ii) 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 25℃에서의 12주의 저장 후 약 10% 더 낮은 이성질체화 속도를 갖는, 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 5℃에서의 12주의 저장 후 7.5% 미만, 25℃에서의 12주의

저장 후 20% 미만, 또는 40℃에서의 12주의 저장 후 35% 미만의 이성질체화 속도를 갖는, 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 액체, 동결건조 또는 재구성된 동결건조 형태인, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 조성물은 액체 형태인, 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 조성물을 함유하는 용기.

청구항 34

제33항에 있어서, 용기는 바이알 또는 시린지인, 용기.

청구항 35

제34항에 있어서, 시린지는 사전 충전형 시린지인, 용기.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항의 용기를 포함하는, 키트 또는 제조 물품.

청구항 37

용기 내에 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 인간에 대한 비경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여형.

청구항 38

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39

인간에서 보체 구성요소 절단 산물의 수준을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

인간에서 보체 구성요소의 C1s-매개 절단을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 인간은 한랭 응집소 질환(CAD), 면역혈소판감소성 자반증(ITP), 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증(CIDP), 또는 항체 매개 거부반응(AMR)을 갖는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 보체-매개 질환의 치료를 필요로 하는 인간에서 이를 치료하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 보체-매개 질환은 한랭 응집소 질환(CAD), 면역혈소판감소성 자반증(ITP), 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증(CIDP), 또는 항체 매개 거부반응(AMR)인, 방법.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내 또는 피하로 이루어지는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 조성물을 함유하는 일차 용기를 포함하는 약물 전달 장치로서, 약물 전달 장치는 수동 바늘 삽입을 갖춘 슬리브-트리거형 자동주사기인, 약물 전달 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 2022년 6월 15일자로 출원된 미국 가출원 일련번호 제63/352,475호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **전사 서열목록에 대한 참조**

[0004] 전자 서열 목록(B155370017WO00-SEQ-JRV.xml; 크기: 21,726 바이트; 및 생성 날짜: 2023년 6월 9일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 보체계는 면역 반응의 잘 알려진 효과기 메커니즘으로, 병원체 및 기타 유해 제제에 대한 보호뿐만 아니라 손상으로부터의 회복을 제공한다. 고전적 보체 경로는 C1q, C1r 및 C1s 단백질을 포함하는, C1 복합체로서 지칭되는 보체의 제1 구성요소의 활성화에 의해 유발된다. C1의 면역 복합체에 대한 결합 시, 디-이소프로필 플루오로포스페이트(DFP)-감수성 세린 프로테아제인 C1s 구성요소가 보체 구성요소 C4 및 C2를 절단하여 고전적 보체 경로의 활성화를 개시한다. 고전적 보체 경로는 많은 질환 및 장애에서 그 역할을 하는 것으로 보이며, 이 경로를 표적화하는 항체의 안정한 제형이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 보체 C1s 단백질에 특이적으로 결합하는 인간화 항체(즉, 인간화 항-보체 C1s 항체, 본원에서 "인간화 항-C1s 항체", "인간화 C1s 항체", 또는 "대상 항체"로도 지칭됨)를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 보체-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법도 제공한다.

[0007] 대상 항체는 자기-회합하는 성향이 더 높고, 경쇄의 제1 상보성 결정 영역(CDR1)에 위치한, 경쇄 가변 도메인 서열의 32 번 위치의 아스파르트산 잔기에서 이성질체화(LC D32 이성질체화) 경향도 있는 것으로 밝혀졌다. 대상 항체의 생물물리학적 및 화학적 안정성에 대한 제형 조성 및 공정 조건의 영향을 이해하기 위해 일련의 포괄적 연구를 수행하였다. 본원에 기재된 연구는 아르기닌 또는 이의 염의 존재가 D32 이성질체화 속도를 감소시킨다는 것을 입증한다. 본 개시내용의 조성물을 사용할 때 냉장, 주변 및 가속화된 저장 조건 하에서 대상 항체의 상이한 배치를 사용하는 샘플 제형에서 이성질체화에 대한 저항성이 관찰되었다. 본 개시내용의 조성물은 장기간 저장 동안 항체 안정성을 보존하고, 물리화학적 응력에 대한 보호를 제공하는 동시에, LC D32 이성질체화, 항체 응집 및 탈아미드화도 억제한다. 본 개시내용의 조성물은 추가로, 대상 항체가 액체로 제형화되게 한다.

[0008] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다: (a) 보체 구성요소 C1s에 특이적으로 결합하는 인간화 항체로서, 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC) 상보성 결정 영역(CDR) 1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3, 및 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC) CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는, 인간화 항체; 및 (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 또는 이의 염.

[0009] 일부 구현예에서, 조성물은 약 100 mM 내지 약 200 mM 또는 약 100 mM 내지 약 150 mM의 아르기닌 또는 이의 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌 염은 아르기닌 하이드로클로라이드, 아르기닌 시트레이트, 아르기닌 옥살레이트, 아르기닌 포스페이트, 아르기닌 석시네이트, 또는 아르기닌 타르트레이트이다. 일부 구현예에서, 아르기닌 염은 아르기닌-하이드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 150 mM의 아르기닌-하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0010] 일부 구현예에서, 조성물은 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 5 mM 내

지 약 25 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 20 mM의 농도의 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 히스티딘, 아세테이트, 시트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 석시네이트 또는 타르트레이트이다. 일부 구현예에서, 완충액은 히스티딘이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 10 mM의 히스티딘을 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 조성물은 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 1% 내지 약 8%(w/v) 또는 약 1% 내지 약 5%(w/v)의 농도의 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 안정화제는 수크로스, 소르비톨 또는 트레할로스이다. 일부 구현예에서, 안정화제는 수크로스이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 3%(w/v)의 수크로스를 포함한다.

[0012] 일부 구현예에서, 조성물은 킬레이터를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 1 μM 내지 약 50 μM, 약 5 μM 내지 약 25 μM, 또는 약 10 μM 내지 약 25 μM의 농도의 킬레이터를 포함한다. 일부 구현예에서, 킬레이터는 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 10 μM의 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 킬레이터는 메티오닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 5 mM 내지 약 10 mM의 메티오닌을 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서, 조성물은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 또는 약 0.03% 내지 약 0.06%(w/v)의 농도의 계면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80(PS80) 또는 폴록사머 188(P188)이다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 PS80이며, 선택적으로 여기서 조성물은 약 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 조성물은 약 6 내지 약 7.5, 약 6 내지 약 7, 약 6.5 내지 약 7.5, 또는 약 6.5 내지 약 7.1의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다.

[0015] 일부 구현예에서, 조성물은 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 항-C1s 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 150 mg/mL의 항-C1s 항체를 포함한다.

[0016] 일부 구현예에서, 조성물은, (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 8%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA); 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하고, 조성물은 약 6 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0017] 일부 구현예에서, 조성물은, (a) 약 150 mg/mL의 항체; (b) 약 150 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 10 mM의 히스티딘; (d) 약 3%(w/v)의 수크로스; (e) 약 10 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.06%(w/v)의 PS80을 포함하고, 조성물은 약 6.5 내지 약 7.1, 또는 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0018] 일부 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL) 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 Fab 단편, F(ab')2 단편, scFv, 또는 Fv이다. 일부 구현예에서, 항체는 이소형 IgG4의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG4 불변 영역은 SEQ ID NO: 11의 IgG4 불변 영역 서열에 대해 아미노산 잔기 108, 115, 308, 및 314에서 각각 프롤린, 글루탐산, 류신 및 세린 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0019] 일부 구현예에서, 항체는 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, CDR1 내에 위치한, 경쇄의 D32에서 더 낮은 이성질체화 속도를 가지며, 선택적으로 D32 이성질체화는 총 펩티드 맵 분석에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 항체는 (i) 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 40℃에서 주당 적어도 약 2 내지 3% 더 낮거나, 25℃에서 개월당 적어도 약 1 내지 3% 더 낮거나, 5℃에서 개월당 적어도 약 0.4 내지 0.6% 더 낮은 이성질체화 속도를 갖거나; (ii) 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 25℃에서의 12주의 저장 후 약 10% 더 낮은 이성질체화 속도를 갖는다.

[0020] 일부 구현예에서, 항체는 5℃에서의 12주의 저장 후 7.5% 미만, 25℃에서의 12주의 저장 후 20% 미만, 또는 40℃에서의 12주의 저장 후 35% 미만의 이성질체화 속도를 갖는다.

[0021] 일부 구현예에서, 조성물은 액체, 동결건조 또는 재구성된 동결건조 형태이다. 일부 구현예에서, 조성물은 액체

형태이다.

[0022] 일 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 조성물을 함유하는 용기를 제공한다. 일부 구현예에서, 용기는 바이알 또는 시린지이다. 일부 구현예에서, 용기는 시린지이다. 일부 구현예에서, 시린지는 사전 충전형 시린지이다.

[0023] 일 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 용기를 포함하는 키트 또는 제조 물품을 제공한다.

[0024] 일 양태에서, 본 개시내용은 용기 내에 개시내용의 조성물을 포함하는, 인간에 대한 비경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여형을 제공한다.

[0025] 일 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0026] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간에서 보체 구성요소 절단 산물의 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 개시내용의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간에서 보체 구성요소의 C1s-매개 절단을 억제하는 방법을 제공하며, 이 방법은 개시내용의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 일부 구현예에서, 인간은 한랭 응집소 질환(CAD), 면역혈소판감소성 자반증(ITP), 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증(CIDP), 또는 항체 매개 거부반응(AMR)을 갖는다.

[0029] 일 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 조성물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 보체-매개 질환의 치료를 필요로 하는 인간에서 보체-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 한랭 응집소 질환(CAD), 면역혈소판감소성 자반증(ITP), 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증(CIDP), 또는 항체 매개 거부반응(AMR)이다.

[0030] 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 또는 피하로 이루어진다.

[0031] 일 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 조성물을 함유하는 일차 용기를 포함하는 약물 전달 장치를 제공하며, 약물 전달 장치는 수동 바늘 삽입을 갖춘 슬리브-트리거형 자동주사기이다.

[0032] 2013년 10월 25일자로 출원된 국제 공개공보 WO 2014/066744호(제목: 항-보체 C1s 항체 및 이의 용도), 2016년 4월 5일자로 출원된 WO 2016/164358호(제목: 인간화 항-C1s 항체 및 이의 사용 방법), 및 2017년 10월 12일자로 출원된 WO 2018/071676호(제목: 항-C1s 항체 및 이의 사용 방법)은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0033] **도 1**은 Biacore 결합 대 LC D32 이성질체화 속도 또는 강제 이성질체화 연구를 나타낸다.

도 2a 내지 도 2d는 LC D32 이성질체화에 대한 pH 및 안정화제의 효과를 나타낸다. **도 2a**는 5℃에서의 pH 및 안정화제의 효과를 나타낸다. **도 2b**는 25℃에서의 pH 및 안정화제의 효과를 나타낸다. **도 2c**는 40℃에서의 pH 및 안정화제의 효과를 나타낸다. **도 2d**는 상이한 온도에서의 이성질체화 속도에 대한 pH 및 안정화제의 효과를 요약한다.

도 3a 내지 도 3e는 오비탈 진탕 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 3a**: HMW 종, **도 3b**: 탁도, **도 3c 내지 도 3e**: 비가시적(sub-visible) 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간; d = 일).

도 4a 내지 도 4e는 손목 동작 진탕 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 4a**: HMW 종, **도 4b**: 탁도, **도 4c 내지 도 4e**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간).

도 5a 내지 도 5d는 손목 동작 진탕 + 실리콘 스파이킹 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 5a**: 탁도, **도 5b 내지 도 5d**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간).

도 6a 내지 도 6f는 IV 백 희석 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 6a**: HMW 종, **도 6b**: 탁도, **도 6c**: 농도, **도 6d 내지 도 6f**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간).

도 7a 내지 도 7f는 광안정성 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 7a**: HMW 종, **도 7b**: 탁도, **도 7c**: PS80 농도, **도 7d 내지 도 7f**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간; d = 일).

도 8a 내지 도 8e는 배치 1 킬레이터 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 8a**는 10 μM EDTA 대 10 μM DTPA에 대한 PS80 농도를 나타내며, **도 8b**는 10/50 μM EDTA 대 10/50 μM DTPA에 대한 잔존 PS80 %을 나타내며, **도 8c**: 에스테르 프로파일, **도 8d**: HMW 종, **도 8e**: Biacore 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어,

"3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 9는 3개월 동안 40℃에서 저장된 배치 1 제형의 시각적 분석을 나타낸다.

도 10a 내지 도 10e는 배치 2 킬레이터 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 10a**는 10 μM EDTA 대 10 μM DTPA에 대한 PS80 농도를 나타내고, **도 10b**는 10/50 μM EDTA 대 10/50 μM DTPA에 대한 잔존 PS80 %을 나타내며, **도 10c**: HMW 종, **도 10d**: LMW 종, **도 10e**: Biacore 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 11a 내지 도 11e는 배치 3 킬레이터 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 11a**는 10 μM EDTA 대 10 μM DTPA에 대한 PS80 농도를 나타내고, **도 11b**는 10/50 μM EDTA 대 10/50 μM DTPA에 대한 잔존 PS80 %을 나타내며, **도 11c**: HMW 종, **도 11d**: LMW 종, **도 11e**: Biacore 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 12a 내지 도 12e는 배치 4 킬레이터 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 12a**는 10 μM EDTA 대 10 μM DTPA에 대한 PS80 농도를 나타내고, **도 12b**는 PS80 % 비교 - 10/50 μM EDTA 대 10/50 μM DTPA를 나타내며, **도 12c**: HMW 종, **도 12d**: LMW 종, **도 12e**: Biacore 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 13a 내지 도 13e는 배치 1 샘플에 대한 완충액 유형(H = 히스티딘 완충액; K = 칼륨 포스페이트 완충액) 및 pH(완충액 유형 이후 언급된 값)의 사전 충전형 시린지(PFS) 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 13a**: HMW 종, **도 13b**: 농도, **도 13c**: pH, **도 13d**: 탁도, **도 13e**: PS80 농도. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 14a 내지 도 14c는 배치 1 샘플에 대한 완충액 유형(H = 히스티딘 완충액; K = 칼륨 포스페이트 완충액) 및 pH(완충액 유형 이후 언급된 값)의 PFS 안정성 연구에 대한 비가시적 입자 분석을 나타낸다. **도 14a**: 비가시적 입자 2 μm 이하의 입자수/mL, **도 14b:** 비가시적 입자 10 μm 이하의 입자수/mL, **도 14c**: 비가시적 입자 25 μm 이하의 입자수/mL. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다)(OMPI = OMPI PFS; BD = BD PFS).

도 15a 내지 도 15e는 배치 1 샘플에 대한 완충액 유형(H = 히스티딘 완충액; K = 칼륨 포스페이트 완충액) 및 pH(완충액 유형 이후 언급된 값)의 바이알 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 15a**: HMW 종, **도 15b**: 농도, **도 15c**: pH, **도 15d**: 탁도, **도 15e**: PS80 농도. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 16a 내지 도 16c는 배치 1 샘플에 대한 완충액 유형(H = 히스티딘 완충액; K = 칼륨 포스페이트 완충액) 및 pH(완충액 유형 이후 언급된 값)의 바이알 안정성 연구에 대한 비가시적 입자 분석을 나타낸다. **도 16a**: 비가시적 입자 2 μm 이하의 입자수/mL, **도 16b:** 비가시적 입자 10 μm 이하의 입자수/mL, **도 16c**: 비가시적 입자 25 μm 이하의 입자수/mL. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 17a 내지 도 17g는 배치 1 샘플에 대한 동결-저장 안정성 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 17a**: HMW 종, **도 17b:** 농도, **도 17c**: pH, **도 17d**: 탁도, **도 17e 내지 도 17g:** 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (M = 개월).

도 18a 내지 도 18e는 배치 1 샘플에 대한 펩티드 맵 및 Biacore 결합 분석을 나타낸다. **도 18a**: LC D32 이성질체화, **도 18b:** 중쇄(HC) M251 산화, **도 18c**: HC PENNYK 탈아미드화, **도 18d**: HC VSNK 탈아미드화, **도 18e**: Biacore 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "6M-25C"는 25℃에서의 6개월의 저장을 나타낸다).

도 19a 내지 도 19g는 배치 2 샘플에 대한 PFS 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 19a**: HMW 종, **도 19b:** LMW 종, **도 19c**: 농도, **도 19d**: pH, **도 19e**: 탁도, **도 19f**: PS80 농도, **도 19g**: 하전된 변이체 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 20a 내지 도 20c는 배치 2 샘플에 대한 PFS 안정성 연구를 위한 비가시적 입자 분석을 나타낸다. **도 20a**: 비가시적 입자 2 μm 이하의 입자수/mL, **도 20b**: 비가시적 입자 10 μm 이하의 입자수/mL, **도 20c**: 비가시적 입자 25 μm 이하의 입자수/mL. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저

장을 나타낸다).

도 21a 내지 도 21g는 배치 2 샘플에 대한 바이알 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 21a**: HMW 종, **도 21b**: LMW 종, **도 21c**: 농도, **도 21d**: pH, **도 21e**: 탁도, **도 21f**: PS80 농도, **도 21g**: 하전된 변이체 분석. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 22a 내지 도 22c는 배치 2 샘플에 대한 바이알 안정성 연구를 위한 비가시적 입자 분석을 나타낸다. **도 22a**: 비가시적 입자 2 μm 이하의 입자수/mL, **도 22b**: 비가시적 입자 10 μm 이하의 입자수/mL, **도 22c**: 비가시적 입자 25 μm 이하의 입자수/mL. (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 23a 내지 도 23f는 배치 2 샘플에 대한 동결-저장 안정성 연구에 대한 분석을 나타낸다. **도 23a**: HMW 종, **도 23b**: LMW 종, **도 23c**: 농도, **도 23d**: pH, **도 23e**: 탁도, **도 23f**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (M = 개월).

도 24a 내지 도 24e는 배치 2 샘플에 대한 펩티드 맵 및 Biacore 결합 분석을 나타낸다. **도 24a**: LC D32 이성질체화, **도 24b**: HC M251 산화, **도 24c**: HC PENNYK 탈아미드화, **도 24d**: HC VSNK 탈아미드화, **도 24e**: Biacore 분석. (V = 바이알; P = PFS)(W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 25a 내지 도 25g는 배치 3 샘플에 대한 PFS 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 25a**: HMW 종, **도 25b**: LMW 종, **도 25c**: 농도, **도 25d**: pH, **도 25e**: 탁도, **도 25f**: PS80 농도, **도 25g**: 비가시적 입자(2 μm 이하의 입자수/mL, 10 μm 이하의 입자수/mL 25 μm 이하의 입자수/mL). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 26a 내지 도 26g는 배치 3 샘플에 대한 바이알 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 26a**: HMW 종, **도 26b**: LMW 종, **도 26c**: 농도, **도 26d**: pH, **도 26e**: 탁도, **도 26f**: PS80 농도, **도 26g**: 비가시적 입자(2 μm 이하의 입자수/mL, 10 μm 이하의 입자수/mL 25 μm 이하의 입자수/mL). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 27a 내지 도 27e는 배치 3 샘플에 대한 펩티드 맵 및 Biacore 결합 분석을 나타낸다. **도 27a**: LC D32 이성질체화, **도 27b**: HC M251 산화, **도 27c**: HC PENNYK 탈아미드화, **도 27d**: HC VSNK 탈아미드화, **도 27e**: Biacore 분석. (V = 바이알; P = PFS). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 28a 내지 도 28g는 배치 4 샘플에 대한 바이알 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 28a**: HMW 종, **도 28b**: LMW 종, **도 28c**: 농도, **도 28d**: pH, **도 28e**: 탁도, **도 28f**: PS80 농도, **도 28g**: 비가시적 입자(2 μm 이하의 입자수/mL, 10 μm 이하의 입자수/mL 25 μm 이하의 입자수/mL). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "3M-25C"는 25℃에서의 3개월의 저장을 나타낸다).

도 29a 내지 도 29e는 배치 4 샘플에 대한 펩티드 맵 및 Biacore 결합 분석을 나타낸다. **도 29a**: LC D32 이성질체화, **도 29b**: HC M251 산화, **도 29c**: HC PENNYK 탈아미드화, **도 29d**: HC VSNK 탈아미드화, **도 29e**: Biacore 분석. (V = 바이알). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "1M-5C"는 5℃에서의 1개월의 저장을 나타낸다).

도 30a 내지 도 30g는 배치 5 샘플에 대한 바이알 안정성 연구로부터의 분석을 나타낸다. **도 30a**: HMW 종, **도 30b**: LMW 종, **도 30c**: 농도, **도 30d**: pH, E: 탁도, **도 30f**: PS80 농도, **도 30g**: 비가시적 입자(2 μm 이하의 입자수/mL, 10 μm 이하의 입자수/mL 25 μm 이하의 입자수/mL). (W = 주; M = 개월; C = 섭씨 온도; 예를 들어, "1M-5C"는 5℃에서의 1개월의 저장을 나타낸다).

도 31a 내지 도 31e는 바이알 내의 손목 동작 진탕에 대한 샘플의 분석을 나타낸다. **도 31a**: HMW 종, **도 31b**: LMW 종, **도 31c**: 탁도, **도 31d**: 전하 변이체 분석(산성 %, 단량체 %, 염기성 %), **도 31e**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간).

도 32a 내지 도 32e는 PFS 내의 손목 동작 진탕으로부터의 샘플의 분석을 나타낸다. **도 32a**: HMW 종, **도 32b**: LMW 종, **도 32c**: 탁도, **도 32d**: 전하 변이체 분석(산성 %, 단량체 %, 염기성 %), **도 32e**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (h = 시간).

도 33a 내지 도 33f는 동결-해동 사이클링으로부터의 샘플의 분석을 나타낸다. **도 33a**: HMW 종, **도 33b**: LMW 종, **도 33c**: 탁도, **도 33d**: 농도, **도 33e**: pH, **도 33f**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (FT = 동결-해동 사이클).

도 34a 내지 도 34i는 광안정성에 대한 샘플의 분석을 나타낸다. **도 34a**: HMW 종, **도 34b**: LMW 종, **도 34c**: 탁도, **도 34d**: 농도, **도 34e**: pH, F:PS 80 농도, **도 34g**: 전하 변이체 분석, **도 34h**: 총 펩티드 맵 분석, **도 34i**: 비가시적 입자(2 μm 이하, 10 μm 이하, 25 μm 이하의 입자수/mL). (d = 일).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] **인간화 항-C1s 항체**

[0035] 본 개시내용의 조성물은 인간화 항-C1s 항체를 포함한다. 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 고전적 경로(CP) 내에서 활성화된 형태의 C1s에 결합하고 이를 억제한다. 보체계는 체액성 면역을 매개하는 선천 면역계의 구성요소이다. 항체의 메커니즘은 CP에 특이적이며, 렉틴 및 대체 경로는 기능적으로 온전하게 남겨둔다.

[0036] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는, 예를 들어, C1s의 세린-프로테아제 도메인의 효소적 활성을 억제함으로써 보체 구성요소 C4의 C1s-매개 절단을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 보체 구성요소 C2의 C1s-매개 절단을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 C4 및 C2의 C1s-매개 절단을 억제한다.

[0037] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 15에 묘사된 아미노산 서열을 갖는 보체 C1s 단백질에 결합한다. 아래에 제공된 아미노산 서열 SEQ ID NO: 15는 *호모 사피엔스* 보체 C1s 단백질을 나타낸다:

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDSVQIISGDT

EEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINECTDFV

DVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKPYPENSR

CEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSLVFVAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIET

KSNALDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRDVVQITCLDGF

EVVEGRVGATSFYSTCQSNGKWSNSKLKCQPVDCGIPESIENGKVEDPESTLFGSVIRYTCE

EPYYYMENGGGGEYHCAGNGSWVNEVLGPELPKCVPVCGVPREPFEEKQRIIGGSDADIKNF

PWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAAHVVEGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIH

PGWKLLEVPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSSDYNLMDGDLGLISGWGRT

[0038] EKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGDSGGA

FAVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (SEQ ID

[0039] NO: 15).

[0040] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 2.5 nM 이하의 해리 상수(KD)로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 2 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 1 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 0.9 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.7 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.5 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.3 nM 이하, 0.2 nM 이하 또는 0.1 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 0.3 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 0.2 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 0.1 nM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다. 인간 보체 C1s 단백질에 대한 항체의 결합을 측정하는 방법은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0041] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 90 pM 이하, 80 pM 이하, 70 pM 이하, 60 pM 이하, 50 pM 이하, 40 pM 이하, 30 pM 이하, 20 pM 이하, 10 pM 이하, 9 pM 이하, 8 pM 이하, 7 pM 이하, 6 pM 이하, 5 pM 이하, 4 pM 이하, 3 pM 이하, 2 pM 이하, 또는 1 pM 이하의 KD로 인간 보체 C1s 단백질에 결합한다.

[0042] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 10^{-8} M 이하, 5 x 10^{-9} M 이하, 또는 10^{-9} M 이하의 최대 억제 농도의 절반(IC_{50})으로 고전적 보체 경로를 억제한다.

[0043] "항체"는 인간화 항체 및 키메라 항체를 비제한적으로 포함하는, 임의의 이소형의 항체 또는 면역글로불린을 포함한다. 항체는 단일-쇄 항체(scAb) 또는 단일 도메인 항체(dAb)일 수 있다(예를 들어, 단일 도메인 중쇄 항체 또는 단일 도메인 경쇄 항체; 문헌[Holt *et al.* (2003) *Trends Biotechnol.* 21:484] 참고). 용어 "항체"는 항원에 대한 특이적 결합을 보유하는 항체의 단편(항체 단편)도 포함한다. "항체"는 짧은 링커 펩티드와 연결된 항체의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 가변 영역의 융합 단백질인 단일-쇄 가변 단편(scFv), 및 작은 펩티드 링커에 의해 연결된 V_H 및 V_L을 포함하는 scFv 단편의 비공유 이합체인 디아바디를 추가로 포함한다(문헌[Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 (1995)]). 항체의 항원-결합 부분 및 비-항체 단백질을 포함하는 다른 융합 단백질도 용어 "항체"에 포함된다.

[0044] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 예를 들어, 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 항원-결합 단편(Fab), Fab', $F(ab')_2$, 가변 도메인 Fv 단편(Fv), Fd 단편, 및 키메라 항원 수용체의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0045] 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로서 지칭되는 2개의 동일한 항원-결합 단편(각각이 단일 항원-결합 부위를 가짐), 및 잔기 "Fc" 단편(용이하게 결정화되는 능력이 반영된 명칭임)을 생성한다. 펩신 처리는 2개의 항원 결합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교시킬 수 있는 $F(ab')_2$ 단편을 도출한다.

[0046] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소한의 항체 단편이다. 이 영역은 단단히, 비-공유 회합된 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이합체를 포함한다. 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 V_H-V_L 이합체의 표면 상의 항원-결합 부위를 정의하는 것은 이러한 구성이다. 전체적으로, 6개의 CDR이 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 이에 결합하는 능력을 갖지만, 전체 결합 부위에 비해 친화도가 낮다.

[0047] "Fab" 단편은 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH_1)도 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 적어도 하나의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH_1 도메인의 카복실 말단에 소수의 잔기가 추가된다는 점에서 Fab' 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 명칭이다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 원래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

[0048] "scFv" 항체 단편은 항체의 V_H 및 V_L을 포함하며, 여기서 이러한 영역은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. 일부 구현예에서, Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있도록 하는, V_H 및 V_L 영역 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv에 대한 검토를 위해, 문헌[Pluckthun *in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,* vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참고한다.

[0049] "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭하며, 단편은 동일한 폴리펩티드 쇄 내의 V_L에 연결된 V_H(V_H-V_L)를 포함한다. 동일한 쇄 상의 2개의 도메인 간의 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍형성하도록 강제되어 2개의 항원-결합 부위를 생성한다. 디아바디는 예를 들어, 문헌[Hollinger *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)]에 더 자세히 기재되어 있다.

[0050] 항체는 일가 또는 이가일 수 있다. 항체는 Ig 단량체일 수 있으며, 이는 4개의 폴리펩티드 쇄로 이루어진 "Y-형상" 분자이다: 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄.

[0051] 항체는 예를 들어, 방사성동위원소, 검출 가능한 산물을 생성하는 효소, 및/또는 형광 단백질을 이용하여 검출 가능하게 표지될 수 있다. 항체는 다른 모이어티, 예컨대, 특이적 결합 쌍의 구성원, 예를 들어, 비오틴-아비딘 특이적 결합 쌍의 비오틴 구성원에 추가로 컨쥬게이션될 수 있다. 항체는 폴리스티렌 플레이트 및/또는 비드를 비제한적으로 포함하는 고체 지지체에도 결합될 수 있다.

[0052] "단리된" 항체는 그의 자연 환경의 구성요소로부터 식별되고 분리되고/분리되거나 회수된 항체(즉, 자연적으로 발생하지 않는 항체)이다. 그의 자연 환경의 오염 구성요소는 항체의 사용(예를 들어, 진단적 또는 치료적 사용)을 방해할 수 있는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일

부 구현예에서, 항체는 (1) 예를 들어, Lowry 방법에 의해 결정된 바와 같이 항체의 중량 대비 90% 초과, 95% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과까지 정제되거나, (2) 회전 컵 시퀀서네이터(sequenator)의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 잔기 적어도 15개를 수득하기에 충분한 정도까지 정제되거나, (3) 쿠마시 블루 또는 실버 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에서 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 의해 균질해질 때까지 정제된다. 단리된 항체는, 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 구성요소가 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포 이내의 제자리(*in situ*) 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조된다.

[0053] "단클론성 항체"는 동일한 세포의 그룹에 의해 생성된 항체이며, 이들 모두는 반복적인 세포 복제에 의해 단일 세포로부터 생성되었다. 즉, 세포의 클론은 단일 항체 종만을 생성한다. 단클론성 항체가 하이브리도마 생성 기술을 사용하여 생성될 수 있지만, 당업자에게 알려진 다른 생성 방법(예를 들어, 항체 파지 디스플레이 라이브러리로부터 유래된 항체)도 사용될 수 있다.

[0054] "상보성 결정 영역(CDR)"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비-인접 항원 조합 부위이다. CDR은 문헌[Lefranc *et al.* (2003) *Developmental and Comparative Immunology* 27:55]; 문헌[Kabat *et al.*, J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977)]; 문헌[Kabat *et al.*, U. S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991)]; 문헌[Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)]; 및 문헌[MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)]에 기재되어 있으며, 여기서 정의에는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중복 또는 하위세트가 포함된다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 그래프팅된 항체 또는 이의 변이체의 CDR을 지칭하기 위해 Kabat, Lefranc, Chothia, 또는 MacCallum 정의(또한 넘버링 시스템으로서 지칭됨) 중 임의의 것의 적용은 본원에 정의되고 사용된 바와 같이 용어의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0055] 용어 "LC CDR1", "LC CDR2", 및 "LC CDR3"은 각각 경쇄 가변 영역 내의 제1, 제2, 및 제3 CDR을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "HC CDR1", "HC CDR2", 및 "HC CDR3"은 각각 중쇄 가변 영역 내의 제1, 제2, 및 제3 CDR을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CDR1,""CDR2," 및 "CDR3"은 각각 쇄의 가변 영역의 제1, 제2 및 제3 CDR을 지칭한다.

[0056] "프레임워크"는 항체 가변 영역과 관련하여 사용될 때 항체의 가변 영역 내의 CDR 영역 외부의 모든 아미노산 잔기를 포함한다. 가변 영역 프레임워크는 일반적으로 CDR 외부의 아미노산만을 포함하는 불연속적인 아미노산 서열이다. "프레임워크 영역"은 CDR에 의해 분리되는 프레임워크의 각각의 도메인을 포함한다.

[0057] "인간화 항체"는 상이한 기원의 항체의 부분을 포함하는 항체이며, 여기서 적어도 하나의 부분은 인간 기원의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 인간화 항체는 필요한 특이성을 갖는 비인간 기원, 예컨대, 마우스의 항체로부터 유래된 부분, 및 인간 기원의 항체 서열(예를 들어, 키메라 면역글로불린)로부터 유래된 부분을 포함할 수 있으며, 이는 통상적인 기법에 의해 화학적으로 함께 접합되거나(예를 들어, 합성) 유전자 조작 기법을 사용하여 인접 폴리펩티드로서 제조된다(예를 들어, 키메라 항체의 단백질 부분을 인코딩하는 DNA가 발현되어 인접 폴리펩티드 쇄를 생성할 수 있음). 인간화 항체의 다른 예는 비인간 기원의 항체로부터 유래된 CDR 및 인간 기원의 경쇄 및/또는 중쇄로부터 유래된 프레임워크 영역을 포함하는 적어도 하나의 쇄를 함유하는 항체(예를 들어, 프레임워크 변화가 있거나 없는 CDR-그래프팅된 항체)이다. 키메라 또는 CDR-그래프팅된 단일쇄 항체도 용어 인간화 면역글로불린에 포함된다. 예를 들어, 문헌[Cabilly *et al.*, 미국 특허 4,816,567호]; 문헌[Cabilly *et al.*, 유럽 특허 제0,125,023 B1호]; 문헌[Boss *et al.*, 미국 특허 제4,816,397호]; 문헌[Boss *et al.*, 유럽 특허 제0,120,694 B1호]; 문헌[Neuberger, M. S. *et al.*, WO 86/01533호]; 문헌[Neuberger, M. S. *et al.*, 유럽 특허 제0,194,276 B1호]; 문헌[Winter, 미국 특허 제5,225,539호]; 문헌[Winter, 유럽 특허 제0,239,400 B1호]; 문헌[Padlan, E. A. *et al.*, 유럽 특허 출원 제0,519,596 A1호]를 참고한다. 단일쇄 항체에 관해, 문헌[Ladner *et al.*, 미국 특허 제4,946,778호]; 문헌[Huston, 미국 특허 제5,476,786호]; 및 문헌[Bird, R. E. *et al.*, Science, 242: 423-426 (1988))]도 참고한다.

[0058] 일부 구현예에서, 인간화 항체는 원하는 인간화 쇄를 인코딩하는 유전자(예를 들어, cDNA)를 제조하기 위해 합성 및/또는 재조합 핵산을 사용하여 생성된다. 예를 들어, 인간화 가변 영역을 코딩하는 핵산(예를 들어, DNA) 서열을 PCR 돌연변이유발 방법을 사용하여 작제하여, 인간 또는 인간화 쇄를 인코딩하는 DNA 서열, 예컨대, 이전의 인간화 가변 영역으로부터의 DNA 주형을 변경시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Kamman, M., *et al.*, Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989))]; 문헌[Sato, K., *et al.*, Cancer Research, 53: 851-856 (1993)]; 문헌[Daugherty, B. L. *et al.*, Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991)]; 및 문헌[Lewis, A. P. and J. S.

Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)]). 이러한 방법 또는 기타 적합한 방법을 사용하여, 변이체도 용이하게 생성할 수 있다. 예를 들어, 클로닝된 가변 영역은 돌연변이화될 수 있고, 원하는 특이성을 갖는 변이체를 인코딩하는 서열이 선택될 수 있다(예를 들어, 파지 라이브러리로부터; 예를 들어, 문헌[Krebber *et al.*, 미국 특허 제5,514,548호]; 문헌[1993년 4월 1일에 공개된 Hoogenboom *et al.*, WO 93/06213호] 참고).

[0059] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 인간화 항-C1s 항체는 전장 IgG, Ig 단량체, Fab 단편, F(ab')2 단편, Fd 단편, scFv, scAb, 또는 Fv이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 인간화 항-C1s 항체는 전장 IgG이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 인간화 항-C1s 항체 중 임의의 것의 중쇄는 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 일부(예를 들어, CH1, CH2, CH3, 또는 이의 조합)를 포함한다. 중쇄 불변 영역은 임의의 적합한 기원, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 또는 토끼의 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG(감마 중쇄), 예를 들어, IgG1, IgG2, 또는 IgG4 유래이다.

[0060] 일부 구현예에서, 돌연변이는 본원에 기재된 인간화 항-C1s 항체 중 어느 하나의 중쇄 불변 영역 내로 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 1 또는 2개 이상의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)가 중쇄 불변 영역(예를 들어, CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231 내지 340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341 내지 447) 및/또는 힌지 영역, Kabat 넘버링 시스템(예를 들어, Kabat의 EU 인덱스)에 따라 넘버링됨) 내로 도입되어, 효과기 세포의 표면 상의 Fc 수용체(예를 들어, 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체의 친화도를 증가시키거나 감소시킨다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 감소시키거나 증가시키는 항체의 Fc 영역 내의 돌연변이 및 이러한 돌연변이를 Fc 수용체 또는 이의 단편 내로 도입하기 위한 기법은 당업자에게 알려져 있다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 변경하기 위해 이루어질 수 있는 항체의 Fc 수용체 내의 돌연변이의 예는 예를 들어, 문헌[Smith P *et al.*, (2012) *PNAS* 109: 6181-6186], 문헌[미국 특허 제6,737,056호], 및 문헌[국제 공개공보 WO 02/060919호]; 문헌[WO 98/23289호]; 및 문헌[WO 97/34631]에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.

[0061] 일부 구현예에서, 예를 들어, 미국 특허 제5,677,425호에 기재된 바와 같이, 1 또는 2개 이상의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)가 중쇄 불변 영역(CH1 도메인)의 힌지 영역 내로 도입되고, 그에 따라 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 변경된다(예를 들어, 증가되거나 감소된다). CH1 도메인의 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수는 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하기 위해, 또는 항체의 안정성을 변경하기(예를 들어, 증가시키거나 감소시키기) 위해, 또는 링커 컨쥬게이션을 용이하게 하기 위해 변경될 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 1 또는 2개 이상의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)가 IgG 불변 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편 내로 도입되어, 생체내에서 항체의 반감기를 변경한다(예를 들어, 감소시키거나 증가시킨다). 일부 구현예에서, 하나 이상의 돌연변이는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편 내로 도입된다. 예를 들어, 생체내에서 항체의 반감기를 변경할(예를 들어, 감소시키거나 증가시킬) 것인 돌연변이의 예에 대해, 문헌[국제 공개공보 WO 02/060919호; WO 98/23289호; 및 WO 97/34631호]; 및 문헌[미국 특허 제5,869,046호; 제6,121,022호; 제6,277,375호; 및 제6,165,745호]을 참고한다.

[0063] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 불변 영역 항체는 IgG1 불변 영역이며, Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따라 넘버링된, 252번 위치에서 메티오닌(M)에서 티로신(Y)으로의 치환, 254번 위치에서 세린(S)에서 트레오닌(T)으로의 치환, 및 256번 위치에서 트레오닌(T)에서 글루탐산(E)으로의 치환을 포함한다. 미국 특허 제7,658,921호를 참고하며, 이는 본원에 참조로 포함된다. "YTE 돌연변이체"로서 지칭되는 돌연변이체 IgG의 이러한 유형은 동일한 항체의 야생형 버전과 비교하여 4배 증가된 반감기를 나타내는 것으로 나타났다(문헌[Dall'Acqua W F *et al.*, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24] 참고). 일부 구현예에서, 항체는 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된, 251 내지 257, 285 내지 290, 308 내지 314, 385 내지 389, 및 428-436번 위치에서 아미노산 잔기의 1, 2 또는 3개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다. 항체의 반감기를 증가시킬 것인 중쇄 불변 영역에 도입될 수 있는 추가적인 돌연변이는 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[Zalevsky *et al.*, Nat Biotechnol. 2010 Feb; 28(2): 157-159]에 기재된 바와 같은 M428L/N434S(EU 넘버링; M459L/N466S Kabat 넘버링) 돌연변이가 있다.

[0064] 일부 구현예에서, 1 또는 2개 이상의 아미노산 치환이 IgG 불변 도메인 Fc 영역 내로 도입되어, 항체의 효과기 기능(들)을 변경시킨다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 구성요소일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 추가로 상세히 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역 도메인의 결실 또는 불활성화(점 돌연변이 또는 다른 수단을 통해)는 순환하는 항체의 Fc 수용체 결합을 감소시키고, 이에 의해 종양 국소화를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 불변 도메인을 결실시키거나 불활성화하고 이에 의해 종양 국소화를 증가시키는 돌연변이에 대한 설명은 미국 특허 제5,585,097호 및 제

8,591,886호를 참고한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 아미노산 치환이 본원에 기재된 항체의 Fc 영역 내로 도입되어, Fc 영역의 잠재적인 글리코실화 부위를 제거할 수 있으며, 이는 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Shields R L *et al.*, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604] 참고).

[0065] 일부 구현예에서, 불변 영역 내의 적어도 하나의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 그에 따라 항체는 변경된 C1q 결합 및/또는 감소되거나 소멸된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖도는다. 이러한 접근법은 미국 특허 제6,194,551호(Idusogie et al.)에 추가로 상세히 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 CH2 도메인의 N-말단 영역 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 변경되고, 이에 의해 항체의 보체 고정 능력이 변경된다. 이 접근법은 국제 공개공보 WO 94/29351호에 추가로 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은, 항체가 항체 의존적 세포성 세포독성(ADCC)을 매개하는 능력을 증가시키고/증가시키거나, Fcɣ 수용체에 대한 항체의 친화도를 증가시키도록 변형된다. 이 접근법은 국제 공개공보 WO 00/42072호에 추가로 기재되어 있다.

[0066] 일부 구현예에서, 천연 IgG4 mAb와 함께 발생하는 것으로 알려져 있는 Fab-아암 교환으로 인한 잠재적인 합병증을 피하기 위해, 본원에 제공된 항체는 안정화 'Adair' 돌연변이를 포함할 수 있으며(문헌[Angal S., *et al.*, "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody," Mol Immunol 30, 105-108; 1993]), 여기서 세린 228(EU 넘버링; 카바트 넘버링에서 잔기 241)은 프롤린으로 전환되어 IgG1-유사 힌지 서열이 생성된다. 일부 구현예에서, 잔기 항체-의존적 세포성 세포독성을 감소시키기 위해, L235E(EU 넘버링, Kabat 넘버링에서 L248E에 상응함) 돌연변이가, 예를 들어, 문헌[Benhnia *et al.*, J. Virology, Dec. 2009, p. 12355-12367]에 기재된 바와 같이, 중쇄 불변 영역에 도입된다.

[0067] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 KASQSVDYDGDSYMN(SEQ ID NO: 1)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 DASNLES(SEQ ID NO: 2)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2)를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 QQSNEDPWT(SEQ ID NO: 3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함한다.

[0068] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 DDYIH(SEQ ID NO: 4)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 RIDPADGHTKYAPKFQV(SEQ ID NO: 5)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2)를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 YGYGREVFDY(SEQ ID NO: 6)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3, SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함한다.

[0070] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTF GGGTKVEIK(SEQ ID NO: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADG

HTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQG

[0072] TTVTVSS (SEQ ID NO: 8)

[0073] 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. VH의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0074] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0075] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3, 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3을 포함한다.

[0076] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는

DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASN
LESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

[0077] DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)

[0078] 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함한다.

[0079] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADG
HTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC
PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:

[0080] 10)

[0081] 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함한다.

[0082] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 LC 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HC를 포함한다.

[0083] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 1의 LC CDR1 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 2의 LC CDR2 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 3의 LC CDR3 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함한다.

[0084] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 4의 HC CDR1 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 5의 HC CDR2 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 6의 HC CDR3 아미노산 서열에 대해 3개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함한다.

[0085] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 7의 VL 아미노산 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0086] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 8의 VH 아미노산 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0087] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 VL을 포함하고, SEQ ID NO: 7의 VL 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13,

12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 프레임워크 영역을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는 VH를 포함하고, SEQ ID NO: 8의 VH 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 프레임워크 영역을 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 VL(SEQ ID NO: 7의 VL 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 프레임워크 영역을 포함함), 및 (b) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는 VH(SEQ ID NO: 8의 VH 서열에 대해 20개 이하의 아미노산 변이(예를 들어, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변이(들))를 함유하는 프레임워크 영역을 포함함)를 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 7의 VL 아미노산 서열과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 8의 VH 아미노산 서열과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH을 포함한다.

[0092] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 VL을 포함하고, SEQ ID NO: 7의 VL 서열의 프레임워크 영역과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 프레임워크 영역을 포함한다.

[0093] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는 VH을 포함하고, SEQ ID NO: 8의 VH 서열의 프레임워크 영역과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 프레임워크 영역을 포함한다.

[0094] 일부 구현예에서, 인간화 항-C1s 항체는 (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2, SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 VL(SEQ ID NO: 7의 VL 서열의 프레임워크 영역과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 프레임워크 영역을 포함함), 및 (b) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3을 포함하는 VH(SEQ ID NO: 8의 VH 서열의 프레임워크 영역과 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)의 동일성을 갖는 프레임워크 영역을 포함함)를 포함한다.

[0095] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 인간화 항-C1s 항체 중 어느 하나에서의 중쇄 불변 영역은 IgG4 불변 영역, 또는 이의 변이체이다. IgG4 불변 영역 및 변이체의 예는 **표 1**에 제공되어 있다.

[0096] [표 1]

[0097] **중쇄 불변 영역의 예**

중쇄 불변 영역	아미노산 서열
IgG4 불변 영역 WT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 11)
IgG4 불변 영역 변이체 1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 12)

[0098]

중쇄 불변 영역	아미노산 서열
IgG4 불변 영역 변이체 2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 13)

[0099]

[0100] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 인간화 항-C1s 항체 중 임의의 것의 경쇄는 경쇄 불변 영역(C_L)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, C_L은 카파 경쇄이다. 다른 실시예에서, C_L은 람다 경쇄이다. 일부 구현예에서, C_L은 카파 경쇄이며, 이의 서열은 하기에 제공된다:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

[0101] DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 14)

[0102] 다른 항체의 중쇄 및 경쇄 불변 영역은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 IMGT 데이터베이스(imgt.org) 또는 vbase2.org/vbstat.php에 제공된 것들이며, 둘 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0103] **조성물**

[0104] 본 개시내용은 인간화 항-C1s 항체를 포함하는 조성물(약학적 조성물 또는 제형을 포함함)을 제공한다. 본 개시내용의 인간화 항-C1s 항체는 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체, 약학적으로 허용 가능한 희석제, 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제와의 조합에 의해 약학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0105] 개시내용의 조성물 내의 예시적인 항체 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL, 약 75 mg/mL 내지 약 225 mg/mL, 약 100 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 약 100 mg/mL 내지 약 150 mg/mL, 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 약 125 mg/mL 내지 약 175 mg/mL, 또는 약 140 mg/mL 내지 약 160 mg/mL의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물 내의 항체 농도는 약 50 mg/mL, 약 75 mg/mL, 약 100 mg/mL, 약 125 mg/mL, 약 130 mg/mL, 약 140 mg/mL, 약 150 mg/mL, 약 160 mg/mL, 약 170 mg/mL, 약 175 mg/mL, 약 200 mg/mL, 또는 약 250 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 150 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체를 포함한다.

[0106] 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 아르기닌 또는 이의 염을 포함한다. 아르기닌은 안정화제로서 기능할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 아르기닌의 존재는 대상 항체의 경쇄 가변 도메인 서열 내의 32번 위치에서 아스파르트산 잔기의 이성질체화의 속도(D32 이성질체화 속도)를 감소시킨다. 조성물 내의 아르기닌 또는 이의 염의 예시적인 농도는 약 50 mM 내지 약 200 mM, 약 75 mM 내지 약 175 mM, 약 100 mM 내지 약 150 mM, 약 125 mM 내지 약 175 mM, 또는 약 125 mM 내지 약 150 mM의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은

약 50 mM, 약 55 mM, 약 60 mM, 약 65 mM, 약 70 mM, 약 75 mM, 약 80 mM, 약 85 mM, 약 90 mM, 약 95 mM, 약 100 mM, 약 105 mM, 약 110 mM, 약 115 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 145 mM, 약 150 mM, 약 155 mM, 약 160 mM, 약 165 mM, 약 170 mM, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 또는 약 200 mM의 아르기닌 또는 이의 염을 포함한다. 아르기닌의 예시적인 염은 아르기닌 시트레이트, 아르기닌 하이드로클로라이드, 아르기닌 옥살레이트, 아르기닌 포스페이트, 아르기닌 석시네이트, 또는 아르기닌 타르트레이트를 포함한다. 다른 아르기닌의 염도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 50 mM 내지 약 200 mM, 약 75 mM 내지 약 175 mM, 약 100 mM 내지 약 150 mM, 약 125 mM 내지 약 175 mM, 또는 약 125 mM 내지 약 150 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 50 mM, 약 55 mM, 약 60 mM, 약 65 mM, 약 70 mM, 약 75 mM, 약 80 mM, 약 85 mM, 약 90 mM, 약 95 mM, 약 100 mM, 약 105 mM, 약 110 mM, 약 115 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 145 mM, 약 150 mM, 약 155 mM, 약 160 mM, 약 165 mM, 약 170 mM, 약 175 mM, 약 180 mM, 약 185 mM, 약 190 mM, 또는 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 150 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0107] 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 완충제를 포함한다. 조성물 내의 완충제의 예시적인 농도는 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 30 mM, 약 10 mM 내지 약 25 mM, 약 10 mM 내지 약 25 mM, 약 5 mM 내지 약 25 mM, 약 5 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 5 mM 내지 약 10 mM의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM, 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 또는 약 20 mM의 완충제를 포함한다. 예시적인 완충제는 아세테이트, 시트레이트, 히스티딘, 옥살레이트, 포스페이트, 석시네이트 및 타르트레이트를 포함한다. 다른 완충제도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충제는 히스티딘이다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 30 mM, 약 10 mM 내지 약 25 mM, 약 10 mM 내지 약 25 mM, 약 5 mM 내지 약 25 mM, 약 5 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 5 mM 내지 약 10 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM, 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 또는 약 20 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 10 mM의 히스티딘을 포함한다. 히스티딘 완충액은 히스티딘 및 히스티딘 염을 포함할 수 있다. 히스티딘의 농도는 존재하는 히스티딘 및 히스티딘의 임의의 선택적 염의 농도를 지칭한다. 농도에 대한 개별 구성요소의 기여도는 표적 pH에 좌우된다. 일부 구현예에서, 히스티딘 완충액은 히스티딘 및 히스티딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 히스티딘의 농도는 히스티딘 및 히스티딘 하이드로클로라이드 둘 모두의 농도를 지칭한다.

[0108] 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 아르기닌 외에 안정화제를 포함한다. 조성물 내의 안정화제의 예시적인 농도는 약 1% 내지 약 8%(w/v), 약 1% 내지 약 5%(w/v), 약 1% 내지 약 3%(w/v), 또는 약 3% 내지 약 5%(w/v)의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 또는 약 8%(w/v)의 안정화제를 포함한다. 일부 구현예에서, 안정화제는 당, 당 알코올, 또는 아미노 당이다. 예시적인 당, 당 알코올, 및 아미노 당은 프룩토스, 갈락토스, 글루코스, 락토스, 말토스, 만노스, 라피노스, 소르비톨, 소르보스, 수크로스, 갈락토사민, 글루코사민, N-메틸글루코사민, 및 뉴라민산을 포함한다. 다른 안정화제도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 수크로스, 트레할로스 또는 소르비톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1% 내지 약 8%(w/v), 약 1% 내지 약 5%(w/v), 약 1% 내지 약 3%(w/v), 또는 약 3% 내지 약 5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 또는 약 8%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 3%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 수크로스는 동결보호제로도 기능할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 에틸렌 글리콜, 디메틸 설폭시드(DMSO), 글리세롤, 트레할로스, 및 프로필렌 글리콜로부터 선택되는 상이한 동결보호제를 포함할 수 있다. 다른 동결보호제도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 내의 동결보호제의 농도는 약 1% 내지 약 10%(w/v), 약 1% 내지 약 5%(w/v), 약 1% 내지 약 3%(w/v), 또는 약 3% 내지 약 5%(w/v)의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1%(w/v), 약 2%(w/v), 약 3%(w/v), 약 4%(w/v), 약 5%(w/v), 약 6%(w/v), 약 7%(w/v), 약 8%(w/v), 약 9%(w/v), 또는 약 10%(w/v)의 동결보호제를 포함한다.

[0109] 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 킬레이터를 포함한다. 조성물 내의 킬레이터의 예시적인 농도는 약 1 μ

M 내지 약 50 μM, 약 5 μM 내지 약 40 μM, 약 5 μM 내지 약 30 μM, 약 5 μM 내지 약 25 μM, 약 5 μM 내지 약 20 μM, 약 5 μM 내지 약 15 μM, 약 10 μM 내지 약 20 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 또는 약 10 μM 내지 30 μM의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 μM, 약 2 μM, 약 3 μM, 약 4 μM, 약 5 μM, 약 6 μM, 약 7 μM, 약 8 μM, 약 9 μM, 약 10 μM, 약 11 μM, 약 12 μM, 약 13 μM, 약 14 μM, 약 15 μM, 약 16 μM, 약 17 μM, 약 18 μM, 약 19 μM, 또는 약 20 μM의 농도의 킬레이터를 포함한다. 예시적인 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트(DTPA), 디하이드록시 에틸 글리신, 시트르산, 타르타르산, 및 메티오닌을 포함한다. 다른 킬레이터도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 킬레이터는 메티오닌이다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 5 mM 내지 약 10 mM, 약 5 mM 내지 약 7.5 mM, 약 7.5 mM 내지 약 10 mM, 약 6 mM 내지 약 8 mM, 또는 약 8 mM 내지 약 10 mM의 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 5 mM, 약 5.5 mM, 약 6 mM, 약 6.5 mM, 약 7 mM, 약 7.5 mM, 약 8 mM, 약 8.5 mM, 약 9 mM, 약 9.5 mM, 또는 약 10 mM의 메티오닌을 포함한다. 당업자는 킬레이터의 농도가 사용될 킬레이터에 따라 달라질 수 있음을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 킬레이터는 DTPA이다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 μM 내지 약 50 μM, 약 5 μM 내지 약 40 μM, 약 5 μM 내지 약 30 μM, 약 5 μM 내지 약 25 μM, 약 5 μM 내지 약 20 μM, 약 5 μM 내지 약 15 μM, 약 10 μM 내지 약 20 μM, 약 10 μM 내지 약 25 μM, 또는 약 10 μM 내지 30 μM의 DTPA를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 1 μM, 약 2 μM, 약 3 μM, 약 4 μM, 약 5 μM, 약 6 μM, 약 7 μM, 약 8 μM, 약 9 μM, 약 10 μM, 약 11 μM, 약 12 μM, 약 13 μM, 약 14 μM, 약 15 μM, 약 16 μM, 약 17 μM, 약 18 μM, 약 19 μM, 또는 약 20 μM의 DTPA를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 10 μM의 DTPA를 포함한다.

[0110] 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 계면활성제를 포함한다. 조성물 내의 계면활성제의 예시적인 농도는 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.08%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.05% 내지 약 0.1%(w/v), 또는 약 0.06% 내지 약 0.1%(w/v)의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 0.01%(w/v), 약 0.02%(w/v), 약 0.03%(w/v), 약 0.04%(w/v), 약 0.05%(w/v), 약 0.06%(w/v), 약 0.07%(w/v), 약 0.08%(w/v), 약 0.09%(w/v), 또는 약 0.1%(w/v)의 농도의 계면활성제를 포함한다. 예시적인 계면활성제는 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20(PS20), 폴리소르베이트 40(PS40), 폴리소르베이트 60(PS60), 및 폴리소르베이트 80(PS80)), 디카복실산, 옥살산, 석신산, 푸마르산, 프탈산, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴록사머(예를 들어, P188) 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 다른 계면활성제도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 P188이다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 PS80이다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.08%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.05% 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.06% 내지 약 0.1%(w/v)의 PS80을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 0.01%(w/v), 약 0.02%(w/v), 약 0.03%(w/v), 약 0.04%(w/v), 약 0.05%(w/v), 약 0.06%(w/v), 약 0.07%(w/v), 약 0.08%(w/v), 약 0.09%(w/v), 또는 약 0.1%(w/v)의 PS80을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 0.06%(w/v)의 PS80을 포함한다.

[0111] 개시내용의 조성물은 약 6 내지 약 7.5, 약 6 내지 약 7, 약 6.5 내지 약 7.5, 또는 약 6.5 내지 약 7.1의 pH를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6. 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 또는 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 6.5 내지 7.1의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다. 본원에 기재된 연구는 아르기닌을 포함하는 조성물에서 pH를 조정하는 것이 대상 항체의 D32 이성질체화를 감소시키는 데 유익하다는 것을 입증한다. 조성물의 pH는 당업자에게 알려진 임의의 수단에 의해 측정될 수 있다. pH의 측정 수단으로는 마이크로전극을 갖춘 pH 미터를 사용하는 것이 있다. 조성물의 pH는 당업계에 알려진 임의의 수단을 사용하여 (예를 들어, 산, 염기, 또는 완충제의 농도를 추가하거나 조정함으로써) 조정될 수 있다.

[0112] 일부 구현예에서, 개시내용은 인간화 항-C1s 항체, 아르기닌 또는 이의 염, 및 하기 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다: 완충액, 안정화제 또는 동결보호제, 킬레이터 및 계면활성제.

[0113] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0114] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지

약 200 mM의 아르기닌 시트레이트; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다.

[0115] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 옥살레이트; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다.

[0116] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 포스페이트; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다.

[0117] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 석시네이트; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다.

[0118] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 타르트레이트; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다.

[0119] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 아세테이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0120] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 시트레이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0121] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 옥살레이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0122] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 포스페이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0123] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 석시네이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0124] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 타르트레이트; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베

이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0125] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 소르비톨; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0126] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 트레할로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0127] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 EDTA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0128] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 5 mM 내지 약 10 mM의 메티오닌; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0129] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188(P188)을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0130] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 150 mg/mL의 항체; (b) 약 150 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 10 mM의 히스티딘; (d) 약 3%(w/v)의 수크로스; (e) 약 10 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.06%(w/v)의 PS80을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6.5 내지 약 7.1, 또는 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 (a) 약 150 mg/mL의 항체; (b) 약 150 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 20 mM의 시트레이트; 및 (f) 약 0.02%(w/v)의 PS80을 포함하며, 여기서 조성물은 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0131] 개시내용의 조성물은 주사용수, 희석제, 가용화제, 진정제, 추가적인 완충액, 무기 또는 유기 염, 또는 산화방지제 등을 비제한적으로 포함하는 기타 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 위에 기재된 것들을 제외한 다른 부형제를 포함하지 않는다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재된 것들과 같은 다른 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는, 이들이 제형의 원하는 특성에 부정적인 영향을 미치지 않는 한, 제형에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서는 보존제가 추가될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 보존제가 실질적으로 없다. 동결건조 제형에는 동결보호제 또는 동결건조보호제가 포함될 수 있다.

[0132] 개시내용의 조성물은 액체 형태, 동결건조 형태(동결건조 제제가 투여 전에 멸균 용액으로 재구성되어야 함), 또는 동결건조 형태로부터 재구성된 액체 형태일 수 있다. 동결건조 조성물을 재구성하기 위한 표준 절차는 순수한 물의 부피(전형적으로 동결건조 동안 제거된 부피와 동일함)를 다시 추가하는 것이지만; 항박테리아제를 포함하는 용액이 비경구 투여를 위한 약학적 조성물의 생산을 위해 사용될 수 있으며; 문헌[Chen (1992) Drug Dev Ind Pharm 18, 1311-54]도 참고한다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 액체 형태이다. 액체 제형은 주사용으로 준비될 수 있거나, 주사 전에 희석될 수 있다.

[0133] 일부 구현예에서, 개시내용은 인간화 항-C1s 항체, 아르기닌 또는 이의 염, 및 하기 중 하나 이상을 포함하는

안정한 액체 항체 제형을 제공한다: 완충액, 안정화제 또는 동결보호제, 킬레이터 및 계면활성제.

[0134] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 50 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 인간화 항-C1s 항체; (b) 약 50 mM 내지 약 200 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 1 mM 내지 약 50 mM의 히스티딘; (d) 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 수크로스; (e) 약 1 μM 내지 약 50 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.01% 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함하는 안정한 액체 항체 제형을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0135] 일부 구현예에서, 개시내용은 (a) 약 150 mg/mL의 항체; (b) 약 150 mM의 아르기닌 HCl; (c) 약 10 mM의 히스티딘; (d) 약 3%(w/v)의 수크로스; (e) 약 10 μM의 DTPA; 및 (f) 약 0.06%(w/v)의 PS80을 포함하는 안정한 액체 항체 제형을 제공하며, 여기서 조성물은 약 6.5 내지 약 7.1, 또는 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다.

[0136] 고려되는 조성물은 5℃에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 이상 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 조성물은 5℃에서 적어도 약 12, 18, 24 또는 30개월 이상 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 이들은 5℃에서 적어도 약 6개월 이상 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 이들은 5℃에서 적어도 약 9개월 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 이들은 5℃에서 적어도 약 1년 이상, 또는 약 2년 초과 동안 안정하다.

[0137] 개시내용의 조성물은 높은 수준의 안정성을 나타낸다. 조성물과 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "안정한"은 조성물 내의 항체가 정의된 시간 동안 저장 후에 허용 가능한 정도의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성을 보유함을 의미한다. 조성물은 비록 그 안에 함유된 항체가 정의된 시간 동안 저장 후에 그의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 100%를 유지하지 않더라도 안정할 수 있다. 특정 상황 하에서, 정의된 시간 동안 저장 후의 항체의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 유지는 "안정한" 것으로서 간주될 수 있다.

[0138] 일부 구현예에서, 안정성은 주어진 온도에서 정의된 시간 동안 저장 후 제형에 남아 있는 천연 항체의 백분율을 결정함으로써 측정된다. 천연 항체의 백분율은 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피(예를 들어, 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피[SE-HPLC]) 또는 단량체 %, 고분자량 종 % 및 저분자량 종 %을 특성규명하기 위한 당업계에 알려진 임의의 다른 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 안정성은 열 안정성을 결정함으로써(예를 들어, 시차 주사 열량측정법(DSC)을 수행함으로써) 측정된다. 일부 구현예에서, 안정성은 기계적 안정성을 결정함으로써(예를 들어, 제어된 교반을 수행함으로써) 측정된다. 일부 구현예에서, 안정성은 용액 탁도를 결정함으로써(예를 들어, 340 nm 내지 360 nm의 광학 밀도(OD)를 측정함으로써) 측정된다. 일부 구현예에서, 안정성은 비가시적 입자를 측정함으로써(예를 들어, 액체 입자 계수기를 사용한 광 차폐에 의해 또는 마이크로-플로우 영상화(MFI)에 의해) 결정된다. 일부 구현예에서, 안정성은 트립틱(tryptic) 펩티드 맵핑을 사용하여 이성질체화, 산화 및 탈아미드화와 같은 화학적 분해를 측정함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 안정성은 미세-비탁법을 사용하여 용액 유백광을 측정함으로써 결정된다.

[0139] 일부 구현예에서, 안정성은 PS80 농도를 측정함으로써 간접적으로 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, PS80 농도는 하전 에어로졸 검출기와 함께 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-CAD)에 의해 측정된다.

[0140] 안정성은 그의 표적에 대한 항체의 생물학적 활성 및/또는 결합 친화도를 측정함으로써도 평가될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은, 예를 들어, 정의된 시간(예를 들어, 1 내지 12개월) 동안 5℃, 25℃, 45℃ 등에서 저장 후, 조성물 내에 함유된 인간화 항-C1s 항체가 상기 저장 전의 항체의 결합 친화도의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 이상인 친화도로 인간 C1s에 결합하는 경우, 안정한 것으로서 간주될 수 있다.

[0141] 개시내용의 조성물은 항체 이성질체화를 억제한다. 일부 구현예에서, 이성질체화는 아스파르트산에서 이소아스파르트산으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 이성질체화는 항체의 CDR1에 위치한, 경쇄의 D32에서 이루어진다. 항체의 기능이 손상되지 않는 한, 특정 수준의 이성질체화가 허용 가능할 수 있다. 따라서, 조성물은, 그 안에 함유된 항체가 정의된 시간 동안 저장 후에 그의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 100%를 유지하지 않더라도, 허용 가능한 수준의 이성질체화를 가질 수 있다. 특정 상황 하에서, 정의된 시간 동안 저장 후의 항체의 구조 및/또는 기능 및/또는 생물학적 활성의 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 유지는 허용 가능한 수준의 이성질체화로서 간주될 수 있다. 이성질체화는 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 이성질체화는 총 펩티드 맵 분석을 수행함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 이성질체화는 주어진 온도에서 정의된 시간 동안 저장 후 제형 내의 이성질체화의 백분율을 결정함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 항체는 5℃에서의 12주의 저장 후 약 10% 미만, 약 9% 미만,

약 8% 미만 또는 약 7.5% 미만의 이성질체화 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 25℃에서의 12주의 저장 후 약 25% 미만, 약 24% 미만, 약 23% 미만, 약 21% 미만, 또는 약 20% 미만의 이성질체화 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 40℃에서의 12주의 저장 후 약 40% 미만, 약 39% 미만, 약 38% 미만, 약 37% 미만, 약 36% 미만, 또는 약 35% 미만의 이성질체화 속도를 갖는다.

[0142] 일부 구현예에서, 항체는 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, (예를 들어, 경쇄 CDR1 내의 D32에서) 더 낮은 이성질체화 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 40℃에서 주당 적어도 약 2% 또는 적어도 약 3%인 이성질체화 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 25℃에서 개월당 적어도 약 1 내지 3% 더 낮거나, 5℃에서 개월당 적어도 약 0.4%, 0.5%, 또는 0.6% 더 낮은 이성질체화 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 아르기닌 또는 이의 염이 없는 상응하는 제형 내의 항체와 비교하여, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10% 더 낮은 25℃에서의 12주의 저장 후의 이성질체화 속도를 갖는다.

[0143] **투여 경로**

[0144] 본 개시내용의 항체는 전신 또는 국소화 경로를 포함하여 통상적인 약물의 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 경로를 사용하여 대상체에 투여될 수 있다. 일반적으로, 개시내용에 의해 고려되는 투여 경로는 경장, 비경구 또는 흡입 경로를 포함하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0145] 흡입 투여가 아닌 비경구 투여 경로는 국부, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 척추강내 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통한 투여가 아닌 임의의 투여 경로를 포함하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여는 대상 항체의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약학적 제제의 침습적 또는 전신적으로 흡수된 국부 또는 점막 투여를 포함한다.

[0146] 투여 경로는 원하는 경우, 조합되거나, 원하는 효과에 따라 조정될 수 있다. 조성물은 단회 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 개시내용의 조성물은 피하 투여된다.

[0147] **투여량 및 투여형**

[0148] 적합한 투여량은 다양한 임상 인자에 기반하여, 담당 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 인력에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 알려진 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투여량은 환자의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 특정 화합물, 환자의 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여될 다른 약물을 포함하는 많은 인자에 좌우된다.

[0149] 당업자는 용량 수준 및 투여 일정이 특이적 항체, 증상의 중증도 및 부작용에 대한 대상체의 민감성에 따라 달라질 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 주어진 화합물에 대한 바람직한 투여량 및 투여 일정은 다양한 수단에 의해 당업자가 결정할 수 있다.

[0150] 개시내용은 대상체에 대한 투여형의 투여를 통해 대상체에서 하나 이상의 보체-매개 질환을 치료하기 위한, 개시내용의 조성물의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 단위 투여형도 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 용어 "약학적 단위 투여형"은 치료될 대상체를 위한 단일 투여량(unitary dosage)으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료적/예방적 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다.

[0151] 단위 투여형은 제형을 포함하는 용기일 수 있다. 적합한 용기는 밀봉된 앰플, 바이알(예를 들어, 유리 바이알), 병, 시린지, 및 시험 튜브를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 용기는 다양한 물질, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있으며, 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하주사기의 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 가지는 바이알일 수 있음). 일부 구현예에서, 용기는 바이알이다. 일부 구현예에서, 용기는 사전 충전형 시린지이다. 일반적으로, 용기는 제형의 멸균성 및 안정성을 유지하여야 한다.

[0152] 일부 구현예에서, 조성물은 유형 I 유리로 만들어진 바이알(10R)에 패키징되고, 플랜지(알루미늄)가 있는 플립 오프 캡으로 밀봉된 마개(플루로텍 코팅된 클로로부틸)로 밀폐된다. 일부 구현예에서, 바이알은 8 mL의 조성물로 충전된다.

[0153] 일부 구현예에서, 조성물은 유리(OMPI)로 만들어진 사전 충전형 시린지에 패키징되고, 고무 마개(Novapure)로 밀폐된다. 사전 충전형 시린지는, 일부 구현예에서, 2 mL의 조성물로 충전된다.

[0154] 예시적인 약물 전달 장치는 ISO 11608-1:2014(E)의 섹션 5.2의 표 1에 기재된 바와 같은 바늘-기반 주사 시스템을 수반할 수 있다. ISO 11608-1:2014(E)에 기재된 바와 같이, 바늘-기반 주사 시스템은 다회 용량 용기 시스템 및 단회 용량(부분적인 또는 완전한 배출을 가짐) 용기 시스템으로 광범위하게 구분될 수 있다. 용기는 교체 가능한 용기 또는 통합된 교체 불가능한 용기일 수 있다.

[0155] ISO 11608-1:2014(E)에 추가로 기재된 바와 같이, 다회 용량 용기 시스템은 교체 가능한 용기를 갖춘 바늘-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에서, 각각의 용기는 다회 용량을 수용하는데, 이의 크기는 고정되거나 또는 가변적일 수 있다(사용자에 의해 사전-설정됨). 다른 다회 용량 용기 시스템은 통합된 교체 불가능한 용기를 갖춘 바늘-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에서, 각각의 용기는 다회 용량을 수용하는데, 이의 크기는 고정되거나 또는 가변적일 수 있다(사용자에 의해 사전-설정됨).

[0156] ISO 11608-1:2014(E)에 추가로 기재된 바와 같이, 단회 용량 용기 시스템은 교체 가능한 용기를 갖춘 바늘-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에 대한 하나의 예에서, 각각의 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전체 전달 가능한 부피가 배출된다(완전한 배출). 추가의 예에서, 각각의 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전달 가능한 부피의 일부분이 배출된다(부분적인 배출). ISO 11608-1:2014(E)에도 기재된 바와 같이, 단회 용량 용기 시스템은 통합된 교체 불가능한 용기를 갖춘 바늘-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에 대한 하나의 예에서, 각각의 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전체 전달 가능한 부피가 배출된다(완전한 배출). 추가의 예에서, 각각의 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전달 가능한 부피의 일부분이 배출된다(부분적인 배출).

[0157] 수동 바늘 삽입을 갖춘 예시적인 슬리브-트리거형 자동주사기가 국제 공개공보 제WO2015/004052호에 기재되어 있다. 예시적인 가청 투약-종료 피드백 메커니즘은 국제 공개공보 WO2016/193346호 및 WO2016/193348호에 기재되어 있다. 자동주사기 사용 후의 예시적인 바늘-안전성 메커니즘은 국제 공개공보 WO2016/193352호에 기재되어 있다. 시린지 자동주사기용 바늘 덮개 제거기 메커니즘의 예는 국제 공개공보 WO2016/193353호에 기재되어 있다. 시린지의 축방향 위치를 지지하기 위한 예시적인 지지 메커니즘은 국제 공개공보 WO2016/193355호 기재되어 있다.

[0158] **키트 및 제조 물품**

[0159] 본 개시내용은 개시내용의 조성물을 포함하는 키트 또는 제조 물품을 제공한다. 키트 또는 제조 물품은 개시내용의 조성물을 포함하는 용기를 포함한다. 키트 또는 제조 물품은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 하나 이상의 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하여 상업적으로 및 사용자 관점으로부터 바람직한 기타 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 치료적, 예방적 또는 진단적 제품의 사용에 관한 지시, 용법, 투여량, 제조, 투여, 금기, 및/또는 경고에 관한 정보를 함유하는 치료적, 예방적 또는 진단적 제품의 상업적 패키지 내에 관례적으로 포함된 지시사항은 키트와 연관될 수 있다. 키트는 정보를 포함하는 임의의 종류의 데이터 캐리어(예를 들어, 전단, 스티커, 칩, 프린트 또는 바코드)일 수 있는 라벨과도 연관될 수 있다. 특정 구현예에서, 위에 열거된 바와 같은 지시사항이 라벨 내에 또는 라벨 상에 포함될 수 있다. 키트는 제형의 투여용 장치, 특히 조성물을 함유하는 장치, 즉, 사전 충전형 시린지 또는 사전 충전형 자동주사기와 같은 그러나 이에 제한되지 않는 사전 충전형 장치를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 조성물을 포함하는 용기, 즉, 사전 충전형 용기, 예컨대, 사전 충전형 바이알, 카르투슈(cartouche), 사쉐, 또는 앰플도 포함할 수 있다.

[0160] **보체-매개 질환**

[0161] 본 개시내용의 조성물은 보체-매개 질환의 치료에 유용하다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 보체-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 일반적으로 개시내용의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 개시내용의 조성물의 투여는 개체의 세포, 조직, 유체 또는 기관 내의 보체 C1s의 활성을 조절하고, 보체-매개 질환 또는 장애를 치료한다. 본 개시내용은 개체에서 보체 구성요소 C4의 활성화를 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 본 개시내용의 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 대상체에서 보체 C1s 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 본 개시내용의 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 대상체에서(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) 보체 구성요소 절단 산물의 수준을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 본 개시내용의 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0162] 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 대상체에서(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) 보체 구성요소 절단 산물의 수준을 감소시키는

양이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 대상체에서(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) 보체 구성요소 절단 산물의 수준을, 조성물을 이용한 처리의 부재 하의, 예를 들어, 조성물을 이용한 처리 전의 유체, 조직, 또는 기관 내의 보체 구성요소 절단 산물의 수준과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%만큼 감소시키는 양이다. 일부 구현예에서, 보체 구성요소 절단 산물은 C4 절단 산물(예를 들어, C4b)이다. 일부 구현예에서, 보체 구성요소 절단 산물은 C2 절단 산물(예를 들어, C2a)이다. 일부 구현예에서, 보체 구성요소 절단 산물은 C3 절단 산물이다.

[0163] 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 대상체에서(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) 고전적 보체 경로의 활성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 인간화 항-C1s 항체의 투여의 약 48시간 이내, 약 24시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내 또는 약 4시간 이내에 대상체에서(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) 고전적 보체 경로의 활성을, 조성물을 이용한 처리의 부재 하의, 예를 들어, 조성물을 이용한 처리 전의 유체, 조직, 또는 기관 내의 고전적 보체 경로의 활성과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%만큼 감소시키는 양이다. 고전적 보체 경로의 활성의 수준은 다양한 방법 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다. 하나의 비제한적인 예로서, 고전적 보체 경로의 활성은 예를 들어, 개체로부터 수득된 혈액, 혈청 또는 혈장 샘플에서 고전적 보체 경로의 활성의 수준을 결정함으로써 생체외에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 혈액, 혈청, 또는 혈장 샘플 내의 고전적 보체 경로가 생체외에서 활성화될 수 있고, 이러한 활성화에 의해 생성된 보체 구성요소 절단 산물(예컨대, C5b-9)의 양이 결정될 수 있다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 조성물을 이용한 처리의 부재 하의, 예를 들어, 조성물을 이용한 처리 전의 유체, 조직, 또는 기관 내의 고전적 보체 경로의 활성의 수준과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%의 대상체 내의(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관 내의) 고전적 보체 경로의 활성의 수준의 감소를 유지하는 양이며, 여기서 감소는 약 4시간 내지 약 30일(예를 들어, 4시간 내지 8시간, 8시간 내지 24시간, 2일 내지 4일, 4일 내지 7일, 7일 내지 14일, 14일 내지 21일, 또는 21일 내지 30일)의 시간 동안 유지된다.

[0165] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 조성물을 이용한 처리의 부재 하의, 예를 들어, 조성물을 이용한 처리 전의 유체, 조직, 또는 기관 내의 보체 구성요소 절단 산물의 수준과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%의 대상체 내의(예를 들어, 개체의 유체, 조직, 또는 기관 내의) 보체 구성요소 절단 산물의 감소를 유지하는 양이며, 여기서 감소는 약 4시간 내지 약 30일(예를 들어, 4시간 내지 8시간, 8시간 내지 24시간, 2일 내지 4일, 4일 내지 7일, 7일 내지 14일, 14일 내지 21일, 또는 21일 내지 30일)의 시간 동안 유지된다.

[0166] 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에 1회 이상의 용량으로 투여되는 경우, 대상체에서(예컨대, 개체의 유체, 조직, 또는 기관에서) C4b2a(즉, 보체 C4b 및 C2a 복합체; "C3 전환효소"로서도 알려짐)의 생산을, 조성물을 이용한 처리의 부재 하의, 예를 들어, 조성물을 이용한 처리 전의 대상체 또는 유체, 조직, 또는 기관에서 생성된 C4b2a의 양과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%만큼 감소시키는 양이다.

[0167] 본 개시내용은 보체 활성화를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 예를 들어, C4b2a의 생성을 감소시키기 위해 보체 활성화를 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 보체-매개 질환을 갖는 개체에서 보체 활성화를 조절하는 방법을 제공하며, 방법은 본 개시내용의 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 보체 활성화를 억제한다.

[0168] 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 세포, 조직 또는 유체에서의 상승된(정상보다 높은) 양의 C1s 또는 상승된 수준의 보체 C1s 활성의 존재로 특징지어진다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 뇌 조직 및/또는

뇌척수액에서의 C1s의 상승된 양 및/또는 상승된 활성의 존재로 특징지어진다. 세포, 조직, 또는 유체 내의 C1s의 "정상보다 높은" 양은 세포, 조직 또는 유체 내의 C1s의 양이 정상, 대조군 수준보다 높음(예를 들어, 동일한 연령 군의 개체 또는 개체의 집단에 대한 정상, 대조군 수준보다 높음)을 나타낸다. 세포, 조직, 또는 유체 내의 C1s 활성의 "정상보다 높은" 수준은 세포, 조직 또는 유체 내의 C1s에 의해 달성되는 단백질 분해 절단이 정상, 대조군 수준보다 높음(예를 들어, 동일한 연령 군의 개체 또는 개체의 집단에 대한 정상, 대조군 수준보다 높음)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환을 갖는 개체는 이러한 질환의 하나 이상의 추가적인 증상을 나타낸다. 용어 "질환"은 "장애"를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 두 용어는 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 고전적 보체-매개 질환이다.

[0169] 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 세포, 조직 또는 유체에서 정상 양보다 적은 C1s 또는 더 낮은 수준의 보체 C1s 활성의 존재로 특징지어진다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 뇌 조직 및/또는 뇌척수액에서 더 적은 양 및/또는 더 낮은 활성의 C1s의 존재로 특징지어진다. 세포, 조직, 또는 유체 내의 C1s의 "정상보다 낮은" 양은 세포, 조직 또는 유체 내의 C1s의 양이 정상, 대조군 수준보다 낮음(예를 들어, 동일한 연령 군의 개체 또는 개체의 집단에 대한 정상, 대조군 수준보다 낮음)을 나타낸다. 세포, 조직, 또는 유체 내의 C1s 활성의 "정상보다 낮은" 수준은 세포, 조직 또는 유체 내의 C1s에 의해 달성되는 단백질 분해 절단이 정상, 대조군 수준보다 낮음(예를 들어, 동일한 연령 군의 개체 또는 개체의 집단에 대한 정상, 대조군 수준보다 낮음)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환을 갖는 개체는 이러한 질환의 하나 이상의 추가적인 증상을 나타낸다.

[0170] 보체-매개 질환은 보체 C1s의 양 또는 활성이 예컨대, 개체에서 질환을 유발하는 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 동종면역 질환, 자가면역 질환, 암, 혈액학적 질환, 감염성 질환, 염증성 질환, 허혈-재관류 손상, 신경퇴행성 질환, 신경퇴행성 장애, 안구 질환, 신장 질환, 이식 거부, 혈관 질환 및 혈관염 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 자가면역 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 동종면역 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 감염성 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 염증성 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 혈액학적 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 허혈-재관류 손상이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 안구 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 신장 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 이식 거부이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 항체-매개 이식 거부이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 혈관 질환이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 혈관염 장애이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 신경퇴행성 질환이다.

[0171] 보체-매개 질환 또는 장애의 예는 연령-관련 황반 변성, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 아나필락시스, 항체 매개 거부반응(AMR), 은친화 과립성 치매(예를 들어, 류마티스 관절염), 천식, 동맥경화, 비정형 용혈성 요독 증후군, 자가면역 질환(예를 들어, 자가면역성 용혈성 빈혈(AIHA); 온열형 AIHA; 혼합형 AIHA; 등 포함), 바라커-시몬스 증후군, 베체트병, 영국 유형 아밀로이드 혈관병증, 수포성 류천포창, 버거씨병, C1q 신병증, 암, 치명적 항인지질 증후군, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증(CIDP), 한랭 응집소 질환(CAD), 피질기저부 변성, 크로이츠펠트-야콥병, 크론병, 한랭글로불린 혈관염, 권투선수 치매, 루이소체를 동반한 치매(DLB), 석회화를 동반한 확산성 신경섬유 엉킴, 원반상 홍반성 루푸스, 다운증후군, 에반 증후군, 국소성 분절성 사구체 경화증, 형식적 사고 장애, 전두측두엽 치매(FTD), 17번 염색체와 연관된 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매, 전두측두엽 퇴행, 게르스트만-스트라우슬러-샤인커병, 길랭-바레 증후군, 할러포르덴-스파츠병, 용혈성 요독 증후군, 유전성 혈관부종, 저인산혈증, 특발성 폐렴 증후군, 면역 복합 질환, 봉입체 근염, 감염성 질환(예를 들어, 박테리아(예를 들어, 네이세리아 메닝기티디스 또는 스트렙토코커스) 바이러스(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)), 또는 기타 감염성 제제에 의해 유발된 질환), 염증성 질환, 허혈/재관류 손상, 경미한 인지 장해, 면역혈소판감소성 자반증(ITP), 몰리브덴 보조인자 결핍(MoCD) 유형 A, 막증식성 사구체신염(MPGN) I, 막증식성 사구체신염(MPGN) II(고밀도침착병), 막성 신염, 다발경색성 치매, 루푸스(예를 들어, 전신성 홍반성 루푸스(SLE)), 사구체신염, 가와사키병, 다초점 운동 신경병증, 다발성 경화증, 다계통 위축, 중증 근무력증, 심근경색, 근긴장성 이영양증, 시신경척수염, 니만픽병 유형 C, 신경섬유 엉킴을 동반한 비-괌성 운동 신경 질환, 파킨슨병, 치매를 동반한 파킨슨병, 발작성 야간 혈색소뇨증, 심상성 천포창, 픽병, 뇌염후 파킨슨증, 다발성근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상마비, 건선, 패혈증, 시가-독소 이 콜라이(STEC)-HuS, 척수근육위축, 뇌졸중, 아급성 경화성 범뇌염, 신경섬유 엉킴만 동반된 치매, 이식 거부, 혈관염(예를 들어, ANCA 연관 혈관염), 베게너 육아종증, 겸상 적혈구 질환, 한랭글로불린혈증, 혼합형 한랭글로불린혈증, 원발 혼합형 한랭글로불린혈증, 유형 II 혼합형 한랭글로불린혈증, 유형 III 혼합형 한랭글로불린혈증, 신염, 약물-유발성 혈소판감소증, 루푸스 신염, 후천성 표피 수포증,

지연 용혈성 수혈 반응, 저보체혈증 두드러기 혈관염 증후군, 인공수정체 수포성 각막병증, 및 혈소판 불응증을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0172] 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 CAD이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 ITP이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 CIDP이다. 일부 구현예에서, 보체-매개 질환은 AMR이다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 대상체에서 보체-매개 질환의 적어도 하나의 증상의 발병을 예방 또는 지연시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 대상체에서 보체-매개 질환의 적어도 하나의 증상을 감소시키거나 제거한다. 증상의 예는 자가면역 질환, 암, 혈액학적 질환, 감염성 질환, 염증성 질환, 허혈-재관류 손상, 신경퇴행성 질환, 신경퇴행성 장애, 신장 질환, 이식 거부, 안구 질환, 혈관 질환 또는 혈관염 장애와 연관된 증상을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 증상은 신경학적 증상, 예를 들어, 인지 기능 손상, 기억 장해, 운동 기능의 상실 등일 수 있다. 증상은 개체의 세포, 조직 또는 유체 내의 C1s 단백질의 활성일 수도 있다. 증상은 개체의 세포, 조직 또는 유체 내의 보체 활성화의 정도일 수도 있다.

[0174] "치료"는 숙주를 괴롭히는 병리학적 질병과 연관된 증상의 적어도 호전을 의미하며, 여기서 호전은 넓은 의미에서, 치료될 병리학적 질병, 예컨대, 보체-매개 질환과 연관된 파라미터, 예를 들어, 증상의 크기의 적어도 감소를 지칭하는 것으로 사용된다. 이와 같이, 치료는 병리학적 질병, 또는 적어도 이와 연관된 증상이 완전히 억제되고, 예를 들어, 발생이 예방되거나, 중단되고, 예를 들어, 종결되고, 그에 따라 숙주가 더 이상 병리학적 질병, 또는 적어도 병리학적 질병을 특징짓는 증상을 앓지 않는 상황도 포함한다.

[0175] 다양한 숙주(여기서 용어 "숙주"는 본원에서 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"와 상호교환적으로 사용됨)는 대상 방법에 따라 치료 가능하다. 일반적으로 이러한 숙주는 "포유 동물" 또는 "포유류"이며, 여기서 이들 용어는, 식육목(예를 들어, 고양이), 초식목(예를 들어, 소, 말, 및 양), 잡식목(예를 들어, 개, 염소 및 돼지), 설치목(예를 들어, 마우스, 기니피그 및 래트) 및 영장목(예를 들어, 인간, 침팬지, 및 원숭이)을 포함하여 포유강 내에 속하는 유기체를 설명하는 데 광범위하게 사용된다. 일부 구현예에서, 숙주는 포유동물, 어류, 또는 무척추동물과 같은 보체계를 갖는 개체이다. 일부 구현예에서, 숙주는 보체계-함유 포유동물, 어류, 또는 무척추동물 반려 동물, 농업 동물, 작업 동물, 동물원 동물, 또는 실험실 동물이다. 일부 구현예에서, 숙주는 인간이다.

[0176] **실시예**

[0177] **실시예 1. 제형 개발 연구의 설계**

[0178] SAR445088은 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생성되는 인간화 면역글로불린 G(IgG) 서브클래스 4(IgG4), 단클론성 항체(mAb)로, 고전적 경로(CP) 내에서 활성화된 형태의 C1s에 결합하여 이를 억제한다. SAR445088의 메커니즘은 Cp에 특이적이며, 렉틴 및 대체 경로는 기능적으로 온전하게 남겨둔다. SAR445088의 LC CDR1, LC CDR2, LC CDR3, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, VH, VL, 및 중쇄 및 경쇄 서열은 본 출원의 다른 곳에 SEQ ID NOs. 1 내지 10으로서 기재되어 있다. 서열은 미국 특허 제9,512,233호, 미국 특허 제10,729,767호 및 미국 특허 출원 공개공보 US 2020/0048332호에도 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0179] 초기-단계 개발 연구에서는 이 항체가 자기-회합 성향이 더 높고(10 mM의 히스티딘(pH 6.0)에서 kD -22.7 mL/g 및 10 mM의 히스티딘(pH 6.0) + 150 mM의 NaCl에서 kD -12.4 mL/g), 경쇄 CDR1 내의 아스파르트산에서 이성질체화(LC D32 이성질체화) 경향이 있는 것으로 나타났다. 제형 개발 연구를 실시하여, 최적화된, 히스티딘-기반 액체 완제의약품(DP)과 연관된 실현 가능성 및 책임을 평가하였다. SAR445088의 생물물리학적 및 화학적 안정성에 대한 제형 조성 및 공정 조건의 영향을 이해하기 위해 일련의 포괄적 연구를 수행하였다. 완충액 종 및 pH, 폴리소르베이트 80 농도 및 금속 킬레이터의 영향은 모두 액체 SAR445088 DP의 최적화된 개발에 대해 엄격하게 평가하였다. 구체적인 평가 및 이의 목적은 다음과 같았다:

[0180] D32 이성질체화의 관리

[0181] D32 이성질체화의 방지에 대한 실패 경계를 확인하고, D32 이성질체화에 대한 pH 및 안정화제의 영향을 평가하기 위함.

[0182] 폴리소르베이트 80 스크리닝

[0183] 교반-유도 응력 및 광에 대한 노출 시 SAR445088 액체 제형을 안정화시키는 데 필요한 폴리소르베이트 80(PS80)의 최적 농도를 평가하기 위함. 또한, 0.9%의 식염수를 이용하여 3 mg/mL까지 50배 희석 시 SAR445088 샘플에서의 탁도 증가 및/또는 비가시적 입자 형성을 완화시키는 다양한 PS80 농도의 능력을 시험함으로써 액체 DP 내

의 최적의 PS80 농도를 결정하였다.

[0184] 금속 스파이킹 및 킬레이터 비교 연구

[0185] SAR445088 및 PS80의 화학적 및 물리적 안정성에 대한, 제조 동안 원료의약품(DS) 내로 침출될 수 있는 전이 금속의 영향을 조사하기 위함. 킬레이터인 EDTA 및 DTPA를, 일련의 최악의 안정성 실험 동안 단백질을 분해로부터 보호하는 그들의 능력에 대해 평가하였다.

[0186] pH/완충액 스크리닝 및 DP 안정성

[0187] 냉장 저장, 주변 저장 및 가속화 저장 조건 동안 SAR445088 액체 제형의 물리적 및 화학적 안정성에 대한 완충액 아이덴티티 및 pH의 영향을 평가하기 위함. 히스티딘 및 포스페이트 완충 시스템을 이 연구를 위하여 선택하였다. 제안된 표적 제형 매트릭스를, 동결 및 액체 저장 동안 고농도 DP 용액을 안정화시키는 그의 능력에 대해 시험하였다. DP 안정성에 대한 3%의 수크로스의 추가의 효과도 평가하였다.

[0188] DP 완건성 연구

[0189] 제안된 표적 제형의 최종 조성물이 저장 또는 제조 동안 제형 안정성의 손실 없이 교반-유도 응력, 동결-해동, 및 광 노출을 견딜 수 있을 만큼 충분히 완건성임을 보장하기 위함.

[0190] **실시예 2. 물질 및 방법**

[0191] 물질

[0192] *원료의약품.* SAR445088 제형화된 원료의약품(FDS)을 150 mg/mL 초과의 농도에서 제조하였다. 제형 개발 동안에 수행된 주어진 연구를 위해, FDS의 특이적 로트 및 배치를 사용하였다. FDS를 표적 단백질 및 부형제 농도로 제형화한 후, 이어서, 제형을 층류 하에서 0.22 μm-여과한 후, 무균 충전하여, 액체 완제의약품(DP)을 제조하였다.

[0193] *부형제.* 제형 개발 연구 동안 사용된 모든 부형제는 ACS, 미국 약전(USP) 및 유럽 약전(Eur. Ph.) 등급의 원료였다. 연구에 사용된 부형제는 L-히스티딘, L-히스티딘 모노하이드로클로라이드, L-아르기닌 모노하이드로클로라이드, 수크로스, PS80, 일염기성 나트륨 포스페이트, 이염기성 나트륨 포스페이트 7-수화물, EDTA 및 DTPA를 포함하였다. DTPA를 제외한 모든 부형제는 J.T. Baker로부터 수득하였으며, DTPA는 Sigma Aldrich로부터 수득하였다.

[0194] 분석적 방법

[0195] *pH.* 완충액 및 제형화된 항체 용액의 pH는 Mettler-Toledo pH 프로브 및 측정기를 사용하여 측정하였다. 반복 측정치 간의 차이가 0.1 pH 단위 이내인 경우 이 결과를 대등하다고 간주하였다.

[0196] *단백질 농도를 위한 Lunatic.* Big Lunatic 분광계(Unchained Labs)의 미세유체 칩 상에서 280 nm에서 UV 흡광도를 측정하여 총 단백질 농도를 결정하였다. 측정은 2 내지 5 μL 부피의 샘플에 대해 2회 반복하여 수행하였다(ε 1%: 14.6(g/ 100 mL)-1 cm-1).

[0197] *탁도 및 광학 밀도에 대한 UV 플레이트 판독기.* 샘플 탁도는 SpectraMax i3 마이크로플레이트 판독기(Molecular Devices)에서 340 nm 내지 360 nm에서 광학 밀도(OD)를 측정하여 정량화하였다. 각각의 샘플에 대해, 200 μL를 UV-Vis 투명 96-웰 플레이트(Corning)에 로딩하였다. OD를 340 nm, 345 nm, 350 nm, 355 nm 및 360 nm에서의 흡광도 값의 평균으로서 결정하였다.

[0198] *고분자량(HMW) 종에 대한 크기-배제 HPLC.* 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 응집 분석을 수행하였다. 샘플을, 30분 동안 0.5 mL/분의 유량으로 20 mM의 나트륨 포스페이트, 300 mM의 나트륨 클로라이드(pH 6.5±0.1)에서 TSK-GEL G3000SWXL(Tosoh Bioscience, Tokyo, Japan) 분석적 컬럼 및 매칭 가드 컬럼(matching guard column)이 장착된 1260 시리즈 HPLC(Agilent, Santa Clara, Ca)에서 분리하였다. 각각의 샘플에 대해 2회의 주입을 수행하였다. 검출은 280 nm에서의 UV 흡광도에 의해 수행하였고, 크로마토그래피 피크를 적분하여 각각의 용출된 종의 상대적인 백분율을 결정하였다.

[0199] *HMW 및 저분자량(LMW) 종에 대한 크기-배제 초-고압 액체 크로마토그래피(UPLC).* 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 응집 분석을 수행하였다. 샘플을, 20분 동안 0.3 mL/분의 유량으로 50 mM의 나트륨 포스페이트, 300 mM의 나트륨 클로라이드(pH 7.0)에서 Acquity BEH200 UPLC(Waters Corporation, Milford, MA) 분석적 컬럼이 장착된 Waters UPLC(Waters Corporation, Milford, MA)에서 분리하였다. 각각의 샘플에 대해 3회의 주입을 수행

하였다. 검출은 280 nm에서의 UV 흡광도에 의해 수행하였고, 크로마토그래피 피크를 적분하여 각각의 용출된 종의 상대적인 백분율을 결정하였다.

[0200] *비가시적 입자.* 비가시적 입자를 고정밀 액체 입자 계수기(HIAC) 모델 9703+(Beckman Coulter)에서 광 차폐에 의해서도 측정하였다. 계수기를 입자 계수가 10 μm에서 1개 이하의 입자/mL가 될 때까지 0.22 μm-여과 및 탈기된 MilliQ 물로 플러싱하였다. 정확한 입자 계수를 보장하기 위해 2 μm, 10 μm 및 25 μm의 표준물질을 측정한 다음, 계수기를 광범위하게 세척하여, 임의의 배경 신호를 제거하였다. 1 mL의 프로토콜을 사용하여, 0.2 mL 부피의 샘플의 4회의 개별 주입을 사용하여 샘플을 분석하였다. 제1 샘플 측정치는 무시하였고, 다음 3개의 측정치를 평균내었다.

[0201] *전하 변이체에 대한 cIEF.* 단백질 전하 이질성은 Maurice 기기(Protein Simple)를 사용하여 모세관 등전점 포커싱(cIEF)으로 측정하였고, 280 nm에서 UV 흡광도를 통해 검출하였다. 샘플(1 mL) 및 표준 용액을 먼저 제형 완충액에서 15 mg/mL까지 희석한 다음, 물을 이용하여 최대 5 mg/mL까지 희석하였다. 분석 전에 온보드 혼합을 사용하여, 샘플과 MasterMix를 혼합하였다. 샘플의 등전점 포커싱은 1500 V에서 3분의 사전-포커싱 기간 후에 3000 V에서 11분 초과의 포커싱 기간으로 이루어졌다. 샘플 간의 차이가 10% 이하인 경우, 결과를 대등하다고 간주하였다.

[0202] *하전 에어로졸 검출(CAD)에 의한 PS80 결정.* PS80은 주로 에스테르에 의해 지방산에 연결된 친수성 소르비탄 폴리옥시에틸렌 기로 이루어진 비-이온성 계면활성제이다. 다른 샘플 구성요소, 예컨대, 단백질 및 제형 구성성분으로부터 PS80의 분리를 Oasis MAX 컬럼(2.1 × 20 mm, 30 μm 입자 크기, 파트 # 186002052)(Waters) 및 하전 에어로졸 검출(CAD)(Agilent Technologies, CA)을 사용하여 혼합-모드 HPLC에 의해 달성하였다. 컬럼 수지는 양으로 하전된 4차 아민을 지지하는 소수성 중합체 백본을 함유한다. 결과적으로, 이 컬럼은 역상 및 이온 교환 기능의 조합을 제공한다. 이는 PS80과 같은 소수성 화합물의 유지를 가능하게 하고, 단백질/부형제에 대한 양전하에 대한 정전기적 반발을 생성한다. 물 내의 2%의 포름산 (A) 및 이소프로필 알코올 내의 2%의 포름산 (B)의 이동상 구배를 사용하여 샘플을 용출하였다. 각각의 샘플을 주입하고, 2.5 내지 8분의 검출 윈도우 내에서 CAD와 함께 8분 동안 컬럼을 통과시켰다.

[0203] *LC-MS에 의한 번역후 변형(PTM)의 정량화.* 단백질 샘플을 1 mg/mL까지 희석한 다음, 환원시키고, 알킬화하고, STAR 액체 처리 시스템(Hamilton)에서 완전 자동화된 방법을 사용하여 트립신 및 Lys-C의 혼합물로 소화하였다. 펩티드 맵핑 분석을 Q Exactive HF LC-MS 시스템에서 수행하였다. 획득한 LC-MS 및 LC-MS/MS 데이터를, 변형의 식별 및 상대적 정량화를 위해 BioPharma Finder 4.1을 사용하여 가공하였다.

[0204] *효능.* C1s를 Biacore SPR 센서 칩의 표면 상에 직접 고정화하였다. 항체에 의한 C1s 결합의 교정 곡선을 완충액 교환 없이 제형화된 항체의 원래 샘플을 사용하여 생성하였다. 모든 샘플을 실행 완충액에서 1000배 희석 후 시험하였다. 모든 샘플을 3개의 상이한 희석 계획(100X10, 50X20 및 25X40)에 의해 3회 반복으로 시험하였다. 대조군 샘플은 1 μg/mL로 희석된 원래의 샘플이었다. 대조군 샘플은 6개의 샘플마다 실행하였다.

[0205] **실시예 3. D32 이성질체화의 관리**

[0206] SAR445088의 경쇄(LC) CDR1 영역에서의 D32 이성질체화는 SAR445088 분자의 Biacore 결합에 직접적으로 영향을 미치는 주요 화학적 분해 메커니즘으로서 확인하였다. **도 1**에서 볼 수 있는 바와 같이, Biacore 결합은 CDR1 내의 D32 이성질체화에 의해 역으로 영향을 받았다. Biacore 결합은 40%의 이성질체화 속도를 넘어 크게 감소하였다. 벤치마킹 연습에 기반하여, D32 이성질체화의 예상 유통기한 종료(EOS) 수준은 약 10 내지 15%인 것으로 추정하였다.

[0207] 다음으로, SAR445088의 이성질체화 속도에 대한 pH 및 안정화제, 예컨대, 아르기닌 하이드로클로라이드의 존재의 효과를 평가하기 위한 체계적인 연구를 수행하였다. **도 2a 내지 도 2d**에서 볼 수 있는 바와 같이, 시험한 온도 모두에서, pH가 6.2 내지 6.8로 증가함에 따라 D32 이성질체화 속도는 감소하였다. 또한, 안정화제로서 아르기닌 하이드로클로라이드의 추가는 아르기닌 하이드로클로라이드가 없는 대응물과 비교하여 이성질체화 속도를 감소시키는 데 더욱 도움이 되었다. 예상된 바와 같이, 동결건조 제형은 시험한 온도 모두에서 무시할 만한 이성질체화를 나타내었다. 이들 결과에 기반하여, 더 높은 pH(pH 6.8) 및 아르기닌 하이드로클로라이드의 포함이 추가의 항체 제형 개발에 유익한 것으로 나타났다. 높은 pH를 갖는 액체 제형은 탈아미드화-기반 분해를 허용할 수 있고, 바람직한 SAR445088 제형은 이성질체화 및 탈아미드화 둘 모두를 최소화하기 위해 최적의 pH 및 안정화제 농도를 갖는다.

[0208] **실시예 4. PS80 타당성 연구**

[0209] SAR445088 제형 내의 PS80의 최적량은 **표 2**에 기재된 다양한 응력에 대한 0 내지 0.1%의 PS80을 함유하는 시험 제형(150 mg/mL의 SAR445088, 150 mM의 아르기닌 HCl, 3%의 수크로스, 10 μM의 EDTA, 10 mM의 히스티딘, pH 7.0)의 저항성을 관찰하여 결정하였다. 본 연구의 목적은 아래에 기재된 연구 조건을 사용하여, 제조, 운송, 및 취급 동안 전단의 효과를 감소시키기 위한 적합한 양의 PS80를 결정하는 것이었다.

[0210] [표 2]

[0211] **PS80 타당성을 위한 연구 조건.**

[0212]

연구	방법론
오비탈 진탕	샘플을 1 시간, 6 시간 및 3 일 동안 300 rpm 의 속도로 오비탈 진탕기에 넣었다
손목 동작 진탕	샘플을 1 시간, 3 시간 및 6 시간 동안 손목 동작 진탕기에 넣었다
손목 동작 진탕 + 실리콘 스파이킹	실리콘 오일이 스파이크된 샘플을 1 시간, 3 시간 및 6 시간 동안 손목 동작 진탕기에 넣었다
IV 백 희석	3 mg/mL 항체에 대해 0.9%의 식염수로 50 배 희석된 샘플을 주변 온도 및 주변 광 하에서 24 시간 동안 IV 백에 두었다
광안정성	샘플을 실온 및 주변 광에서 6 시간 및 3 일 동안 선반에 보관하였다

[0213] 오비탈 진탕 연구

[0214] **도 3**에서 볼 수 있는 바와 같이, PS80의 존재는 오비탈 진탕 시 단백질 HMW 종의 형성에 영향을 미치지 않았다(**도 3a**). PS80 없는 샘플은 시간 경과에 따른 오비탈 진탕 시 광학 밀도/탁도의 증가를 보여주었다. 그러나, 0.01%만큼 적은 양의 PS80을 함유하는 샘플은 더 높은 안정성을 보였다(**도 3b**). 마지막으로, PS80이 없는 샘플은 시간 경과에 따른 오비탈 진탕 시 2 μm, 10 μm 및 25 μm의 비가시적 입자의 증가를 나타냈다. 그러나, 0.01% 초과의 PS80을 함유하는 샘플은 비가시적 입자 형성의 증가를 거의 또는 전혀 보여주지 않았다(**도 3c 내지 도 3e**). 따라서, 0.01% 초과의 PS80의 농도는 진탕으로부터의 SAR445088 분해의 분해를 제어할 수 있다.

[0215] 손목 동작 진탕

[0216] **도 4**에서 볼 수 있는 바와 같이, PS80이 없는 샘플은 진탕 시 응집체(HMW 종)를 형성하는 단백질의 가장 높은 성향을 보였다. 0.03% 초과의 PS80을 갖는 샘플은 HMW 종 형성에 대해 양호한 저항성을 보였다(**도 4a**). PS80이 없는 샘플은 손목 동작 진탕 후 1시간 만에 탁도 증가를 보였다. 0.01%의 PS80은 탁도 증가를 방지하기에 충분하였다(**도 4b**). PS80이 없는 샘플은 진탕 후 1시간 만에 2 μm, 10 μm 및 25 μm의 비가시적 입자를 가장 높은 수로 나타냈다. 그 후에, 불용성의 희끄무레한 침전물이 나타났으며, PS80이 없는 샘플은 비가시적 입자에 대해서는 추가로 평가하지 않았다. 0.03% 초과의 PS80을 갖는 샘플은 비가시적 입자 형성에 대한 저항성을 보였다(**도 4c 내지 도 4e**).

[0217] 손목 동작 진탕 + 실리콘 스파이킹

[0218] **도 5**에서 볼 수 있는 바와 같이, PS80이 없는 샘플은 손목 동작 진탕 시 1시간 만에 탁도의 증가를 보였다. 0.01%의 PS80은 탁도 증가를 방지하기에 충분하였다. PS80이 없는 샘플에서 불용성의 희끄무레한 침전물이 형성되었고, 이들 샘플을 T0 후 입자에 대해 평가하지 않았다(**도 5a**). 0.01% 초과의 PS80을 갖는 샘플은 실리콘 오일의 존재로 인해 더 높은 수의 2 μm의 비가시적 입자를 가졌다. 0.03% 초과의 PS80을 갖는 샘플은 실리콘의 존재 하에 손목 동작 진탕 시 10 μm 및 25 μm 입자의 형성에 대한 저항성을 나타냈다(**도 5b 내지 도 5d**). 컬럼이 실리콘 오일에 의해 손상되는 것을 방지하기 위해 SEC 분석을 수행하지 않았다.

[0219] IV 백 희석 연구

[0220] **도 6**에서 볼 수 있는 바와 같이, PS80은 IV 백에서의 희석 및 보유 시 샘플 내의 단백질 응집체 형성에 대한 영향을 나타내지 않았다(**도 6a**). 모든 PS80 농도는 시험 IV 백에서 24시간에 걸쳐 탁도에 대해 최소한의 영향을 미쳤다(**도 6b**). 모든 IV 백은 3 mg/mL의 표적 단백질 농도를 가졌다(**도 6c**). 0.01% 미만의 PS80을 함유하는 샘

플은 IV 백에서 24시간에 걸쳐 2 μm 및 10 μm의 비가시적 입자의 증가를 보여주었다. 0.03% 초과의 PS80을 함유하는 샘플은 비가시적 입자 형성에 대한 저항성을 나타냈다(**도 6d 내지 도 6f**).

[0221] 단기 광안정성 연구

[0222] **도 7**에서 볼 수 있는 바와 같이, PS80은 주변 광에 대한 노출 시 HMW 종을 형성하는 단백질의 능력에 영향을 미치지 않았고, PS80의 모든 시험 수준은 HMW 종 형성에 대해 유사한 효과를 가졌다(**도 7a**). 탁도의 증가는 3일 동안 주변 광에 대한 노출 시 모든 샘플에서 명백하였다(**도 7b**). 시험한 조건 중 임의의 것에 대해 전체 연구의 과정에 걸쳐 PS80 분해는 관찰되지 않았다(**도 7c**). 0.01% 미만의 PS80을 함유하는 샘플은 시간 경과에 따른 2 μm, 10 μm 및 25 μm 입자의 증가를 나타냈다. 0.01% 초과의 PS80을 갖는 샘플은 입자 형성에 대한 저항성을 보여주었다(**도 7d 내지 도 7f**).

[0223] 개요

[0224] 제형이 그의 수명 사이클 동안 직면할 것으로 예상되고 이 연구에서 수행된 응력 시험에 반영된 모든 기계적, 물리적 및 화학적 응력을 고려하면, 응력-유도된 HMW 종 및 비가시적 입자 형성에 대하여 최소한으로 허용 가능한 보호를 제공하는 데 적어도 0.03%의 PS80이 필요한 것으로 나타났다. 그러나, 0.06%의 PS80(600 ppm)은 시험한 응력 모두에 대해 항체 제형에 보다 충분한 보호를 제공하였다.

[0225] **실시예 5. 킬레이터 타당성 연구**

[0226] PS80 산화를 방지하기 위한 SAR445088 제형에 대한 적절한 킬레이터의 아이덴티티 및 농도를 결정하였다. 150 mg/mL의 SAR445088, 150 mM의 아르기닌 HCl, 3%의 수크로스, 0.06%의 PS80, 10 mM의 히스티딘(pH 7.0)을 함유하는 상이한 FDS 배치에 킬레이터(EDTA 또는 DTPA) 및 금속 이온(철(Fe), 구리(Cu) 및 텅스텐(W))을 스파이크하고, **표 3**에 기재된 바와 같이 냉장, 주변-온도, 및 가속화(40℃) 안정성 시험을 거쳤다. 두 킬레이터는 승인된 생물제제 제품에서의 사용에 기반하여 선택하였다. 금속 이온은 제조에 사용되는 물에서 발견되는 금속, 가능한 스테인리스강 용기 또는 부분 접촉, 및 유리 사전 충전형 시린지의 바늘 형성용 텅스텐에 기반하여 선택하였다.

[0227] [표 3]

[0228] 킬레이터 및 금속 이온 스파이킹 계획

FDS 배치	EDTA (μM)	DTPA (μM)	금속 이온	온도 (°C)
1	10,50	10,50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
2	10,50	10, 50	50 ppb Fe, Cu, W	25,40
3	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40
4	10,25,50	10,25,50	-	5,25,40

[0229]

[0230] 배치 1 킬레이터 연구

[0231] **도 8**에서 볼 수 있는 바와 같이, 금속 이온이 있는/없는 10 μM EDTA를 이용하는 모든 샘플에서 40℃에서 이르면 2주 만에 PS80 분해가 관찰되었지만, 금속 이온이 존재하는 경우라도 10 μM DTPA를 사용하면 40℃에서 최대 3개월 동안 PS80 분해가 완화되었다(**도 8a**). 50 μM EDTA 또는 50 μM DTPA는 PS80 분해를 제거하였다(**도 8b**). 또한, 에스테르 프로파일 분석에서는 산화가 PS80 분해의 근본 원인인 것으로 밝혀졌으며, 10 μM의 DTPA의 존재는 PS80 산화를 방지하였다(**도 8c**). HMW 종을 형성하는 경향은 10 μM EDTA에서 가장 컸다. HMW 종 형성은 10 μM EDTA보다 10 μM DTPA에서 더 낮았다. 50 μM EDTA 및 DTPA는 10 μM EDTA보다 더 큰 정도로 HMW 종 형성을 방지하였지만, 차이는 10 μM DTPA와 비교하여 덜 현저하였다(**도 8d**). 용액 착색은 임의의 다른 시험 그룹과 비교하여, 10 μM EDTA에서도 관찰되었다(**도 9).** Biacore 분석에서는 EDTA 및 DTPA가 분자의 효능에 직접적인 영향을 미치지 않음이 밝혀졌다. 효능의 약간의 감소가 40℃에서 시간 경과에 따라 관찰되었다(**도 8e**). 킬레이터는, 분자가 LC D32 이성질체화, 중쇄(HC) M251 산화, HC PENNYK 탈아미드화 또는 HC VSNK 탈아미드화를 겪는 경향에 대해 주요 효과를 갖지 않았다.

[0232] 배치 2 킬레이터 연구

[0233] **도 10**에서 볼 수 있는 바와 같이, 이온이 있는/없는 10 μM EDTA를 이용하는 모든 샘플에서 40℃에서 이르면 2

주 만에 PS80 분해가 관찰되었지만, 금속 이온이 존재하는 경우라도 10 μM DTPA를 사용하면 40℃에서 최대 3개월 동안 PS80 분해가 완화되었다(**도 10a**). 50 μM EDTA 또는 50 μM DTPA는 PS80 분해를 제거하였다(**도 10b**). HMW 종 형성은 10 μM EDTA에서 가장 컸다. HMW 종 형성은 10 μM EDTA에서보다 10 μM DTPA에서 덜 명백하였다. 50 μm EDTA 및 DTPA는 10 μM EDTA보다 큰 정도로 HMW 종 형성을 방지하였지만, 50 μm EDTA는 10 μM DTPA와 유사한 정도로 HMW 종 형성을 방지하였다(**도 10c**). 킬레이터의 함수로서 LMW 종 형성에 대한 유의한 경향은 관찰되지 않았다(**도 10d**). 임의의 다른 시험 그룹과 비교하여 10 μM EDTA에서 용액 착색도 관찰되었다. Biacore 분석에서는 EDTA 및 DTPA가 분자의 효능에 직접적인 영향을 미치지 않음이 밝혀졌는데, 이는 6개월 동안 25℃에 대해 샘플을 거친 후에도 킬레이터의 존재 또는 부재 하에 효능의 손실이 관찰되지 않았기 때문이다. 40℃에서 시간 경과에 따라 효능의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 10e**). 킬레이터는, 분자가 LC D32 이성질체화, HC M251 산화, HC PENNYK 탈아미드화 또는 HC VSNK 탈아미드화를 겪는 경향에 대해 주요 효과를 갖지 않았다.

[0234] 배치 3 킬레이터 연구

[0235] **도 11**에서 볼 수 있는 같이, 이전 배치와 비교하여 모든 샘플에 대해 더 적은 PS80 분해가 관찰되었다. 25℃에서 6개월 동안 저장 후 10 μM DTPA와 비교하여, 킬레이터를 함유하지 않은 제형 또는 10 μM EDTA를 함유하지 않은 제형에 대해 일부 정도의 PS80 분해가 관찰되었다(**도 11a 및 도 11b**). HMW 종 형성은 킬레이터를 함유하지 않은 제형 또는 10 μM EDTA를 함유하지 않은 제형에서 더 컸다. 10 μM EDTA에서보다 10 μM DTPA에서 HMW 종 형성이 덜 명백하였다(**도 11c**). 킬레이터의 함수로서 LMW 종 형성에 대한 유의한 경향은 관찰되지 않았다. 저장 시간 및 온도의 함수로서 LMW 종 형성의 전반적인 증가가 모든 시험 그룹에 대해 관찰되었다(**도 11d**). 5℃ 또는 25℃에서 임의의 샘플에 대해 용액 착색의 변화는 관찰되지 않았지만, 40℃에서는 관찰되었다. Biacore 분석에서는 EDTA 및 DTPA가 분자의 효능에 직접적인 영향을 미치지 않으며, 3개월 동안 25℃에서 거친 후에도 킬레이터 중 어느 하나에서 상당한 효능을 유지함이 밝혀졌다. 40℃에서 시간 경과에 따라 효능의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 11e**). 킬레이터는, 분자가 LC D32 이성질체화, HC M251 산화, HC PENNYK 탈아미드화 또는 HC VSNK 탈아미드화를 겪는 경향에 대해 주요 효과를 갖지 않았다.

[0236] 배치 4 킬레이터 연구

[0237] **도 12**에서 볼 수 있는 바와 같이, 이전 배치와 비교하여 모든 샘플에 대해 더 적은 PS80 분해가 관찰되었다. EDTA 및 DTPA의 모든 농도는 유사한 정도로 PS80 분해를 완화시키는 것으로 나타났다(**도 12a 및 도 12b**). 5℃ 및 25℃에서 유지된 EDTA-함유 제형 및 DTPA-함유 제형에 대해 유사한 HMW 종 형성 프로파일이 관찰되었다. DTPA-함유 제형은 킬레이터를 함유하지 않은 제형 또는 EDTA를 함유하지 않은 제형과 비교하여 40℃에서 더 적은 HMW 종 형성을 나타냈다(**도 12c**). DTPA 함유 제형은 킬레이터를 함유하지 않은 제형 또는 EDTA를 함유하지 않은 제형과 비교하여 더 낮은 LMW 종 형성을 나타냈다. 저장 시간 및 온도에 따른 LMW 종 형성의 전반적 증가가 모든 시험 그룹에 대해 관찰되었다(**도 12d**). 5℃ 또는 25℃에서 임의의 샘플에 대해 용액 착색의 변화가 관찰되지 않았다. 40℃에서의 용액 착색은 킬레이터로서 DTPA의 존재 하에서 명백하지 않았다. Biacore 분석에서는 EDTA 및 DTPA가 분자의 효능에 직접적인 영향을 미치지 않으며, 1개월 동안 25℃에서 거친 후에도 상당한 효능을 유지함이 밝혀졌다. 40℃에서 시간 경과에 따라 효능의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 12e**). 킬레이터는, 분자가 LC D32 이성질체화, HC M251 산화, HC PENNYK 탈아미드화 또는 HC VSNK 탈아미드화를 겪는 경향에 대해 주요 효과를 갖지 않았다.

[0238] 개요

[0239] DTPA 또는 EDTA를 함유하는 SAR445088 제형 샘플의 비교 안정성 시험에 기반하여, 10 μM의 농도의 DTPA는 상이한 배치에 걸쳐 PS80 분해를 최적으로 완화하고, HMW 종 형성 및 용액 착색을 방지하며, 효능을 유지하는 분자의 능력에 최소한의 영향을 미치는 것으로 확인하였다.

[0240] **실시예 6. pH 스크리닝/DP 안정성 연구**

[0241] 상이한 배치의 SAR445088에 대해 냉장, 주변, 가속화 및 동결-저장 안정성 시험을 거침으로써 SAR445088 제형에 대한 최적의 완충 시스템 및 표적 pH를 확인하였다. 상이한 일차 용기, 즉, **표 4**에 기재된 바와 같은 바이알 및 사전 충전형 시린지(PFS)를 사용하여, 이들 용기에서 병렬로 SAR445088 액체 DP의 안정성을 시험하기 위해, 이 시험을 수행하였다.

[0242] [표 4]

[0243] pH 스크리닝/DP 안정성 연구 계획

FDS 배치	스크리닝된 완충액	스크리닝된 표적 pH	DP 제시	온도 (ºC)	시점
1	10 mM 히스티딘 , 10 mM 포스페이트	6.7,6.8,7.0,7.2	바이알,PFS-BD Neopak High,BD Neopak Low, OMPI	-80,-30,5,25,40	2wk, 1M, 2M,3M, 4.5M, 6M, 12M
2	10 mM 히스티딘	6.4,6.8,7.1	바이알, PFS-OMPI	-80,-30,5,25,40	2wk, 1M, 2M,3M, 6M, 12M
3	10 mM 히스티딘	6.4,6.8,7.1	바이알, PFS-OMPI	5,25,40	2wk,1M, 2M,3M, 6M
4	10 mM 히스티딘	6.4,6.8,7.1	바이알	5,25,40	2wk,1M, 2M,3M
5	10 mM 히스티딘	6.8	바이알	5,25,40	2wk,1M

[0244]

[0245] 배치 1 제형 연구

[0246] *PFS 안정성 연구*

[0247] **도 13**에 나타낸 바와 같이, 칼륨 포스페이트 완충액 내의 SAR445088은 40℃에서 가속화된 조건 하에서 히스티딘 완충액에서보다 HMW 종을 형성하는 성향이 더 높았다. 전반적으로, 시험한 모든 pH 및 완충액 조건에서, SAR445088은 주변(25℃) 및 냉장 저장(5℃) 동안 상당한 안정성을 유지하였다. HMW 종 형성에 있어, BD neopak low, BD neopak high 및 OMPI 시린지에서의 저장 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. pH 6.7 또는 6.8의 히스티딘 완충액과 비교하여, 7.2의 히스티딘 완충액의 경우, T0 및 후속 시점에서 HMW 종 형성의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 13a**). 완충액, pH 또는 PFS 중 어느 것도 항체 농도(**도 13b**) 또는 안정성 시험 기간의 종료 시 측정된 pH(**도 13c**)에 대한 명백한 효과를 갖지 않았다. 모든 완충액 및 표적 pH에서, 시간 및 온도의 함수로서 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었다. 그러나, 상이한 pH, 완충액 또는 시험한 시린지의 유형 사이에서 탁도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 13d**). 모든 제형은 25℃ 및 40℃ 저장 조건에 대해 시간 경과에 따라 일정 정도의 PS80 분해를 보여주었다. 모든 pH 값에서 히스티딘-함유 제형은 칼륨 포스페이트-함유 제형보다 더 많은 PS80 분해를 나타냈다(**도 13e**).

[0248] **도 14**에 나타낸 바와 같이, 모든 시험한 pH 값 및 완충액에서, 40℃에서 3개월째에 pH 7.0의 칼륨 포스페이트 제형(K 7.0)을 제외하고는, 상이한 온도에서 저장 시 비가시적 입자 형성의 주목할 만한 증가가 발생하지 않았다. 2 μm 입자 형성은 그의 BD 대응물과 비교하여 OMPI PFS에서 더 컸다(**도 14a**). 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 형성은 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 검정 변동성에 기인하였다(**도 14b 및 도 14c**).

[0249] *바이알 안정성 연구*

[0250] **도 15**에 나타낸 바와 같이, SAR445088은 40℃에서 가속화된 조건 하에서 히스티딘 완충액에서보다 칼륨 포스페이트 완충액에서 HMW 종을 형성하는 성향이 더 높았다. 전반적으로, 모든 pH 및 완충액 조건에서, SAR445088은 주변(25℃) 및 냉장 저장(5℃) 시 상당한 안정성을 유지하였다. H6.7 및 H6.8과 비교하여, H7.2 완충액에서는 T0 및 후속 시점에서 HMW 종 형성의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 15a**). 완충액도 pH도 항체 농도(**도 15b**) 또는 시험 기간의 종료 시 측정된 pH(**도 15c**)에 명백한 효과를 갖지 않았다. 모든 완충액 및 표적 pH 값에서, 시간 및 온도의 함수로서 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었다. 그러나, 히스티딘-함유 제형에서보다 칼륨 포스페이트 완충액-함유 제형에서 탁도의 더 큰 증가가 명백하였다(**도 15d**). PS80 분해는 25℃ 및 40℃ 저장 조건에서 시간 경과에 따라 모든 제형에서 명백하였다. 모든 pH에서 히스티딘-함유 제형은 칼륨 포스페이트-함유 제형보다 더 많은 PS80 분해를 보였다(**도 15e**). PS80 분해는 동일한 제형이 PFS보다 바이알에 배치될 때 더 컸으며, 이는 아마도 바이알 내의 헤드스페이스가 증가했기 때문일 수 있다.

[0251] **도 16**에 나타낸 바와 같이, 시험한 pH 값 및 완충액 모두에 대해, 상이한 온도에서의 저장 시 비가시적 입자 형성의 주목할 만한 증가가 관찰되지 않았다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 비가시적 입자의 형성은 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 검정 변동성에 기인하였다(**도 16a 내지 도 16c**).

[0252] *동결-저장 안정성 연구*

[0253] **도 17**에 나타낸 바와 같이 -80℃ 및 -30℃에서 동결 저장 시 HMW 종 형성의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 17a**). 동결 저장은 저장 기간의 종료 시 측정된 항체 농도(**도 17b**), pH(**도 17c**), 탁도(**도 17d**) 및 비가시적 입자(**도 17e**)에 대해 관찰 가능한 효과를 갖지 않았다. SAR445088은 동결 저장 시 최대 12개월까지 안정적이었다.

[0254] *퀘티드 맵 및 Biacore 결합 분석*

[0255] **도 18**에 나타낸 바와 같이, 시험한 모든 완충액 및 pH 값에서, 온도 및 시간의 함수로서 핫스폿 변형의 수준의 일반적인 증가가 관찰되었다. 구체적으로는, D32 이성질체화의 경우, 40℃에서 3개월 동안 저장 시, pH 6.8의 히스티딘 완충액 제형에서 주당 대략 6%의 변형 수준이 관찰된 반면, 5℃에서 12개월 동안 저장 시 대략 3%의 변형 수준이 관찰되었다. 상이한 pH 값 및 완충액 종 사이에서는 변형 수준의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(**도 18a 내지 도 18d**). 40℃에서 저장 2개월째에(2M-40C), K7.0 완충액은 아마도 작업자 오류로 인해 추세를 벗어난 HC M251 산화의 정도를 보였다. Biacore 분석에서는 SAR445088이 pH 6.8의 히스티딘 완충액 내의 샘플의 경우 25℃에서 6개월, 그리고 5℃에서 12개월 저장 후에도 상대적 활성을 유지했음을 나타냈다. 3개월 동안 40℃에 노출된 샘플의 경우 효능의 약간의 감소가 관찰되었다.

[0256] *개요*

[0257] SAR445088 제형은 히스티딘 완충액에서보다 칼륨 포스페이트 완충액에서 HMW 종을 형성하는 경향이 더 높음을 보여주었다. 칼륨 포스페이트 완충액은 히스티딘 완충액과 비교하여, 더 낮은 수준의 PS80 분해를 가졌다. 그러나, 히스티딘의 존재 하에 PS80 분해의 효과적인 완화가 10 μM의 DTPA에서 관찰되었기 때문에, 분자의 응집 성향이 히스티딘을 완충액으로서 선택하는 주요 동인이었다. 제형의 임계 품질 속성(CQA)은 히스티딘 완충액에서 6.7 내지 7.2의 pH 범위에 걸쳐 유의하게 상이하지 않았다. OMPI PFS에서 2 μm의 입자 형성의 상대적인 증가와는 별도로, BD Neopak Low, BD Neopak High 및 OMPI 시린지를 비교할 때 CQA는 달리 유의하게 상이하지 않았다. OMPI 시린지는 또한 높은 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 비가시적 입자 계수를 가졌지만, 입자 계수는 USP 규격 한계(작은 부피 용기당 6000개 미만의 10 μm의 입자 및 작은 부피 용기당 600개 미만의 25 μm의 입자) 미만이었다.

[0258] 배치 2 제형 연구

[0259] *PFS 안정성 연구*

[0260] **도 19**에 나타낸 바와 같이, 시간 경과에 따라 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 전반적인 증가가 관찰되었다. pH 6.4 내지 7.1 사이에서 5℃ 또는 25℃에서 HMW 종 형성의 수준의 유의한 변화는 발생하지 않았다. H6.4 및 H6.8 제형과 비교하여, H7.1의 경우, 5℃ 및 25℃에서 T0 및 후속 시점에서 약간 더 낮은 HMW 종 형성이 관찰되었다(**도 19a**). 40℃에서 그리고 시간에 따른 LMW 종 형성의 증가가 관찰되었다. 5℃ 및 25℃에서 제형 pH의 함수로서 LMW 종 형성의 경향은 관찰되지 않았다(**도 19b**). 저장 기간의 종료 시 항체 농도(**도 19c**) 및 pH(**도 19d**)에 대해 제형 pH의 효과는 나타나지 않았다. 시험한 제형 모두에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었지만, 상이한 pH 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 19e**). 무시할 만한 PS80 분해가 모든 저장 안정성 조건 하에서 시험 제형 중 임의의 것에서 관찰되었다(**도 19f**). 하전된 변이체 분석에서는 시험한 제형 모두에 대해 25℃ 및 40℃에서 산성 변이체의 발생의 전반적인 증가 및 단량체 및 염기성 변이체의 상응하는 감소를 나타냈다. 피크 분해능의 손실로 인해, 하전된 변이체 분석은 최대 1개월의 저장까지 40℃에서만 수행하였다. 하전된 변이체는 시험한 조건 모두에 대해 5℃에서 상대적으로 일관되게 유지되었다(**도 19g**).

[0261] **도 20**에 나타낸 바와 같이, 2 μm의 비가시적 입자는 아마도 실리콘 오일의 존재로 인하여, 시험한 제형 모두에서 더 큰 입자보다 더 풍부하였다. 그러나, 상이한 온도에서 저장하는 경우 비가시적 입자의 발생의 주목할 만한 증가는 명백하지 않았다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 출현은 제형 시험 샘플 간에 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 검정 변동성에 기인하였다(**도 20a 내지 도 20c**).

[0262] *바이알 안정성 연구*

[0263] **도 21**에 나타낸 바와 같이, 시간 경과에 따라 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 전반적인 증가가 관찰되었다. pH 6.4 내지 7.1 사이에서 5℃ 또는 25℃에서 HMW 종 형성의 유의한 변화는 발생하지 않았다. H6.4 및 H6.8 제형과

비교하여, H7.1의 경우, 5℃ 및 25℃에서 T0 및 후속 시점에서 약간 더 낮은 HMW 종 형성이 관찰되었다(**도 21a**). 40℃에서 그리고 시간에 따른 LMW 종 형성의 증가가 관찰되었다. 5℃ 및 25℃에서 제형 pH의 함수로서 LMW 종 형성의 경향은 관찰되지 않았다(**도 21b**). 저장 기간의 종료 시 항체 농도(**도 21c**) 및 pH(**도 21d**)에 대해 제형 pH의 효과는 나타나지 않았다. 시험한 제형 모두에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었지만, 상이한 pH 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 21e**). 모든 저장 안정성 조건 하에서 시험 제형 중 임의의 것에서도 주요 PS80 분해가 관찰되지 않았다(**도 21f**). cIEF에 의한 하전된 변이체 분석에서는 시험한 제형 모두에 대해 25℃ 및 40℃에서 산성 변이체의 발생의 전반적인 증가 및 단량체 및 염기성 변이체의 상응하는 감소를 나타냈다. 피크 분해능의 손실로 인해, 하전된 변이체 분석은 최대 1개월의 저장까지 40℃에서만 수행하였다. 하전된 변이체는 시험한 조건 모두에 대해 5℃에서 상대적으로 일관되게 유지되었다(**도 21g**).

[0264] **도 22**에 나타낸 바와 같이, 상이한 온도에서 저장 시 비가시적 입자의 형성의 주목할 만한 증가가 시험한 제형 중 임의의 것에서 명백하였다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 출현은 제형 시험 샘플 간에 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 검정 변동성에 기인하였다(**도 22a 내지 도 22c**).

[0265] *동결-저장 안정성 연구*

[0266] **도 23**에 나타낸 바와 같이, -80℃ 및 -30℃에서 동결 저장 시 시험한 상이한 제형에 걸쳐 HMW 종 형성의 주요 변화가 없었다(**도 23a**). LMW 종 형성은 -80℃ 및 -30℃에서 동결 저장 시 시간 경과에 따라 유사하게 남아있었다. -30℃에서 저장된 pH 7.1의 히스티딘 완충액을 포함하는 제형 샘플(H7.1)은 LMW 종 형성의 경향을 벗어난 수준을 나타냈다. 이는 검정 변동성에 기인하였다(**도 23b**). 동결 저장은 저장 기간의 종료 시 항체 농도(**도 23c**), pH(**도 23d**), 탁도(**도 23e**) 또는 비가시적 입자 형성 수준(**도 23f**)에 대한 명백한 효과를 갖지 않았다.

[0267] *펩티드 맵 및 Biacore 분석*

[0268] **도 24**에 나타낸 바와 같이, 바이알 및 PFS에서, 시험한 모든 완충액 및 pH에서, 온도 및 시간의 함수로서 핫스폿 변형의 수준의 일반적인 증가가 관찰되었다. 구체적으로는, D32 이성질체화의 경우, 40℃에서, pH 6.8의 히스티딘 완충액 제형(H6.8)에서 주당 대략 6%의 변형 수준이 관찰되었다. 상이한 pH 값과 완충액 종 사이에서 변형 수준의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(**도 24a 내지 도 24d**). Biacore 분석에서는 SAR445088이 pH 6.8의 히스티딘 완충액 내의 샘플에 대해 25℃ 및 5℃에서의 6개월 저장 후에도 상대적 활성을 유지했음을 나타냈다. 3개월 동안 40℃에 노출된 모든 샘플에 대해 효능의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 24e**).

[0269] *개요*

[0270] 6.4 내지 7.1의 pH를 갖는 SAR445088 시험 제형은 시험한 모든 CQA에 대하여 유의한 차이를 나타내지 않았다. PFS 및 바이알에 배치되고 동결 안정성을 거친 제형 샘플은 연구의 과정(12개월)에 걸쳐 상당한 안정성을 유지하였다.

[0271] 배치 3 제형 연구

[0272] *PFS 안정성 연구*

[0273] **도 25**에 나타낸 바와 같이, 시간 경과에 따라 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 전반적인 증가가 관찰되었다. pH 6.4 내지 7.1 사이에서 5℃ 또는 25℃에서 HMW 종 형성의 수준의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. H6.4 및 H6.8 제형과 비교하여, H7.1의 경우, 5℃ 및 25℃에서 T0 및 후속 시점에서 약간 더 낮은 HMW 종 형성이 관찰되었다(**도 25a**). 시험 pH 간의 LMW 종 형성의 수준에서는 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다(**도 25b**). 제형 pH는 저장 기간의 종료 시 측정된 농도(**도 25c**) 또는 pH(**도 25d**)에 대해 관찰 가능한 효과를 갖지 않았다. 모든 시험 제형에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었지만, 상이한 pH 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 25e**). 무시할 만한 PS80 분해가 모든 저장 안정성 조건 하에서 임의의 시험 제형에서 관찰되었다(**도 25f**). 마지막으로, 모든 시험 제형은 다른 크기의 입자보다 2 μm의 비가시적 입자가 더 많았다. 그러나, 5℃ 및 25℃에서 저장 시 비가시적 입자 수준의 분명한 증가는 없었다. 40℃에서 시간 경과에 따라 모든 제형에서 비가시적 입자의 증가가 관찰되었다(**도 25g**). 연구된 pH 값에 걸쳐 비가시적 입자 경향에는 주요한 차이가 없었다.

[0274] *바이알 안정성 연구*

[0275] **도 26**에 나타낸 바와 같이, 시간 경과에 따라 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 전반적인 증가가 관찰되었다. pH 6.4 내지 7.1 사이에서 5℃ 또는 25℃에서 HMW 종 형성의 수준의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. H6.4 및 H6.8 제형과 비교하여, H7.1의 경우, 5℃ 및 25℃에서 T0 및 후속 시점에서 약간 더 낮은 HMW 종 형성이 관찰되었다

(**도 26a**). 시험 pH 간의 LMW 종 형성의 수준에서는 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다(**도 26b**). 제형 pH는 저장 기간의 종료 시 측정된 농도(**도 26c**) 또는 pH(**도 26d**)에 대해 관찰 가능한 효과를 갖지 않았다. 모든 시험 제형에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었지만, 상이한 pH 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 26e**). 무시할 만한 PS80 분해가 모든 저장 안정성 조건 하에서 임의의 시험 제형에서 관찰되었다(**도 26f**). 마지막으로, 시험 제형 중 임의의 것에서 상이한 온도에서 저장 시 비가시적 입자 형성의 수준의 분명한 증가는 없었다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 형성의 수준은 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 작업자 오류에 기인하였다(**도 26g**).

[0276] *펩티드 맵 및 Biacore 분석*

[0277] **도 27**에 나타낸 바와 같이, 시험한 모든 완충액 및 pH에서, 온도 및 시간의 함수로서 핫스폿 변형의 수준의 일반적인 증가가 관찰되었다. 구체적으로는, D32 이성질체화의 경우, 40℃에서, pH 6.8의 히스티딘 완충액 제형(H6.8)에서 주당 대략 6%의 변형 수준이 관찰되었다. 상이한 pH 값 및 완충액 종 사이에서 변형 수준의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 27a 내지 도 27d**). Biacore 분석에서는 SAR445088이 pH 6.8의 히스티딘 완충액 내의 샘플에 대해 25℃ 및 5℃에서의 3개월 저장 후에도 상대적 활성을 유지했음을 나타냈다. 3개월 동안 40℃에 노출된 모든 샘플에 대해 효능의 약간의 감소가 관찰되었다(**도 27e**).

[0278] *개요*

[0279] 6.4 내지 7.1의 pH를 갖는 SAR445088 시험 제형은 시험한 모든 CQA에 대하여 유의한 차이를 나타내지 않았다. PFS 및 바이알에 배치된 제형 샘플은 연구의 과정(6개월)에 걸쳐 상당한 안정성을 유지하였다.

[0280] 배치 4 제형 연구

[0281] *바이알 안정성 연구*

[0282] **도 28**에 나타낸 바와 같이, 이전 배치와 비교하여 더 낮은 정도이지만, 시간 경과에 따른 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 전반적인 증가가 관찰되었다. pH 6.4 내지 7.1 사이에서 5℃ 또는 25℃에서 HMW 종 형성의 수준의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. pH 6.4 및 pH 6.8 제형과 비교하여, pH 7.1의 경우, 5℃ 및 25℃에서 T0 및 후속 시점에서 약간 더 낮은 HMW 종 형성이 관찰되었다(**도 28a**). 40℃에서 시간 경과에 따라 약간의 증가가 관찰되었지만, 5℃ 및 25℃에서 시험 pH 간의 LMW 종 형성의 수준에서는 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다(**도 28b**). 제형 pH는 저장 기간의 종료 시 측정된 농도(**도 28c**) 또는 pH(**도 28d**)에 대해 관찰 가능한 효과를 갖지 않았다. 모든 시험 제형에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었지만, 상이한 pH 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(**도 28e**). 무시할 만한 PS80 분해가 모든 저장 안정성 조건 하에서 임의의 시험 제형에서 관찰되었다(**도 28f**). 마지막으로, 시험 제형 중 임의의 것에서도 상이한 온도에서 저장 시 비가시적 입자의 수준의 분명한 증가는 없었다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 형성의 수준은 대체로 일관되었으며, 몇 가지 이상치는 검정 변동성에 기인하였다(**도 28g**).

[0283] *펩티드 맵 및 Biacore 결합 분석*

[0284] **도 29**에 나타낸 바와 같이, 시험한 모든 완충액 및 pH에서, 온도 및 시간의 함수로서의 핫스폿 변형의 수준의 일반적인 증가가 관찰되었다. 구체적으로, D32 이성질체화의 경우, 40℃에서, pH 6.8의 히스티딘 완충액 제형(H6.8)에서 주당 대략 10%의 변형 수준이 관찰되었다. 상이한 pH 값과 완충액 종 사이에서 변형 수준의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(**도 29a 내지 도 29d**). Biacore 분석에서는 SAR445088이 pH 6.8의 히스티딘 완충액 내의 샘플에 대한 1개월 저장 후에도 상대적 활성을 유지했음을 나타냈다(**도 29e**).

[0285] *개요*

[0286] 6.4 내지 7.1의 pH를 갖는 SAR445088 시험 제형은 연구의 과정(3개월)에 걸쳐 시험한 모든 CQA에 대하여 유의한 차이를 나타내지 않았다.

[0287] 배치 5 제형 연구

[0288] **도 30**에 나타낸 바와 같이, 이전의 배치와 비교하여 더 낮은 정도이지만, 시간 경과에 따른 그리고 40℃에서 HMW 종 형성의 수준에서 미미한 증가가 관찰되었다. (**도 30a**). 시간 경과에 따른 LMW 종 형성의 약간의 증가가 40℃에서 관찰되었다(**도 30b**). 제형 pH는 저장 기간의 종료 시 측정된 농도(**도 30c**) 또는 pH(**도 30d**)에 대해 관찰 가능한 효과를 갖지 않았다. 모든 시험 제형에 대해 시간 및 온도에 따른 탁도의 일반적인 증가가 관찰되었다. (**도 30e**). 무시할 만한 PS80 분해가 임의의 저장 안정성 조건 하에서 관찰되었다(**도 30f**). 마지막으로, 상

이한 온도에서 저장 시 비가시적 입자의 수준의 분명한 증가는 없었다. 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 크기의 비가시적 입자의 수준은 대체로 일관되었다(**도 30g**).

[0289] **실시예 7. 완건성 연구**

[0290] 상이한 배치의 SAR445088을 사용한 SAR445088 제형은 **표 5**에 기재된 바와 같이 다양한 물리화학적 응력을 거쳤다.

[0291] [표 5]

[0292] **완건성 연구를 위한 연구 조건.**

[0293]

연구	방법론
손목 동작 진탕(바이알)	바이알 내의 샘플을 1 시간, 3 시간 및 6 시간 동안 손목 동작 진탕기에 넣었다
손목 동작 진탕(PFS)	PFS 내의 샘플을 1 시간, 3 시간 및 6 시간 동안 손목 동작 진탕기에 넣었다
동결-해동 사이클링	샘플은 -80°C와 실온 사이에서 최대 5 회의 동결-해동 사이클을 거쳤다.
광안정성	샘플을 실온 및 주변 광에서 1 일, 3 일, 7 일 및 14 일 동안 선반에 보관하였다. 광-보호 샘플(알루미늄 호일로 커버됨)을 대조군으로서 사용하였다.

[0294] 손목 동작 진탕(바이알)

[0295] **도 31**에 나타낸 바와 같이, 상이한 배치에 대한 시작 HMW 종 값은 달라졌지만, 바이알에서의 손목 동작 진탕은 HMW 종 형성의 수준에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다(**도 31a**). 손목 동작 진탕은 LMW 종 형성(**도 31b**), 탁도(**도 31c**) 또는 하전된 변이체 형성(**도 31d**)에 대해 관찰 가능한 영향을 미치지 않았다. 비가시적 입자 분석에서는, 시작 비가시적 입자가 배치 간에 상이하였지만, 바이알에서의 손목 동작 진탕 시 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 비가시적 입자의 형성의 증가 경향이 없었음을 나타냈다(**도 31e**).

[0296] 손목 동작 진탕(PFS)

[0297] **도 32**에 나타낸 바와 같이, 상이한 배치에 대한 시작 HMW 종 값은 달라졌지만, PFS에서의 손목 동작 진탕은 HMW 종 형성에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다(**도 32a**). 손목 동작 진탕은 LMW 종 형성(**도 32b**), 탁도(**도 32c**) 또는 하전된 변이체 형성(**도 32d**)에 대해 관찰 가능한 영향을 미치지 않았다. 비가시적 입자 분석에서는, 시작 비가시적 입자가 배치 간에 상이하였고 바이알과 비교하여 더 큰 반면, PFS에서의 손목 동작 진탕 시 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 비가시적 입자의 형성의 증가 경향이 없었음을 나타냈다(**도 32e**).

[0298] 동결-해동 사이클링

[0299] **도 33**에 나타낸 바와 같이, 상이한 배치에 대한 시작 HMW 종 값은 달라졌지만, 동결-해동은 HMW 종 형성에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다(**도 33a**). 동결-해동은 저장 기간의 종료 시 측정된, LMW 종 형성(**도 33b**), 탁도(**도 33c**), 농도(**도 33d**) 또는 제형의 pH(**도 33e**)에 대해 관찰 가능한 영향을 미치지 않았다. 비가시적 입자 분석에서는 반복 동결-해동 사이클링 시 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 입자의 형성의 약간의 증가 경향을 나타냈지만, 용기당 입자 계수는 USP 규격(작은 부피 용기당 6000개 미만의 10 μm의 입자 및 작은 부피 용기당 600개 미만의 25 μm의 입자) 내에서 잘 유지되었다(**도 33f**).

[0300] 광안정성 연구

[0301] **도 34**에 나타낸 바와 같이, 알루미늄 호일로 커버된 대조군 샘플과 비교하여, 주변 온도 및 광에 대한 증가된 노출 시 HMW 종 형성의 약간의 증가가 관찰되었다(**도 34a**). 광에 대한 노출은 저장 기간의 종료 시 측정된, LMW 종 형성(**도 34b**), 탁도(**도 34c**), 농도(**도 34d**) 또는 제형의 pH(**도 34e**)에 대해 관찰 가능한 영향을 미치지 않았다. 임의의 샘플에서 PS80 분해는 관찰되지 않았다(**도 34f**). 최대 14일 동안 주변 광에 노출되었을 때 하전된 변이체 형성의 유의한 변화가 관찰되지 않았다(**도 34g**). 총 펩티드 맵 분석에서는 커버된 대조군 샘플을 포함하여, D32 이성질체화, VSNK 탈아미드화 및 PENNYK 탈아미드화의 전반적인 증가가 있었음을 나타냈으며, 이는 이들 변형이 광에 대한 노출의 직접적인 결과가 아님을 나타낸다. 그러나, M251 산화는, 커버된 대조군과 비교하

여 광에 대한 노출의 증가 시에 증가하였다. 이는 예상된 효과였다(**도 34h**). 비가시적 입자 형성의 분석에서는 2 μm 이하, 10 μm 이하 및 25 μm 이하의 비가시적 입자에 대한 주변 광에 대한 노출의 무시할 만한 효과를 나타냈다(**도 34i**).

[0302] 개요

[0303] SAR445088 제형은 바이알 및 PFS에서의 손목 동작 진탕의 물리화학적 응력, 동결-해동 사이클링 및 14일 동안의 주변 광에 대한 노출에 대한 완건성을 나타냈다. 상이한 배치에 걸쳐 그리고 6.4 내지 7.1의 pH 값 사이에서 완건성이 관찰되었다.

[0304] **실시예 8. 예시적인 액체 제형**

[0305] 본원에 기재된 제형 특성화 연구는 적절한 PS80 농도를 확인하였고, 최적의 유형 및 농도의 킬레이터를 확인하였고, 최적의 pH를 브래킷하는 DP 안정성을 제공하고 물리화학적 응력에 대한 DP 완건성을 용이하게 하는 적절한 완충액 및 pH 값을 결정하고, D32 이성질체화를 관리하는 것에 더하여 3%의 수크로스 추가 효과를 평가하였다.

[0306] 구체적으로, 6.8의 더 높은 pH 및 제형에 아르기닌 하이드로클로라이드의 포함은 SAR445088의 LC CDR1에서 D32 이성질체화의 속도를 감소시켰다. 이러한 최적화된 제형은 냉장, 주변 및 가속화된 저장 조건 하에서 상이한 SAR445088 배치에 걸쳐 시험할 때 이성질체화에 대한 저항성을 제공하였다.

[0307] 기계적 응력에 대한 상이한 PS80 농도를 함유하는 제형의 저항성, 모의실험된 임상 희석 및 광에 대한 단기 노출을 평가하여 최적의 PS80 농도를 결정하였다. 이들 시험에서 전단, IV 희석 및 광 노출 효과로부터 SAR445088를 보호하기 위한 최적의 계면활성제 농도로서 600 ppm(0.06%) PS80을 확인하였다.

[0308] 다양한 원료의약품 배치의 금속 이온 함량의 배치-간(batch-to-batch) 변동성 및 상이한 배치에 걸친 PS80 분해를 완화시키기 위한 10 μM EDTA-함유 제형의 불능으로 인해, 10 μM의 DTPA의 수준을 PS80 분해 위험을 완화시키기 위한 최적의 킬레이터로서 선택하였다. DTPA는 PS80 분해(산화)를 방지하고, HMW 종 형성을 감소시키고, 생성물 용액의 변색을 회피하는 데 더 효과적이었으며, 이는 10 μM의 EDTA를 포함하는 제형에서 또는 제형에 킬레이터를 사용하지 않은 경우에 관찰되었다(도 8a, 도 8b, 도 8d, 도 9, 도 10a, 도 10b 및 도 10c 참고).

[0309] 히스티딘 및 포스페이트 완충액에서의 SAR445088 제형의 직접 비교(head-to-head comparison)에서는, pH 6.8의 히스티딘 완충액이 가속화된 안정성 시험 조건 하에서 응집 성향을 감소시키는 최적의 능력을 가짐을 보여주었다.

[0310] 안정성 연구에서는 수크로스의 추가가 단백질 안정성에 부정적인 영향을 미치지 않았음을 나타냈고, 반복 동결-해동 사이클링 동안 잠재적으로 일어날 수 있는 응집에 대한 저항성을 제공하였다.

[0311] 상이한 PFS를 비교하고, 유사한 산물 프로파일을 나타냈다. 냉장, 주변, 가속화 및 동결 조건 하에서 6.4 내지 7.1의 pH 값 사이에서 바이알 및 PFS 내의 DP 안정성 연구를 수행하였다. PFS는 상이한 배치에 걸쳐 이 pH 범위에서 허용 가능한 산물 프로파일, 즉, 각각의 경우에 HMW 종 성향의 전반적인 제어, PS80 산화의 완화 및 분자-특이적 D32 이성질체화의 제어를 나타냈다.

[0312] 150 mg/mL 액체 DP뿐만 아니라 150 mg/mL 냉동 FDS를 안정화하는 데 최적인 것으로 본원에 기재된 분석에 의해 보여지는 예시적인 SAR445088 액체 제형은 pH 6.8 ± 0.3에서 10 mM의 히스티딘, 150 mM의 아르기닌 HCl, 3%(w/v)의 수크로스, 10 μM의 DTPA, 0.06%(w/v)의 PS80이다.

[0313] **실시예 9. 완제의약품의 구성요소**

[0314] SAR445088 DP는 SAR445088, L-히스티딘, L-히스티딘 하이드로클로라이드 일수화물, L-아르기닌 하이드로클로라이드, 수크로스, DTPA 및 폴리소르베이트 80으로 구성될 수 있다. 이들 부형제는 비경구 투여 후에 잘 용인되는 것으로 알려져 있으며, 수용성이다. 예시적인 DP 조성 및 용기 밀폐부 세부 사항이 아래 **표 6**에 요약되어 있다.

[0315] [표 6]

[0316] 예시적인 SAR445088 DP의 구성요소.

항목	함량/바이알	세부 사항	함량/PFS	세부 사항
SAR445088	1200 mg	-	300 mg	-
L-히스티딘	11.52 mg	-	2.88 mg	-
L-히스티딘 하이드로클로라이드 일수화물	1.2 mg		0.30 mg	
L-아르기닌 하이드로클로라이드	252.8 mg		63.2 mg	
수크로스	240 mg	-	60 mg	-
DTPA	0.00003 mg		0.000008 mg	
폴리소르베이트 80	4.8 mg	-	1.2 mg	-
용기	유리 바이알	10R Schott 유리 유형 I, 탑라인 품질	유리 시린지	2.25 mL OMPI 시린지
밀폐부	알루미늄 캡이 있는 엘라스토머 마개	플루로텍 코팅된 클로로부틸. 플립오프 캡이 있는 플랜지형 알루미늄 캡	엘라스토머 마개	1-3 mL 시린지 Novapure 고무 마개

[0317]

[0318] 본원에 개시된 모든 참고문헌, 특허, 및 특허 출원은 각각이 인용된 요지와 관련하여 참조로 포함되며, 일부 경우에는 문서의 전체를 포함할 수 있다.

[0319] 명세서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 단수형은, 명확히 반대로 표시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0320] 또한, 명확히 반대로 표시되지 않는 한, 하나 초과의 단계 또는 동작을 포함하는 본원에 청구된 임의의 방법에서, 방법의 단계 또는 동작의 순서는 반드시 방법의 단계 또는 동작이 언급된 순서로 제한되지는 않음이 이해되어야 한다.

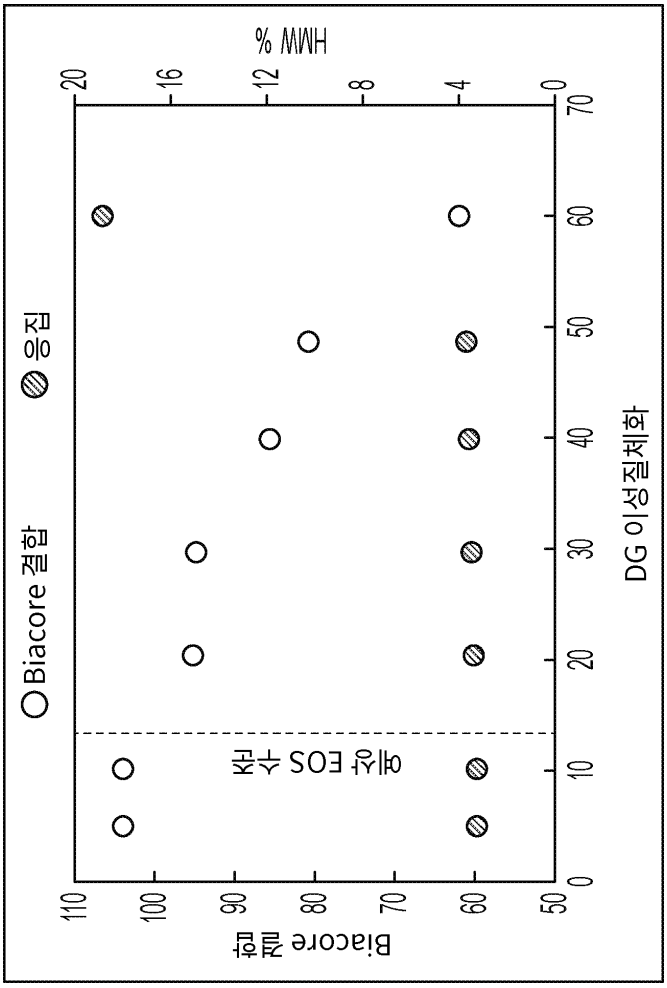
[0321] 청구범위뿐만 아니라 위의 명세서에서, "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "운반하는(carrying)", "갖는(having)", "함유하는(containing)", "수반하는(involving)", "보유하는(holding)", 및 "~로 구성된(composed of)" 등과 같은 모든 전환 어구는 개방형, 즉, 포함하나 이에 제한되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 전환 어구인 "~로 이루어진(consisting of)" 및 "본질적으로 ~로 이루어진(consisting essentially of)"만이 미국 특허청의 특허 심사 절차의 매뉴얼, 섹션 2111.03에 제시된 바와 같이 각각 폐쇄형 또는 반폐쇄형 전환 어구가 된다.

[0322] 수치값 앞에 있는 용어 "약" 및 "실질적으로"는 언급된 수치값의 ±10%를 의미한다.

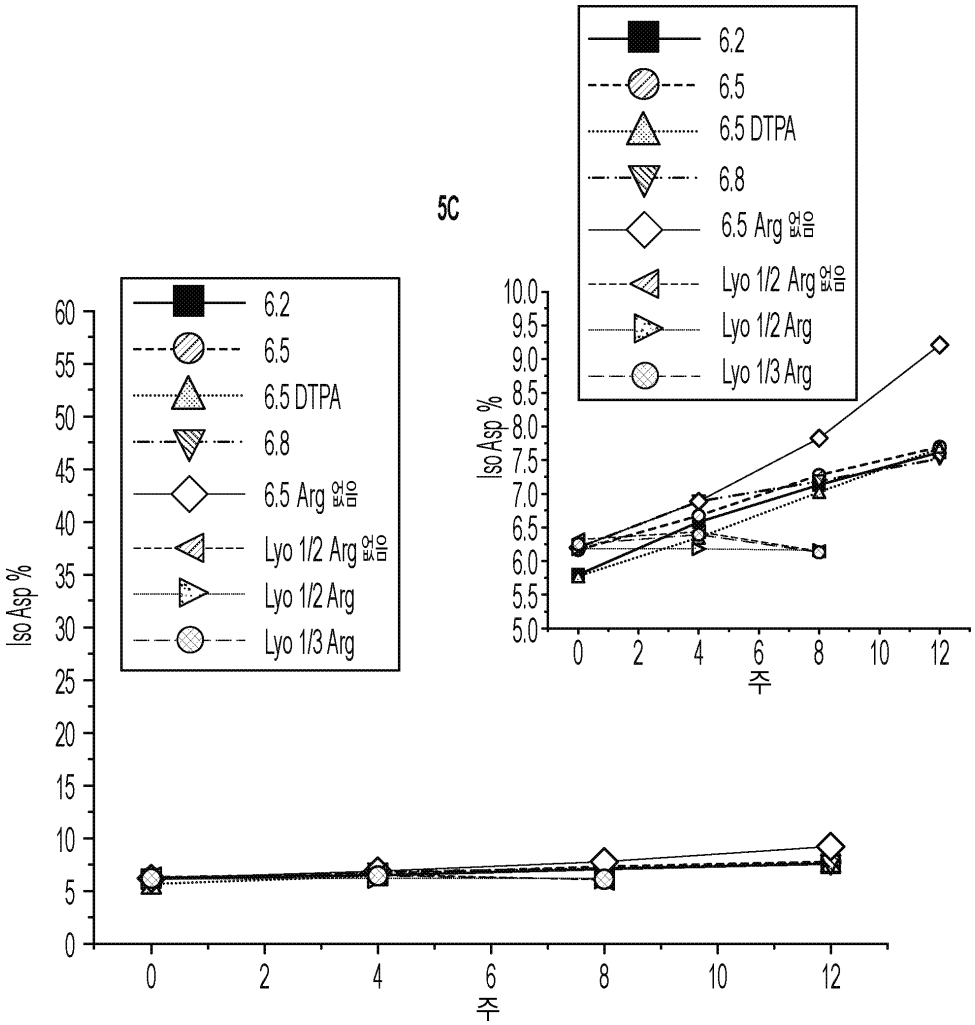
[0323] 값의 범위가 제공되는 경우, 범위의 상한과 하한을 포함하여 그 사이의 각각의 값이 본원에 구체적으로 고려되고 기재된다.

도면

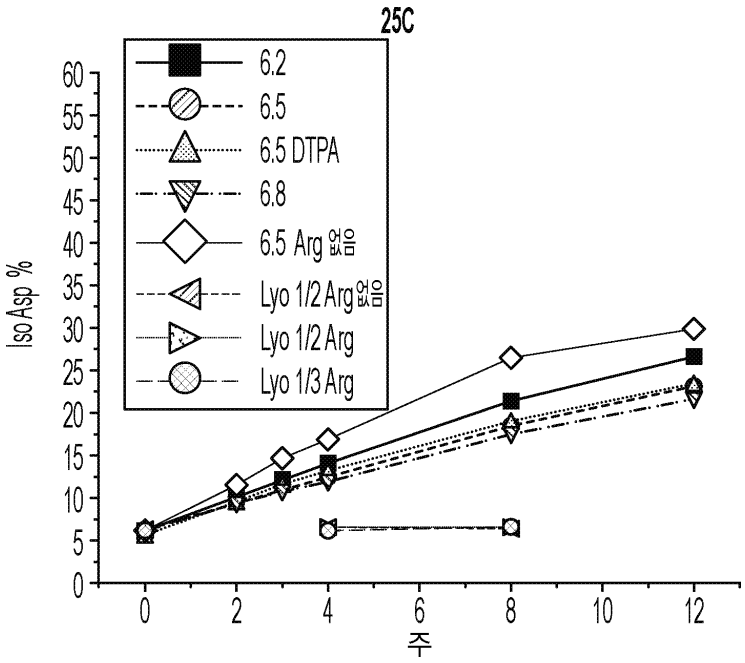
도면1


% MWH
20
16
12
8
4
0
70
60
50
40
30
20
10
0
DG 이성질체화
응집
Biacore 결합
Biacore 결합
110
100
90
80
70
60
50
용출 EOS 부피

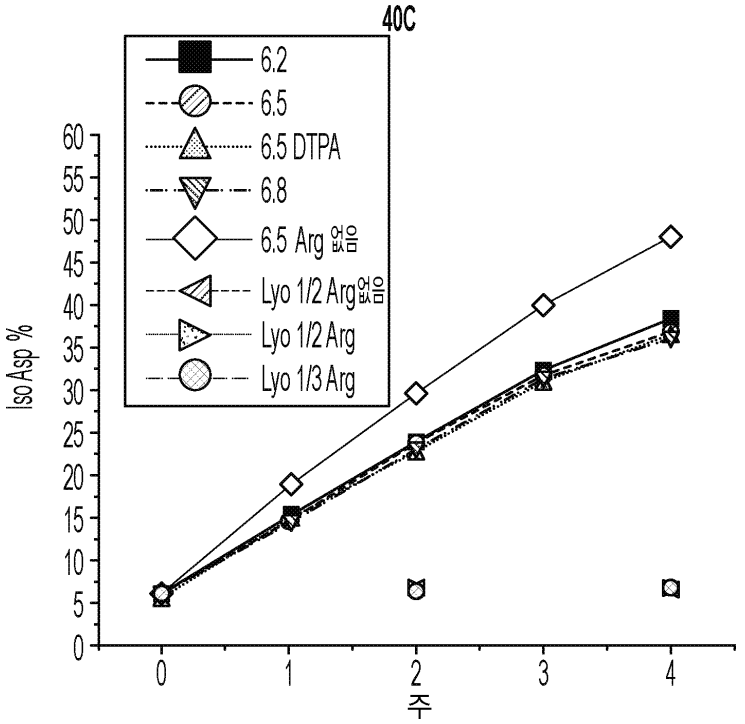
도면2a


5C
6.2
6.5
6.5 DTPA
6.8
6.5 Arg 없음
Lyo 1/2 Arg 없음
Lyo 1/2 Arg
Lyo 1/3 Arg
Iso Asp %
주

도면2b


25C
6.2
6.5
6.5 DTPA
6.8
6.5 Arg 없음
Lyo 1/2 Arg 없음
Lyo 1/2 Arg
Lyo 1/3 Arg
Iso Asp %
주

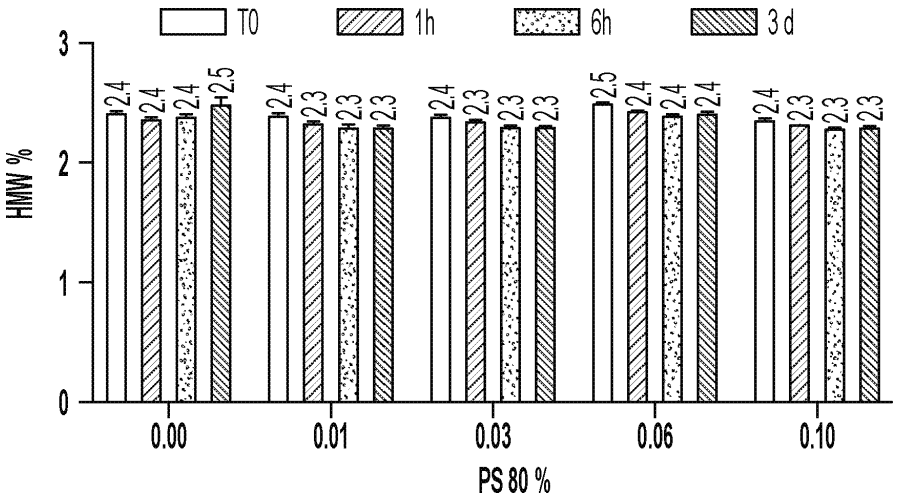
도면2c



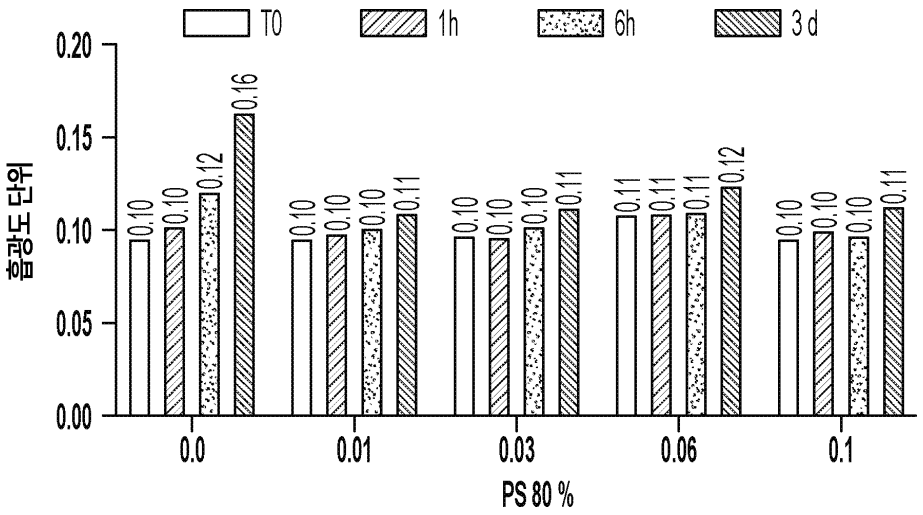
도면2d

D32G	40°C에서 주당%	25°C에서 개월당%	5°C에서 개월당%
pH 6.2	8.2	7.0	0.6
pH 6.5	7.7	5.7	0.5
pH 6.8	7.5	5.2	0.4
pH 6.5 Arg 부재	10.5	8.0	1.0
Lyo 2	0.2	0.3	0.0

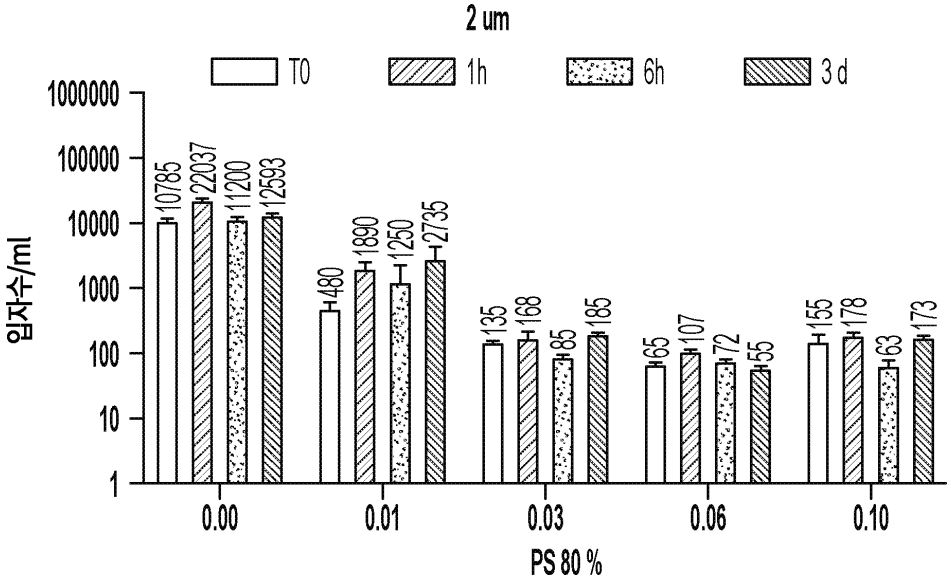
도면3a



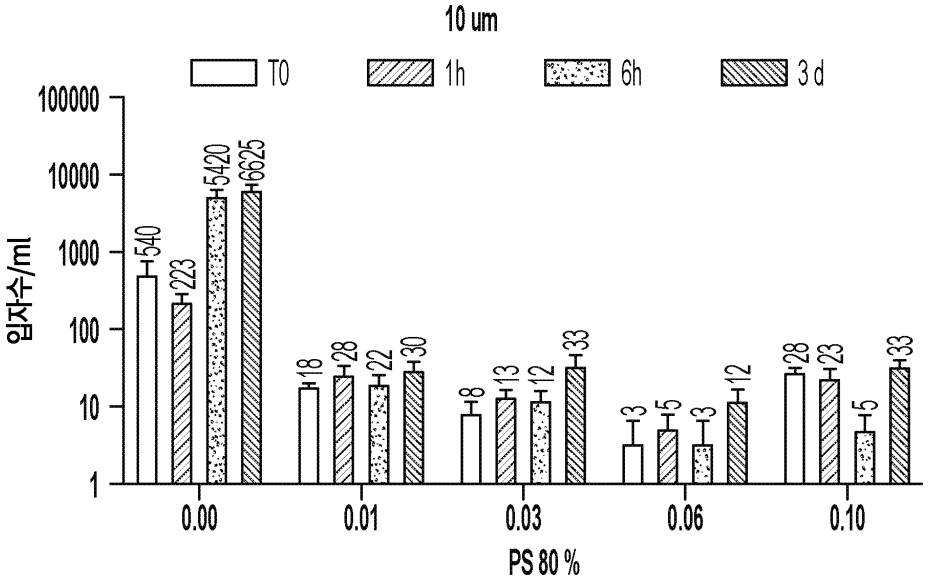
도면3b


T0
1h
6h
3 d
흡광도 단위
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.10 0.10 0.12 0.16
0.10 0.10 0.10 0.11
0.10 0.10 0.10 0.11
0.11 0.11 0.11 0.12
0.10 0.10 0.10 0.11
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
PS 80 %

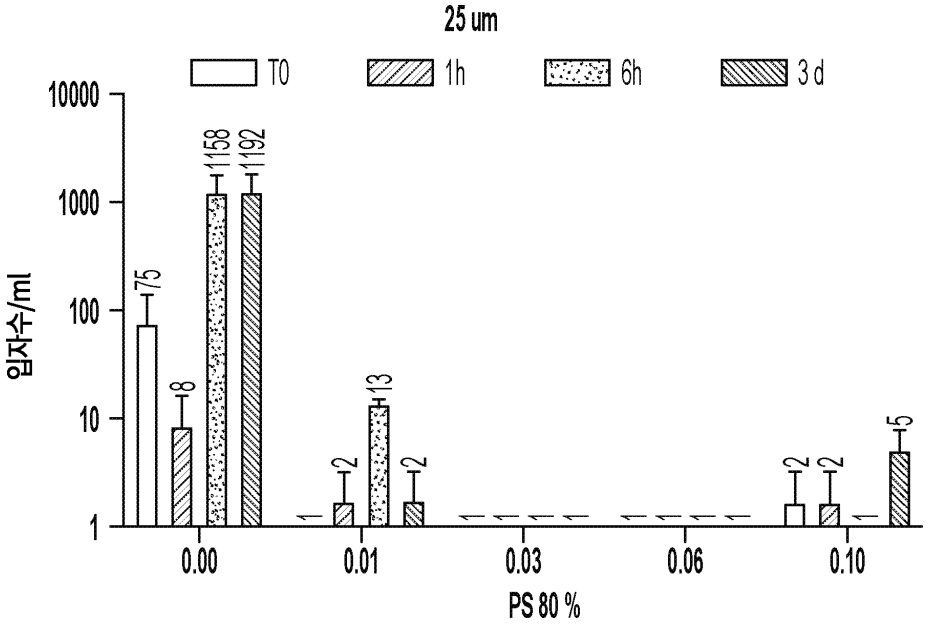
도면3c


2 um
T0
1h
6h
3 d
입자수/ml
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
10785 22037 11200 12593
480 1890 1250 2735
135 168 85 185
65 107 72 55
155 178 63 173
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS 80 %

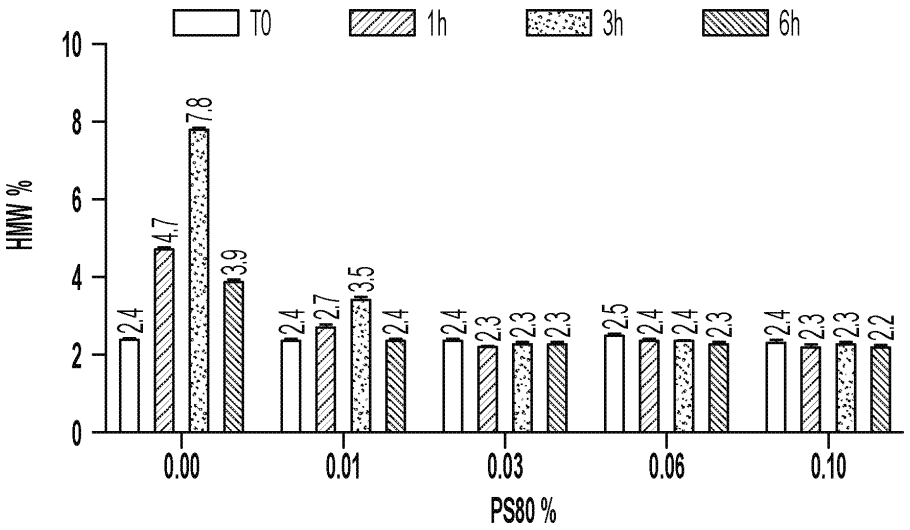
도면3d


10 um
T0
1h
6h
3 d
입자수/ml
100000
10000
1000
100
10
1
540
223
5420
6625
18
28
22
30
8
13
12
33
3
5
3
12
28
23
5
33
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS 80 %

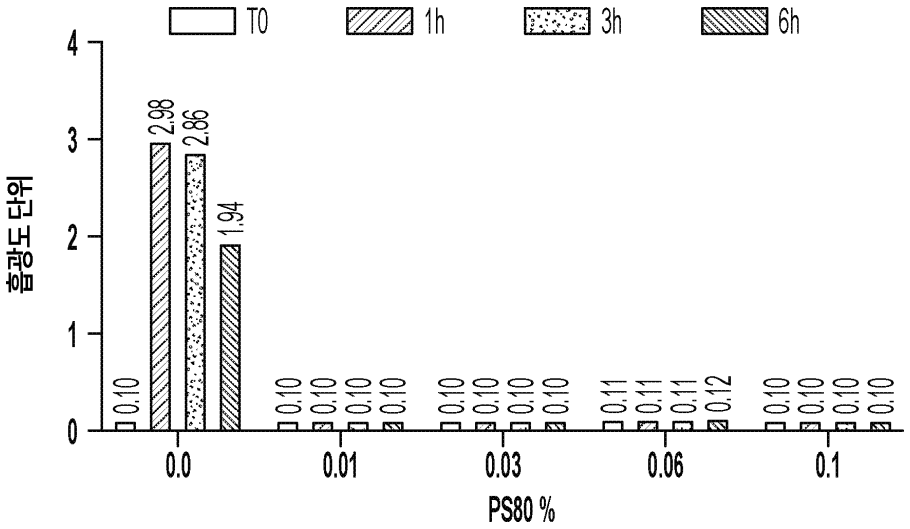
도면3e


25 um
T0
1h
6h
3 d
입자수/ml
10000
1000
100
10
1
75
8
1158
1192
1
2
13
2
1
1
1
1
1
1
1
1
2
2
1
5
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS 80 %

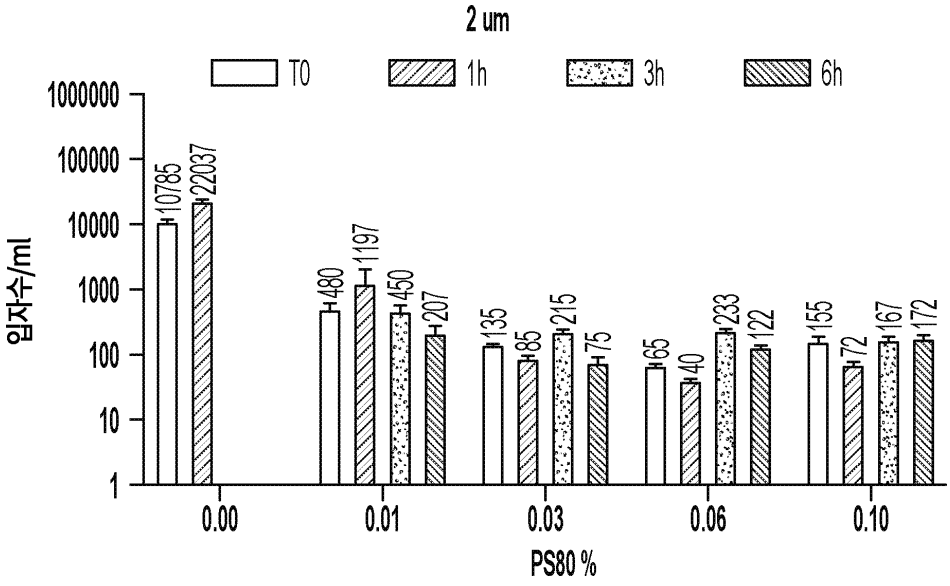
도면4a



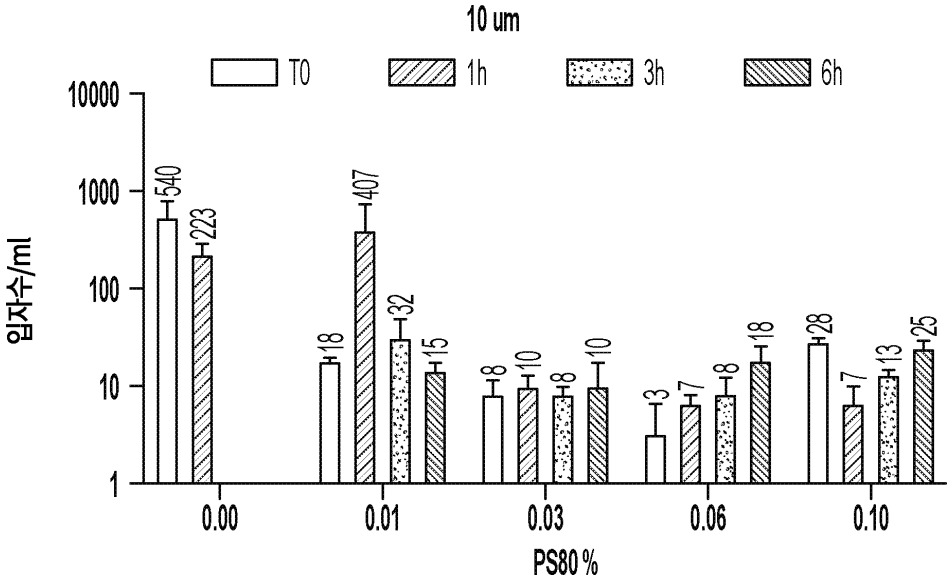
도면4b



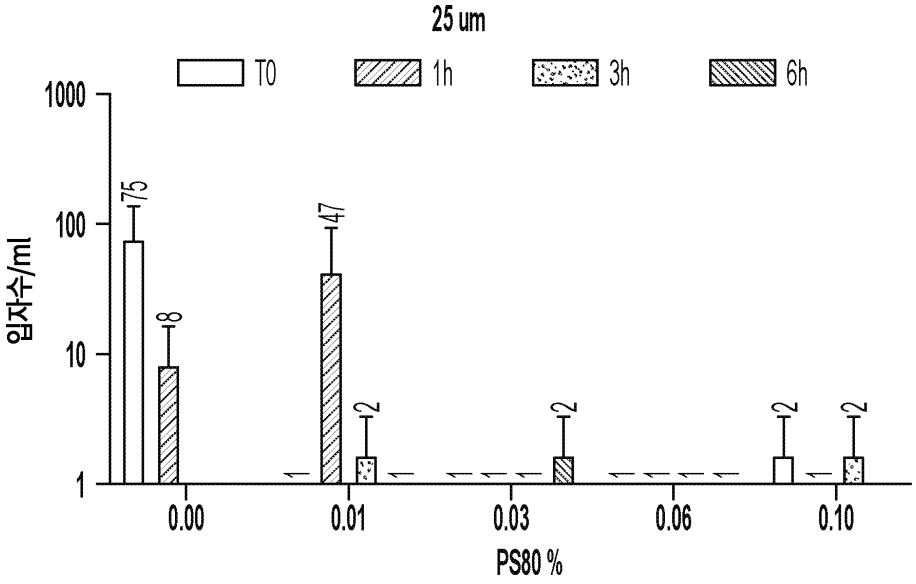
도면4c



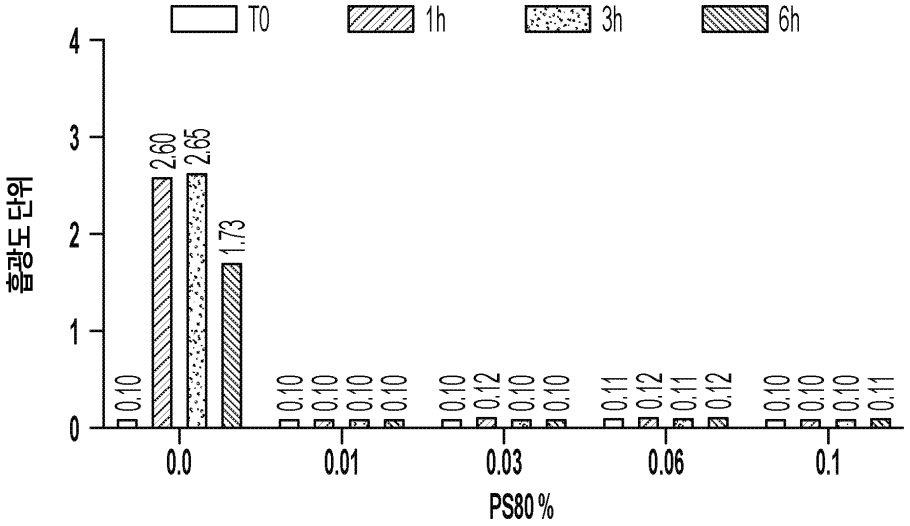
도면4d


10 um
T0
1h
3h
6h
10000
1000
100
10
1
입자수/ml
540
223
18
407
32
15
8
10
8
10
3
7
8
18
28
7
13
25
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

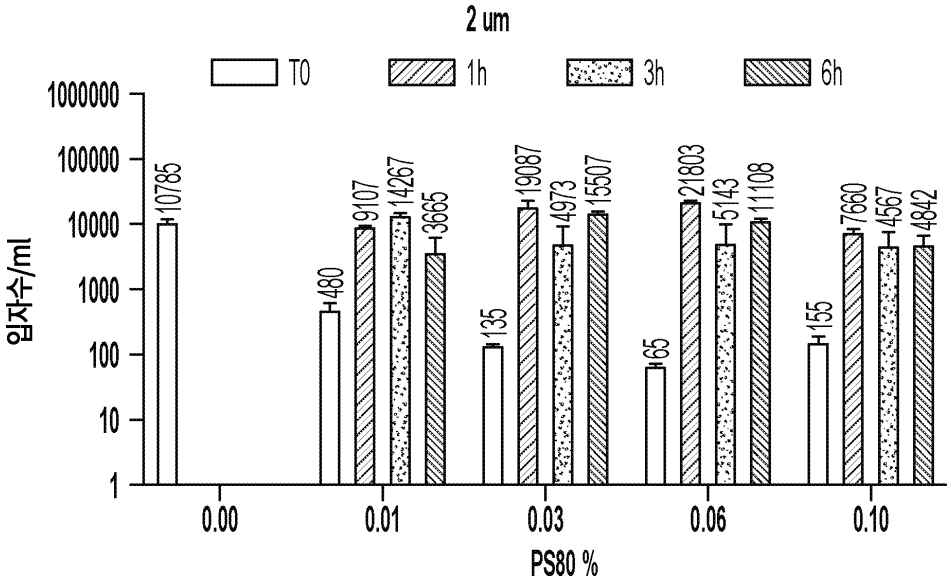
도면4e


25 um
T0
1h
3h
6h
1000
100
10
1
입자수/ml
75
8
1
47
2
1
1
1
2
1
1
1
1
2
1
2
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

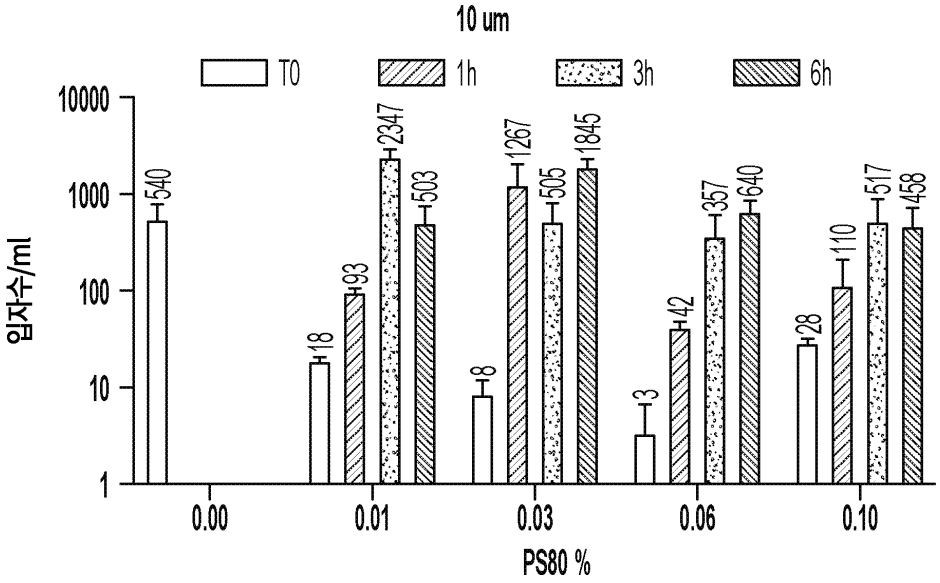
도면5a


T0
1h
3h
6h
흡광도 단위
0
1
2
3
4
0.10
2.60
2.65
1.73
0.10
0.10
0.10
0.10
0.10
0.12
0.10
0.10
0.11
0.12
0.11
0.12
0.10
0.10
0.10
0.11
0.0
0.01
0.03
0.06
0.1
PS80 %

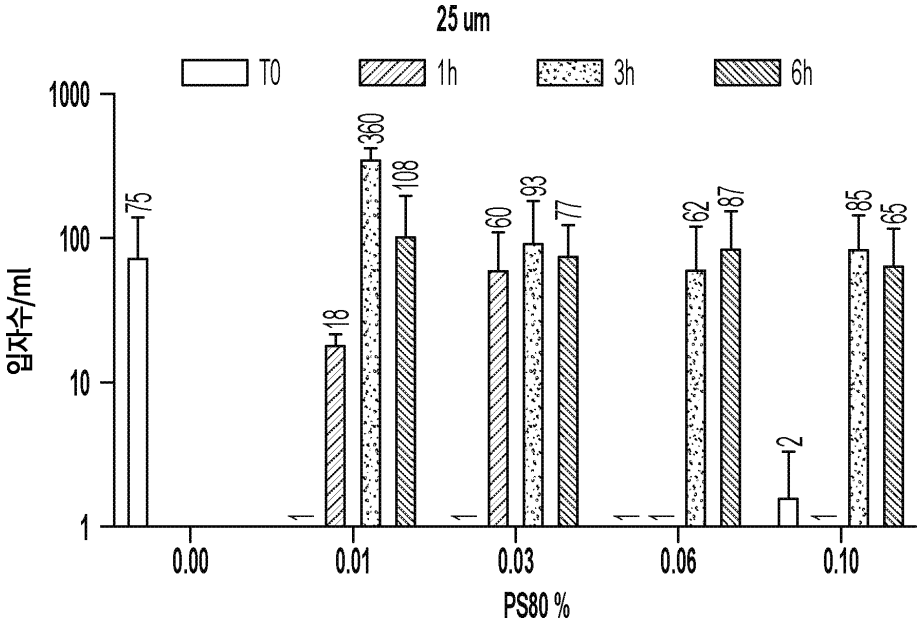
도면5b


2 um
T0
1h
3h
6h
입자수/ml
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
10785
480
9107
14267
3665
135
19087
4973
15507
65
21803
5143
11108
155
7660
4567
4842
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

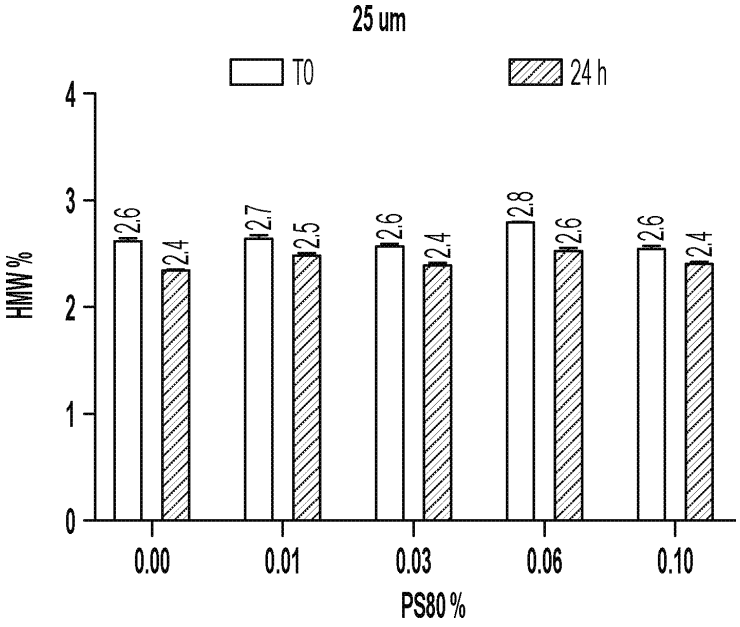
도면5c


10 um
T0
1h
3h
6h
입자수/ml
10000
1000
100
10
1
540
18
93
2347
503
8
1267
505
1845
3
42
357
640
28
110
517
458
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

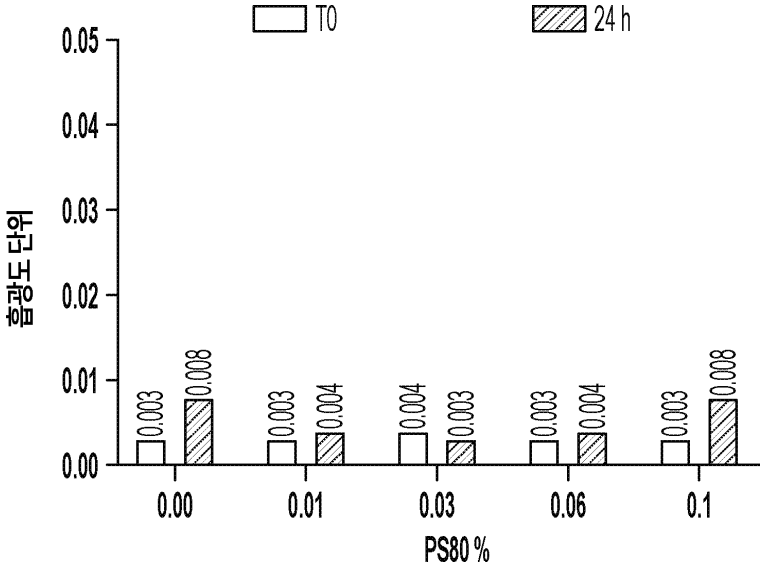
도면5d


25 um
T0
1h
3h
6h
입자수/ml
1000
100
10
1
75
1
18
360
108
1
60
93
77
1
1
62
87
2
1
85
65
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

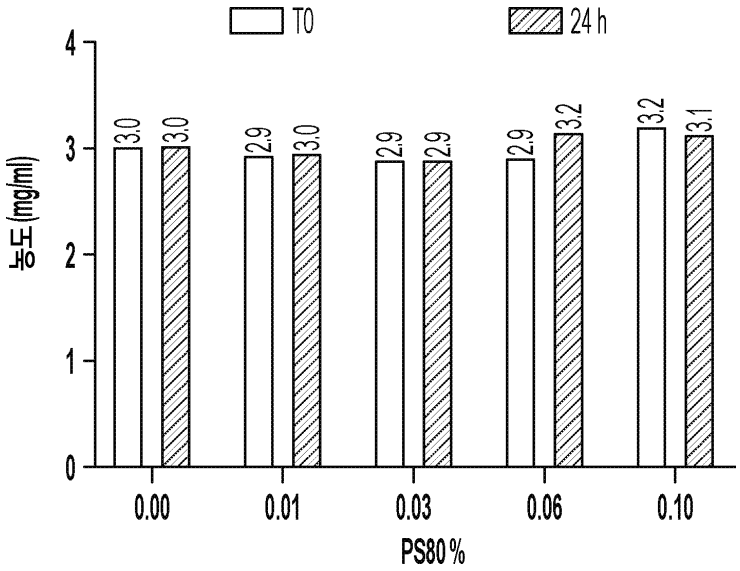
도면6a


25 um
T0
24 h
HMW %
4
3
2
1
0
2.6
2.4
2.7
2.5
2.6
2.4
2.8
2.6
2.6
2.4
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

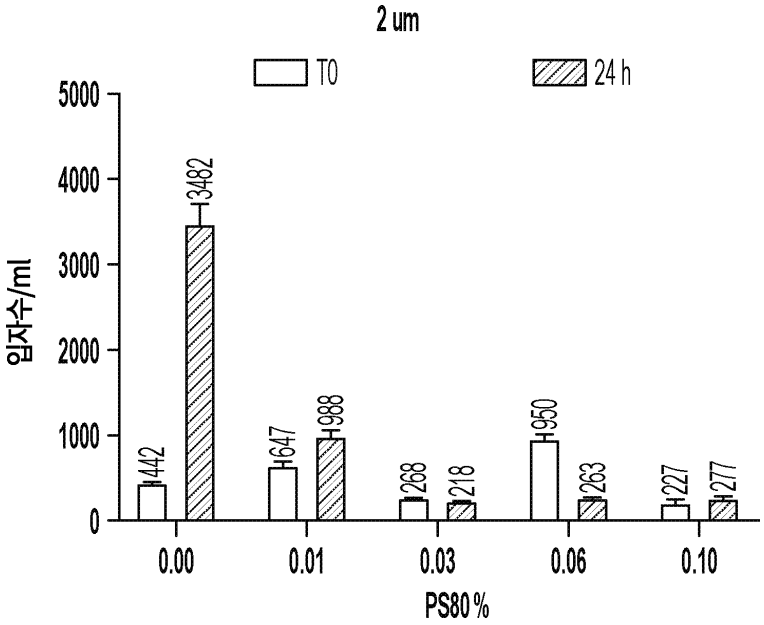
도면6b


T0
24 h
흡광도 단위
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
0.003
0.008
0.003
0.004
0.004
0.003
0.003
0.004
0.003
0.008
0.00
0.01
0.03
0.06
0.1
PS80 %

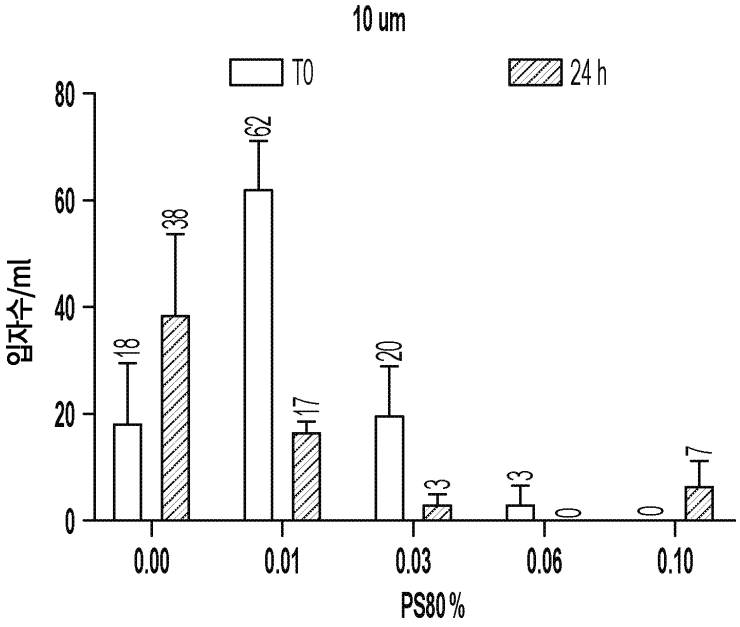
도면6c


T0
24 h
농도 (mg/ml)
4
3
2
1
0
3.0
3.0
2.9
3.0
2.9
2.9
2.9
3.2
3.2
3.1
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

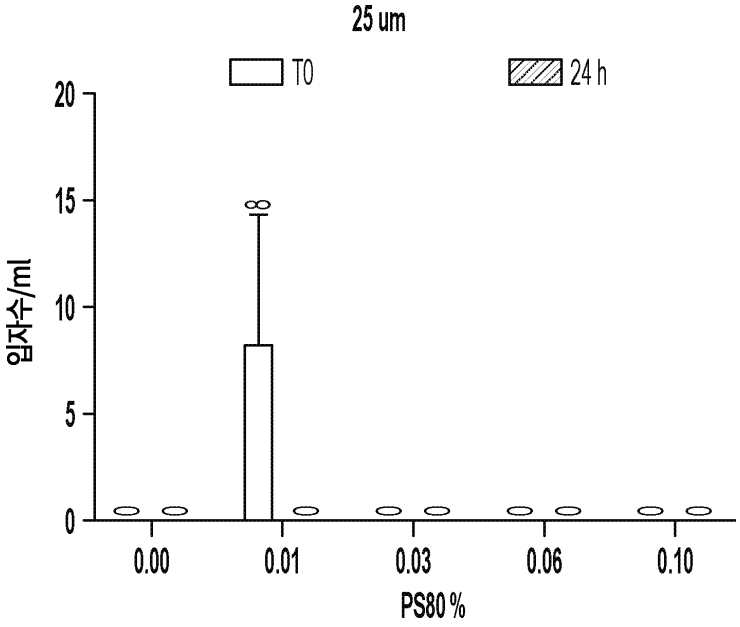
도면6d


2 um
T0
24 h
입자수/ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
442
3482
647
988
268
218
950
263
227
277
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

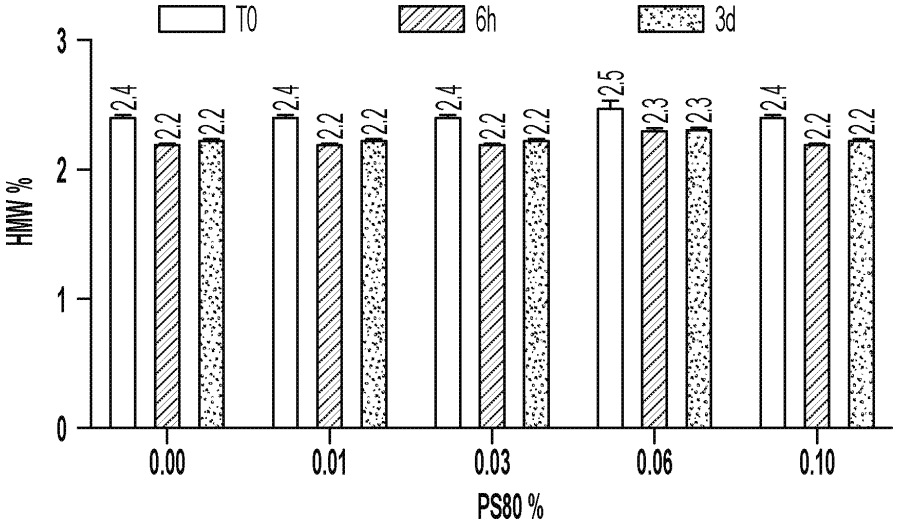
도면6e


10 um
T0
24 h
입자수/ml
80
60
40
20
0
18
38
62
17
20
3
3
0
0
7
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

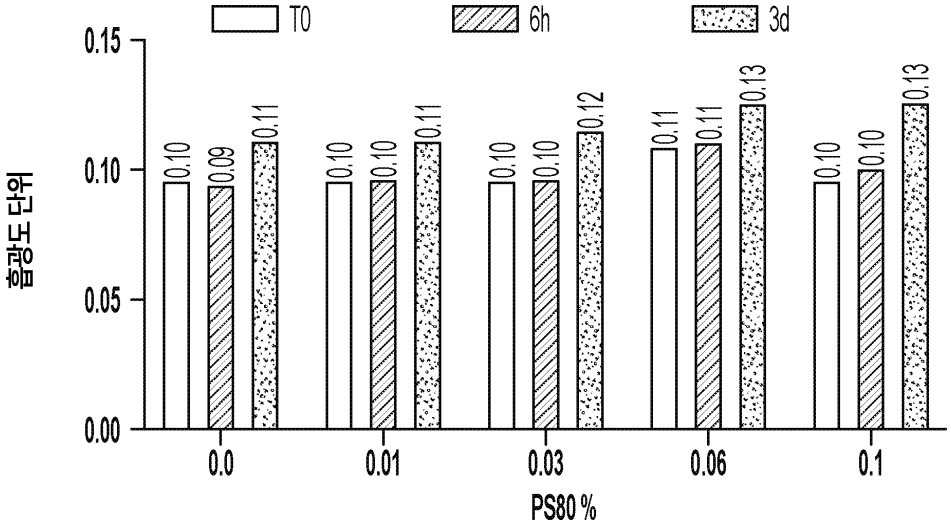
도면6f


25 um
T0
24 h
입자수/ml
20
15
10
5
0
0
0
8
0
0
0
0
0
0
0
0
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

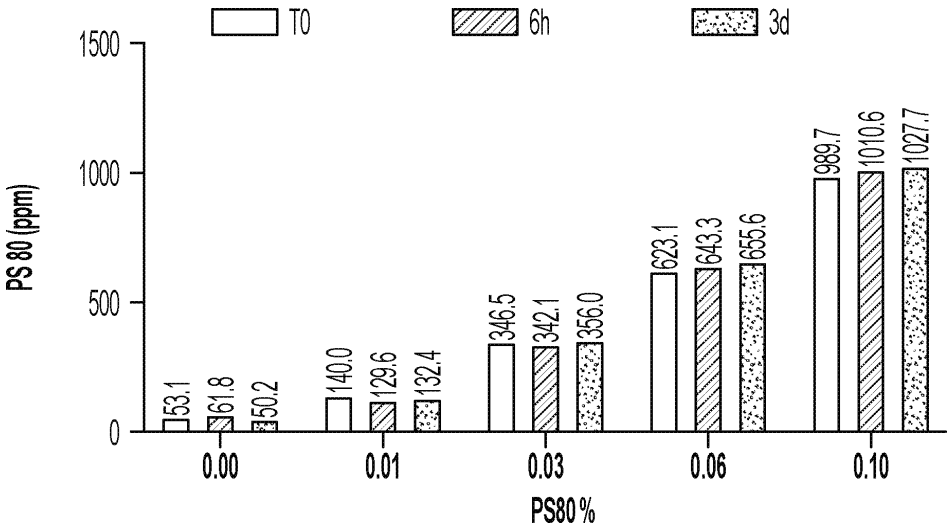
도면7a



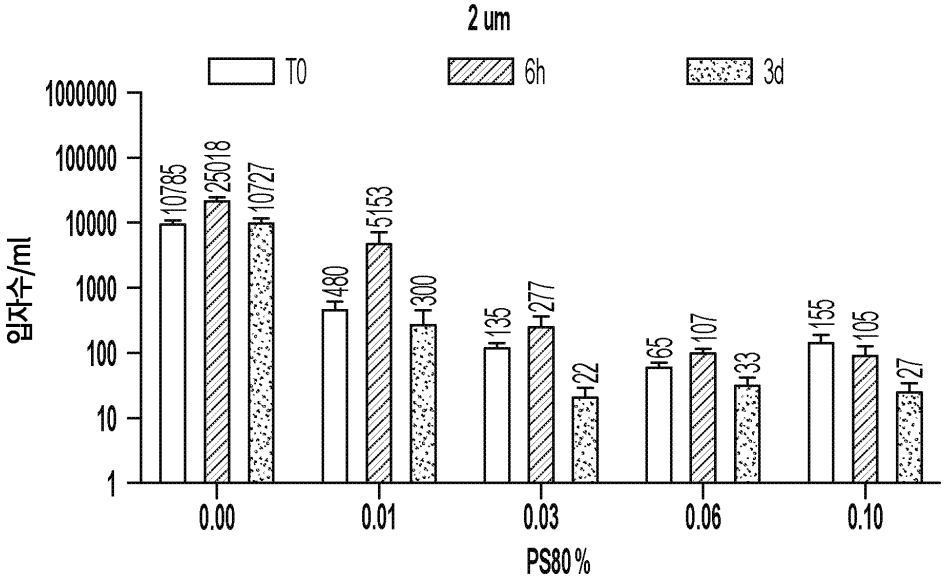
도면7b



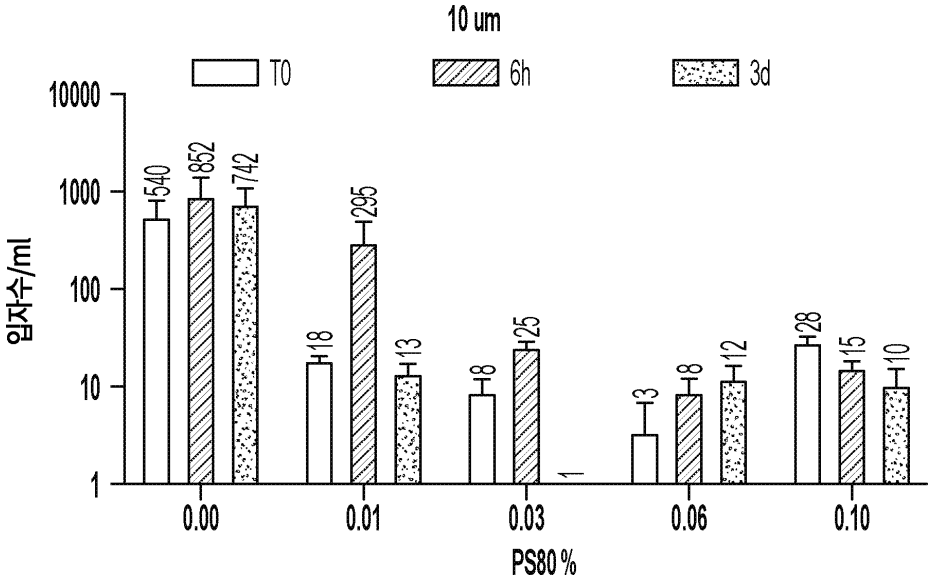
도면7c



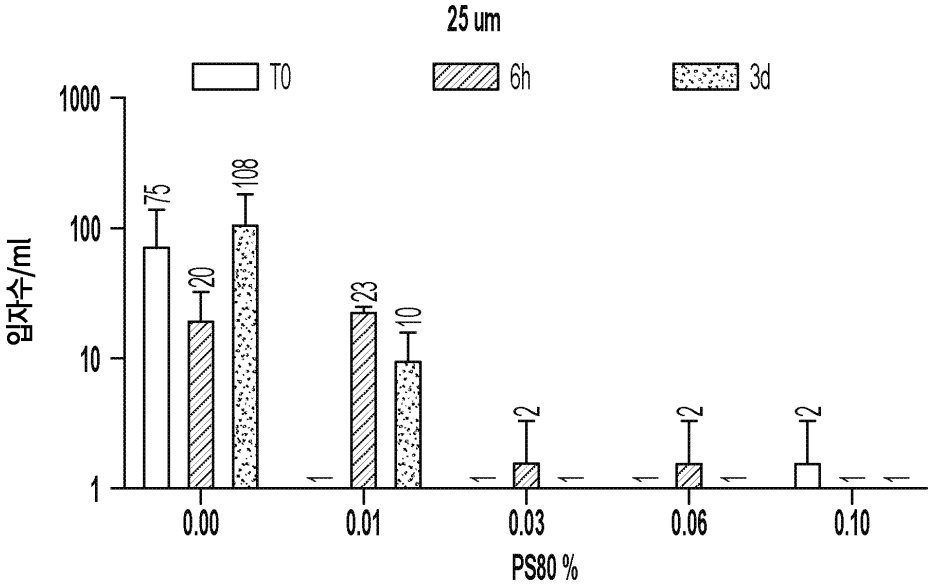
도면7d


2 um
T0
6h
3d
입자수/ml
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
10785
25018
10727
480
5153
300
135
277
22
65
107
33
155
105
27
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

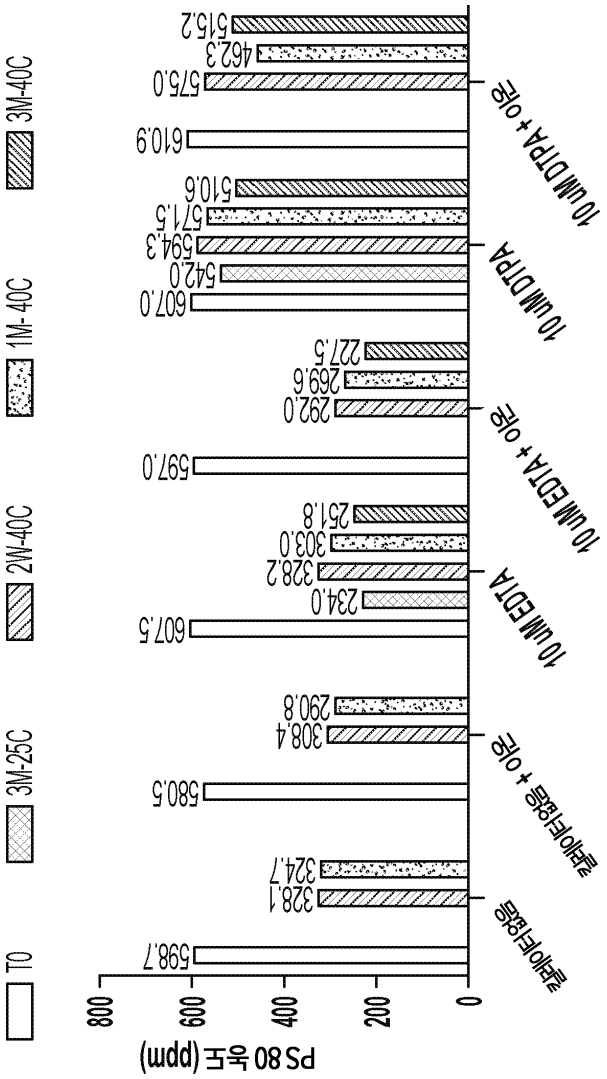
도면7e


10 um
T0
6h
3d
입자수/ml
10000
1000
100
10
1
540
852
742
18
295
13
8
25
1
3
8
12
28
15
10
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

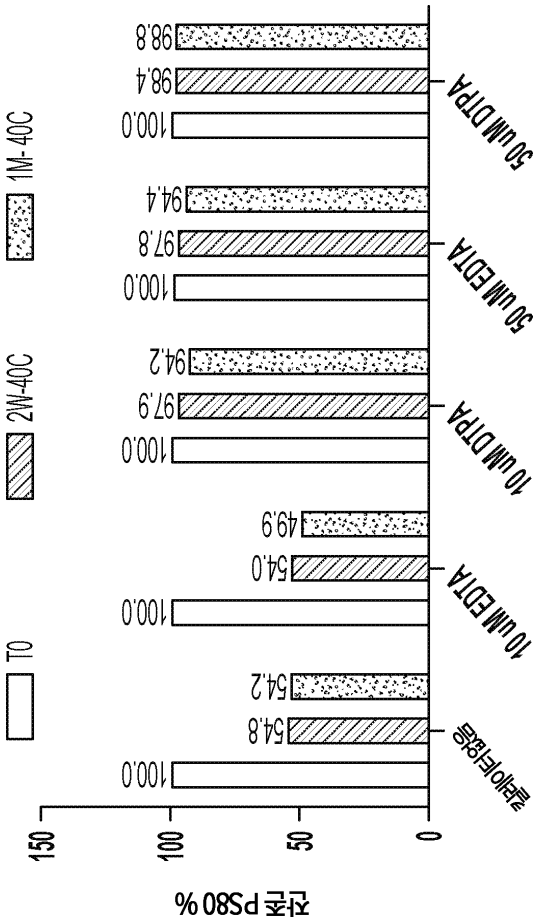
도면7f


25 um
T0
6h
3d
1000
100
10
1
입자수/ml
75
20
108
23
10
2
2
2
0.00
0.01
0.03
0.06
0.10
PS80 %

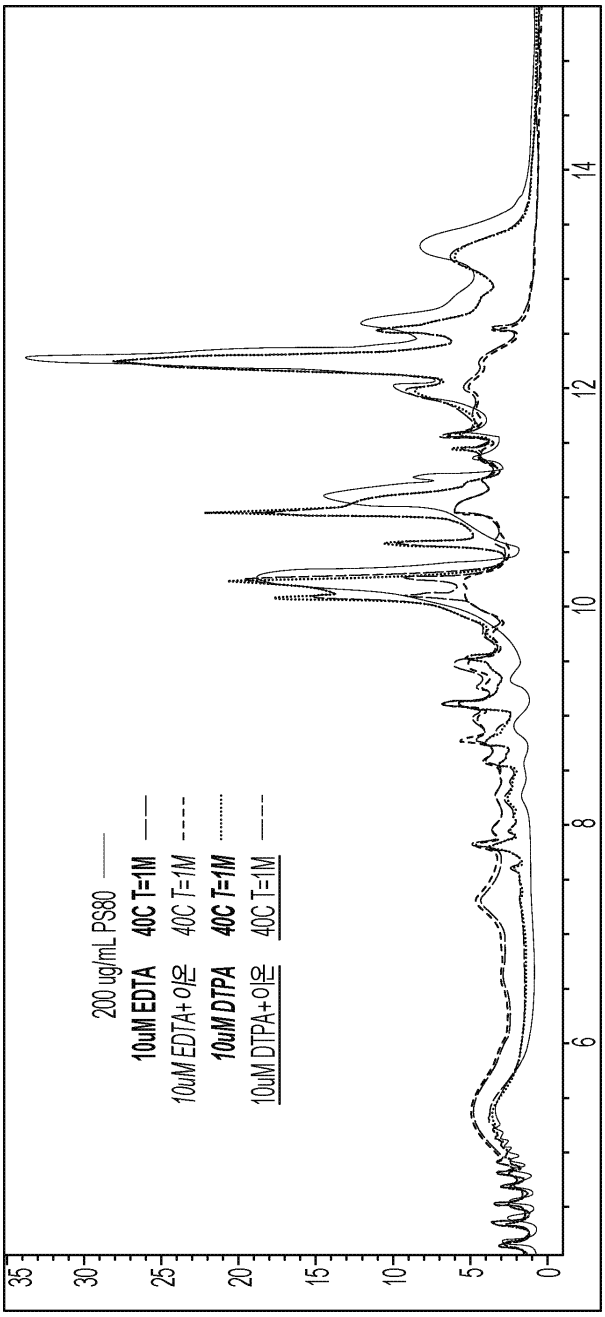
도면8a


T0
3M-25C
2W-40C
1M-40C
3M-40C
598.7
328.1
324.7
580.5
308.4
290.8
607.5
234.0
328.2
303.0
251.8
597.0
292.0
269.6
227.5
607.0
542.0
594.3
571.5
510.6
610.9
575.0
462.3
515.2
PS 80 농도 (ppm)
800
600
400
200
0
10uM EDTA
10uM EDTA + 이온
10uM DTPA
10uM DTPA + 이온

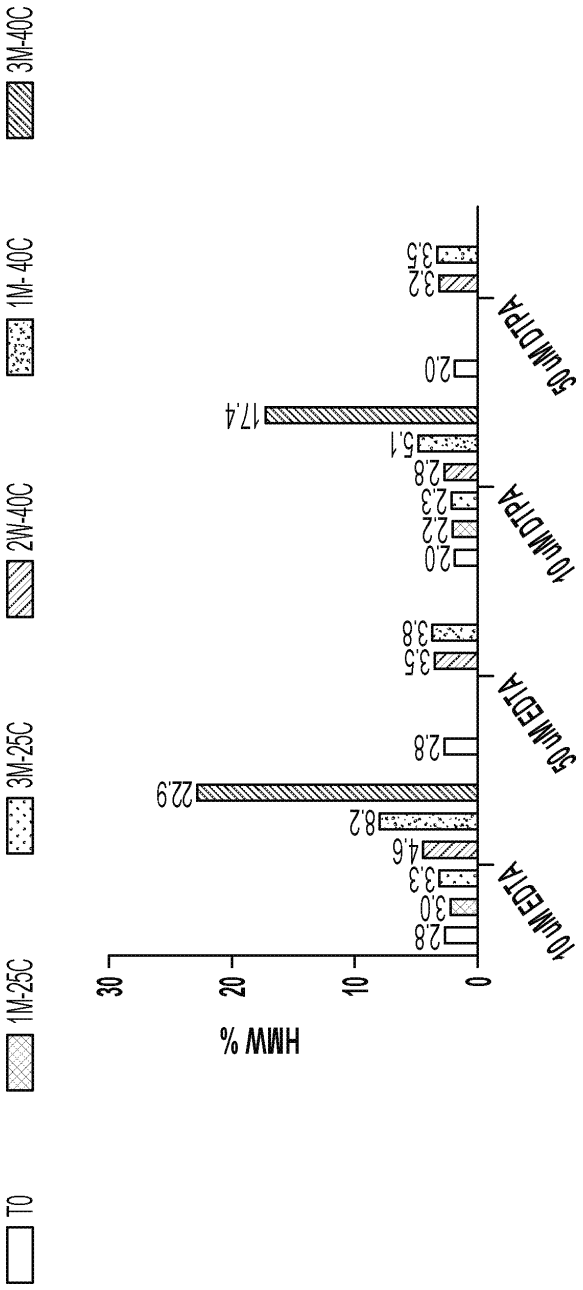
도면8b


T0
2W-40C
1M-40C
100.0
54.8
54.2
100.0
54.0
49.9
100.0
97.9
94.2
100.0
97.8
94.4
100.0
98.4
98.8
10uM EDTA
10uM DTPA
50uM EDTA
50uM DTPA
150
100
50
0
잔존 PS80 %

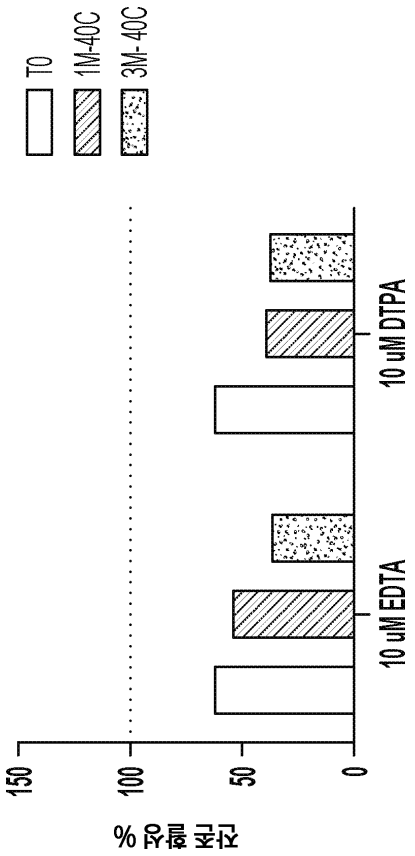
도면8c


200 ug/mL PS80
10uM EDTA 40C T=1M
10uM EDTA+이온 40C T=1M
10uM DTPA 40C T=1M
10uM DTPA+이온 40C T=1M
0
5
10
15
20
25
30
35
6
8
10
12
14

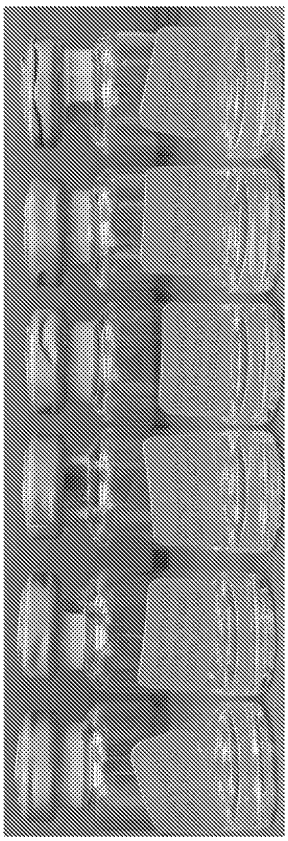
도면8d


T0
1M-25C
3M-25C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
% MW H
0
10
20
30
10 uM EDTA
2.8
3.0
3.3
4.6
8.2
22.9
50 uM EDTA
2.8
3.5
3.8
10 uM DTPA
2.0
2.2
2.3
2.8
5.1
17.4
50 uM DTPA
2.0
3.2
3.5

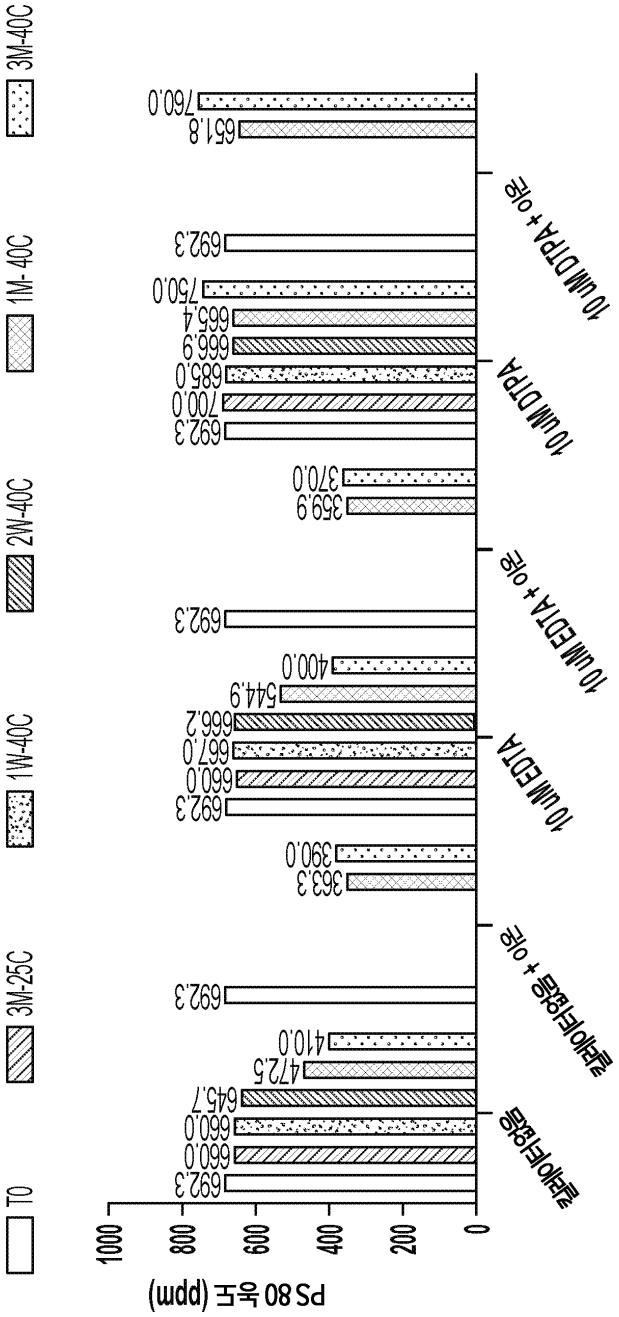
도면8e



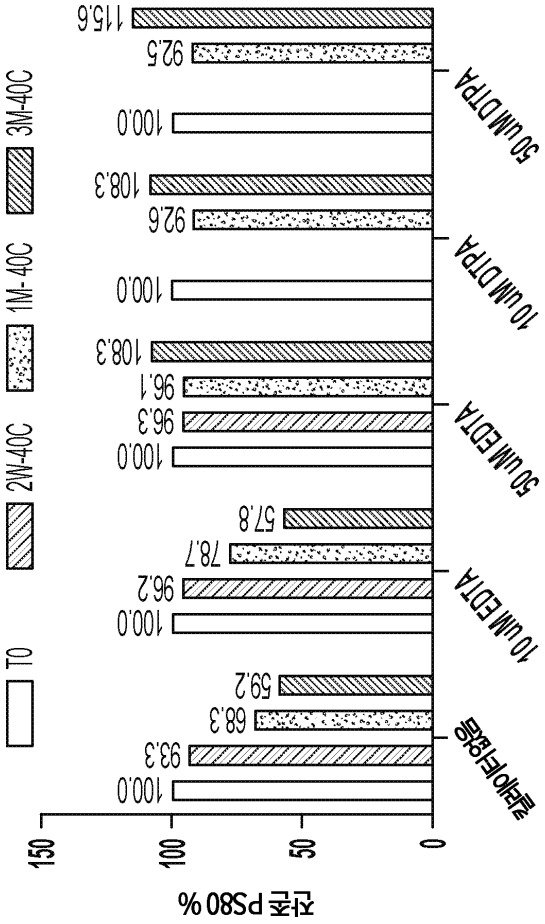
도면9



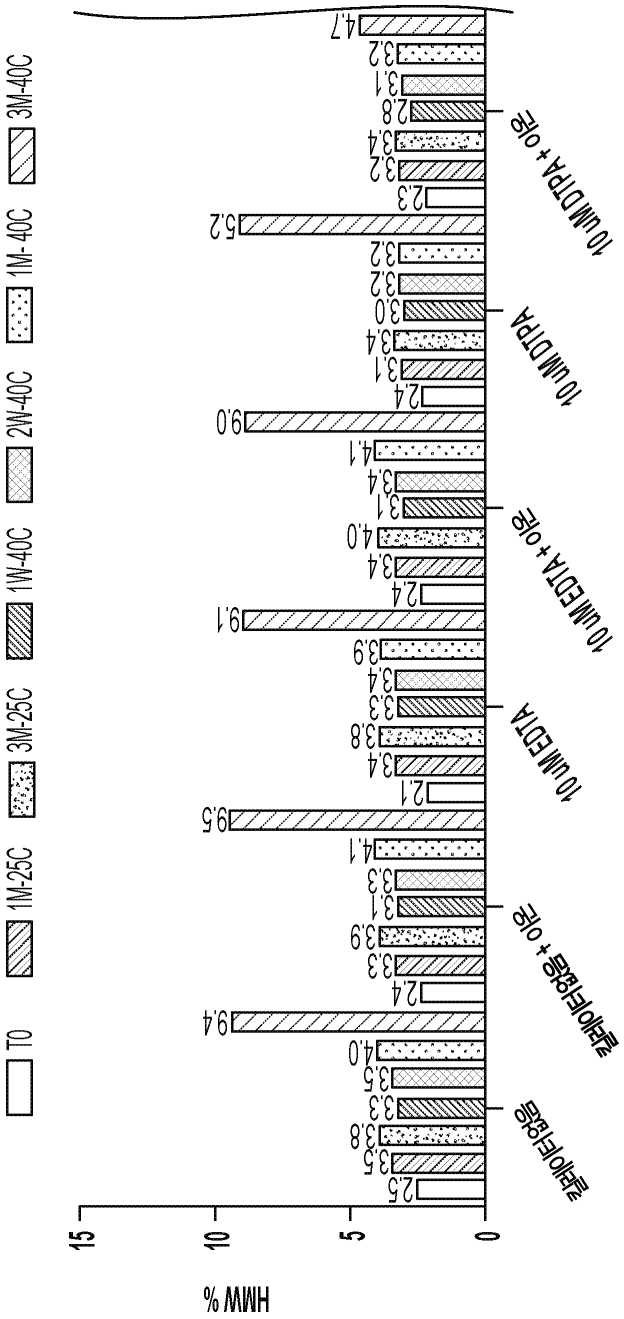
도면10a


T0
3M-25C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1000
800
600
400
200
0
692.3
660.0
660.0
645.7
472.5
410.0
692.3
363.3
390.0
692.3
660.0
667.0
666.2
544.9
400.0
692.3
359.9
370.0
692.3
700.0
685.0
666.9
665.4
750.0
692.3
651.8
760.0
10 uM EDTA
10 uM EDTA + 이온
10 uM DTPA
10 uM DTPA + 이온

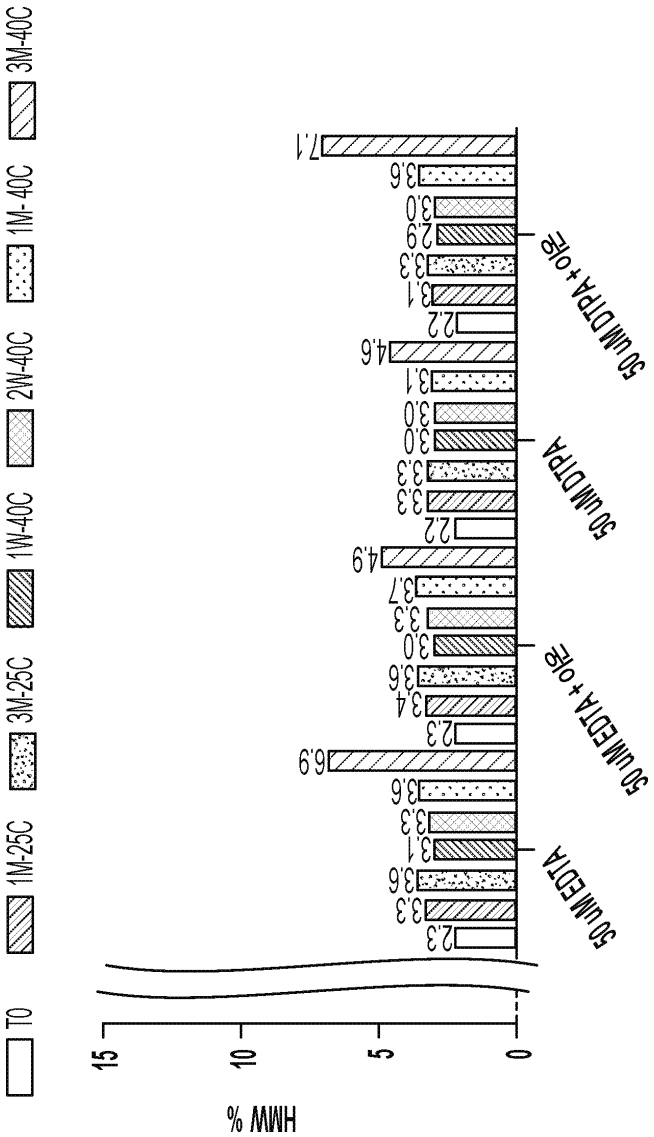
도면10b


T0
2W-40C
1M-40C
3M-40C
잔존 PS80 %
150
100
50
0
컨트롤
100.0
93.3
68.3
59.2
10uM EDTA
100.0
96.2
78.7
57.8
50uM EDTA
100.0
96.3
96.1
108.3
10uM DTPA
100.0
92.6
108.3
50uM DTPA
100.0
92.5
115.6

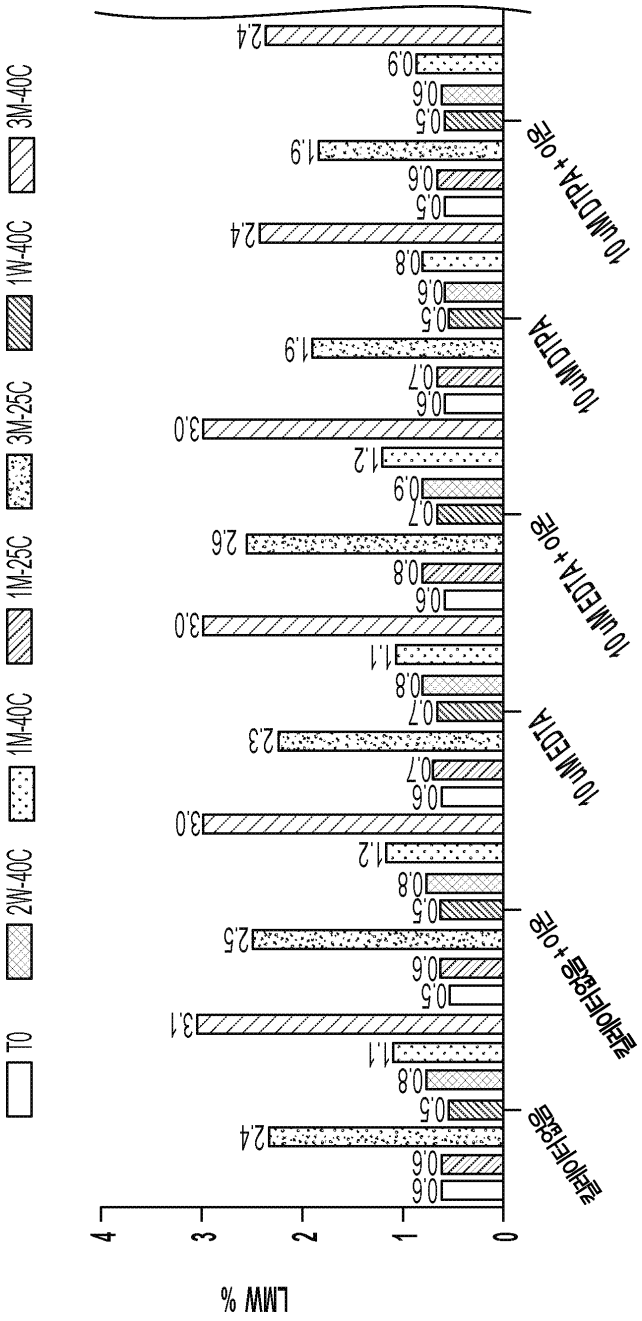
도면10ca


T0
1M-25C
3M-25C
1W-40C
2W-40C
1M-40C
3M-40C
HMW %
0
5
10
15
2.5
3.5
3.8
3.3
3.5
4.0
9.4
2.4
3.3
3.9
3.1
3.3
4.1
9.5
2.1
3.4
3.8
3.3
3.4
3.9
9.1
2.4
3.4
4.0
3.1
3.4
4.1
9.0
2.4
3.1
3.4
3.0
3.2
3.2
5.2
2.3
3.2
3.4
2.8
3.1
3.2
4.7
10uM DTPA + 이온
10uM DTPA
10uM EDTA + 이온
10uM EDTA
질레이티용물 + 이온
질레이티용물

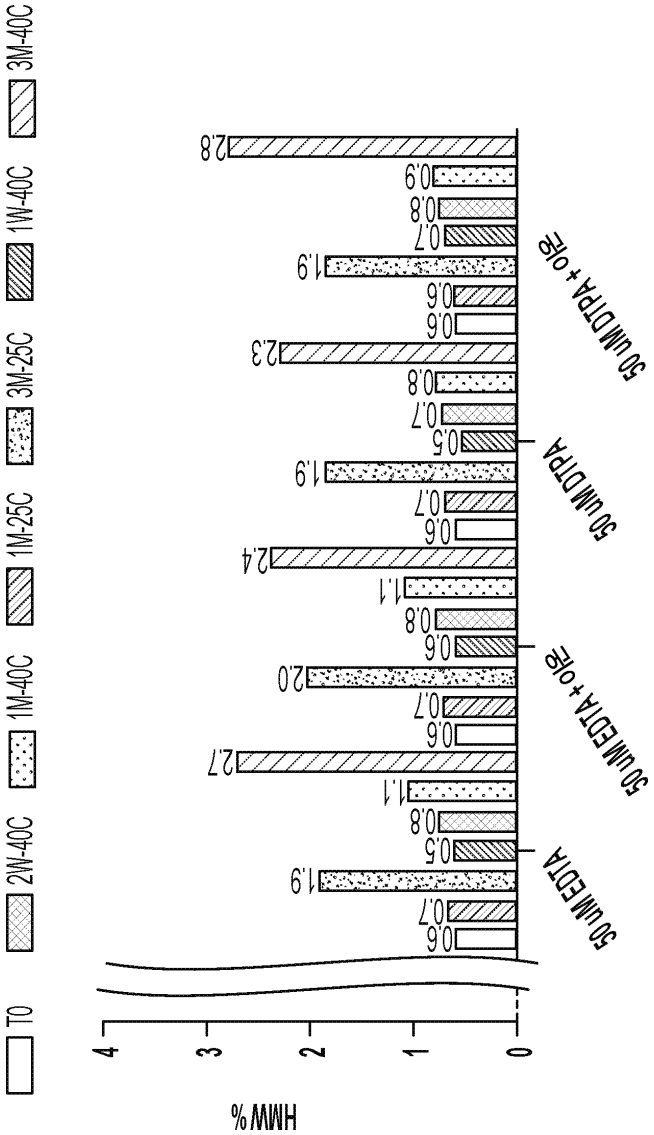
도면10cb


T0
1M-25C
3M-25C
1W-40C
2W-40C
1M-40C
3M-40C
% MWH
15
10
5
0
50uM EDTA
50uM EDTA+oil
50uM DTPA
50uM DTPA+oil

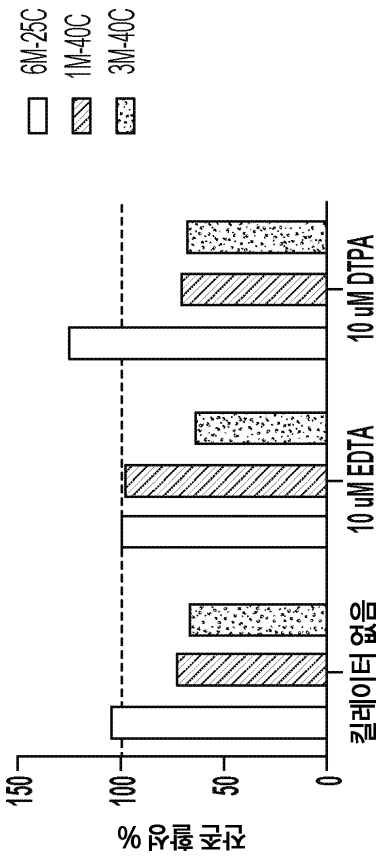
도면10da


T0
2W-40C
1M-40C
1M-25C
3M-25C
1W-40C
3M-40C
LMW %
0
1
2
3
4
10 uM DTPA + 이온
10 uM DTPA
10 uM EDTA + 이온
10 uM EDTA
2ℓ-이타원음 + 이온
2ℓ-이타원음

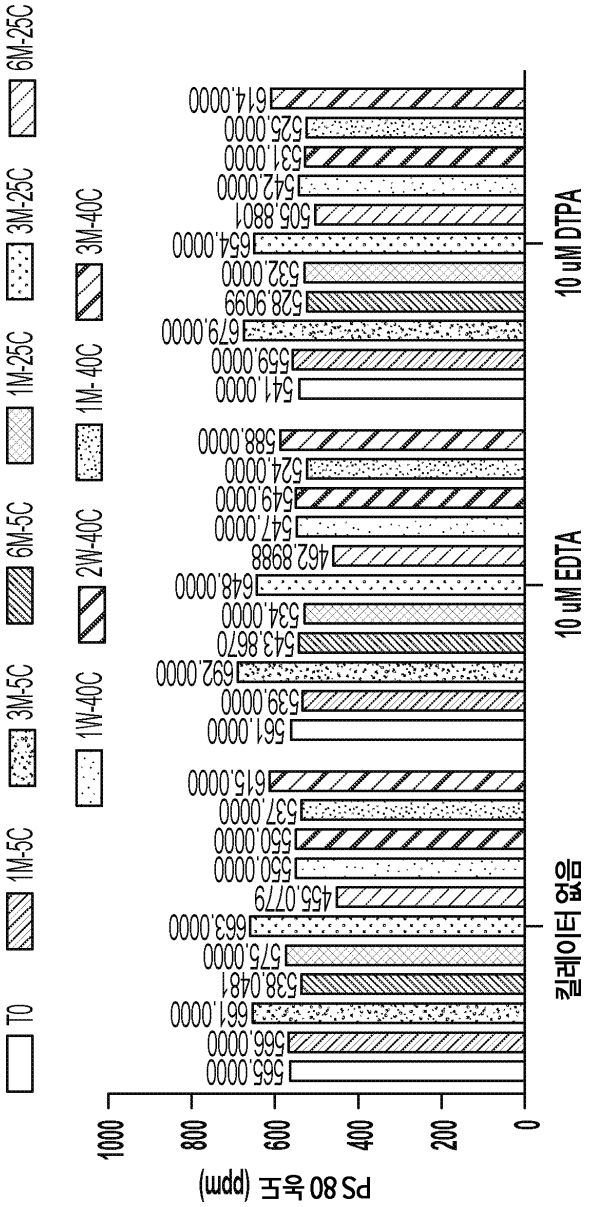
도면10db


T0
2W-40C
1M-40C
1M-25C
3M-25C
1W-40C
3M-40C
HMW%
4
3
2
1
0
50uM EDTA
50uM EDTA+oil
50uM DTPA
50uM DTPA+oil
0.6
0.7
1.9
0.5
0.8
1.1
2.7
0.6
0.7
2.0
0.6
0.8
1.1
2.4
0.6
0.7
1.9
0.5
0.7
0.8
2.3
0.6
0.6
1.9
0.7
0.8
0.9
2.8

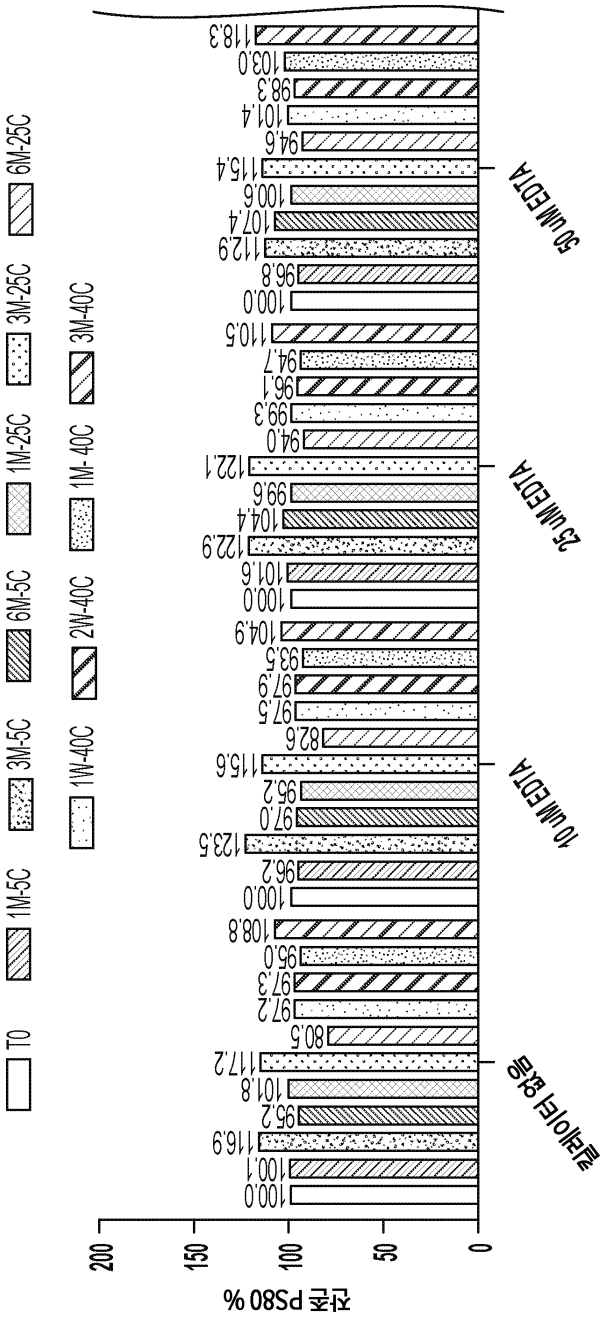
도면10e


6M-25C
1M-40C
3M-40C
잔존 활성 %
150
100
50
0
킬레이터 없음
10 uM EDTA
10 uM DTPA

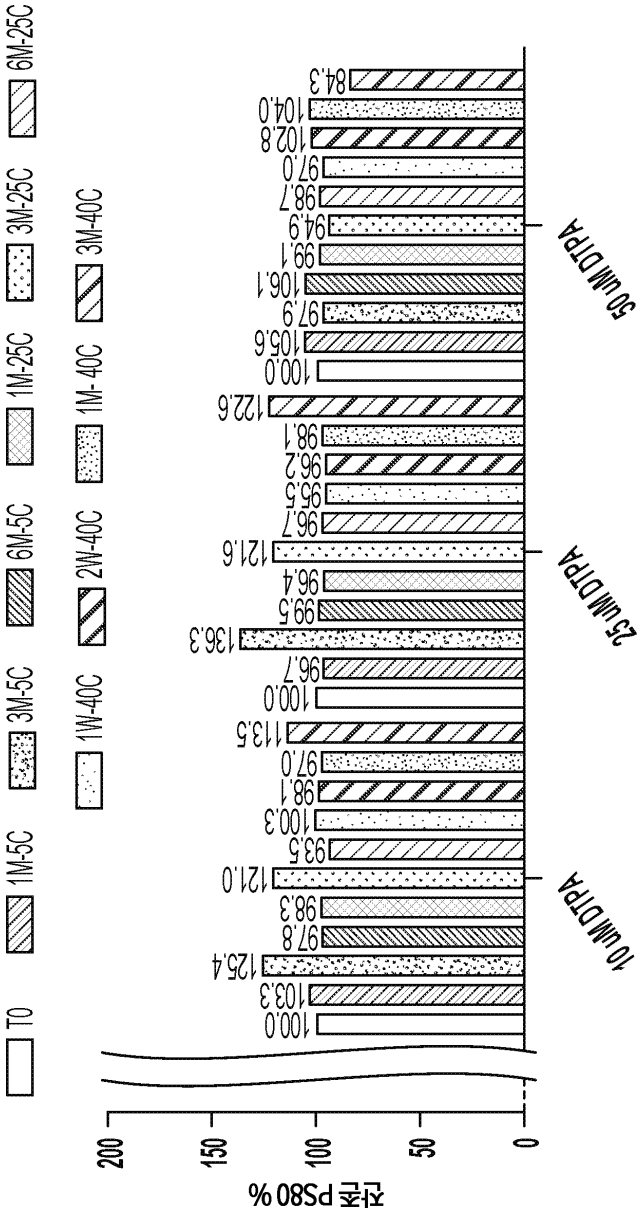
도면11a


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
2W-40C
1W-40C
1M- 40C
1M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
PS 80 농도 (ppm)
0
200
400
600
800
1000
킬레이터 없음
10 uM EDTA
10 uM DTPA
565.0000
566.0000
661.0000
538.0481
575.0000
663.0000
455.0779
550.0000
550.0000
537.0000
615.0000
561.0000
539.0000
692.0000
543.8670
534.0000
648.0000
462.8988
547.0000
549.0000
524.0000
588.0000
541.0000
559.0000
679.0000
528.9099
532.0000
654.0000
505.8801
542.0000
531.0000
525.0000
614.0000

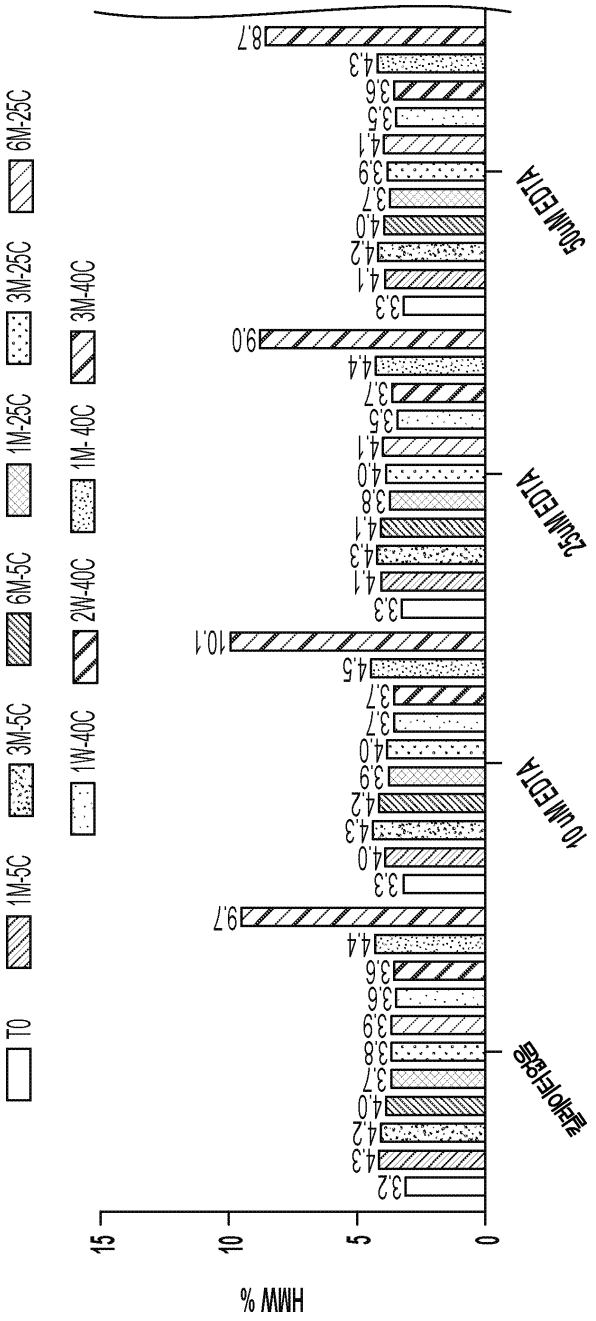
도면11ba


TO
1M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
3M-25C
6M-25C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
100.0
100.1
116.9
95.2
101.8
117.2
80.5
97.2
97.3
95.0
108.8
100.0
96.2
123.5
97.0
95.2
115.6
82.6
97.5
97.9
93.5
104.9
100.0
101.6
122.9
104.4
99.6
122.1
94.0
99.3
96.1
94.7
110.5
100.0
96.8
112.9
107.4
100.6
115.4
94.6
101.4
98.3
103.0
118.3
200
150
100
50
0
잔존 PS80 %
10 uM EDTA
25 uM EDTA
50 uM EDTA
필리아티 없음

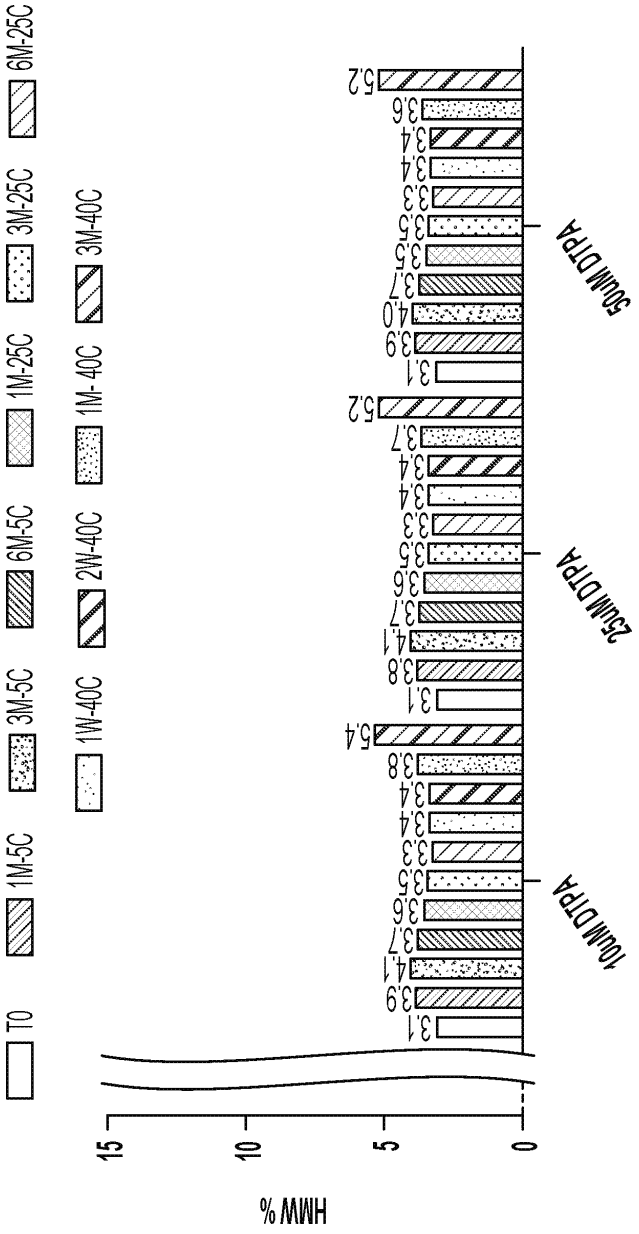
도면11bb


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
1M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
잔존 PS80 %
200
150
100
50
0
10 uM DTPA
25 uM DTPA
50 uM DTPA
100.0
103.3
125.4
97.8
98.3
121.0
93.5
100.3
98.1
97.0
113.5
100.0
96.7
136.3
99.5
96.4
121.6
96.7
95.5
96.2
98.1
122.6
100.0
105.6
97.9
106.1
99.1
94.9
98.7
97.0
102.8
104.0
84.3

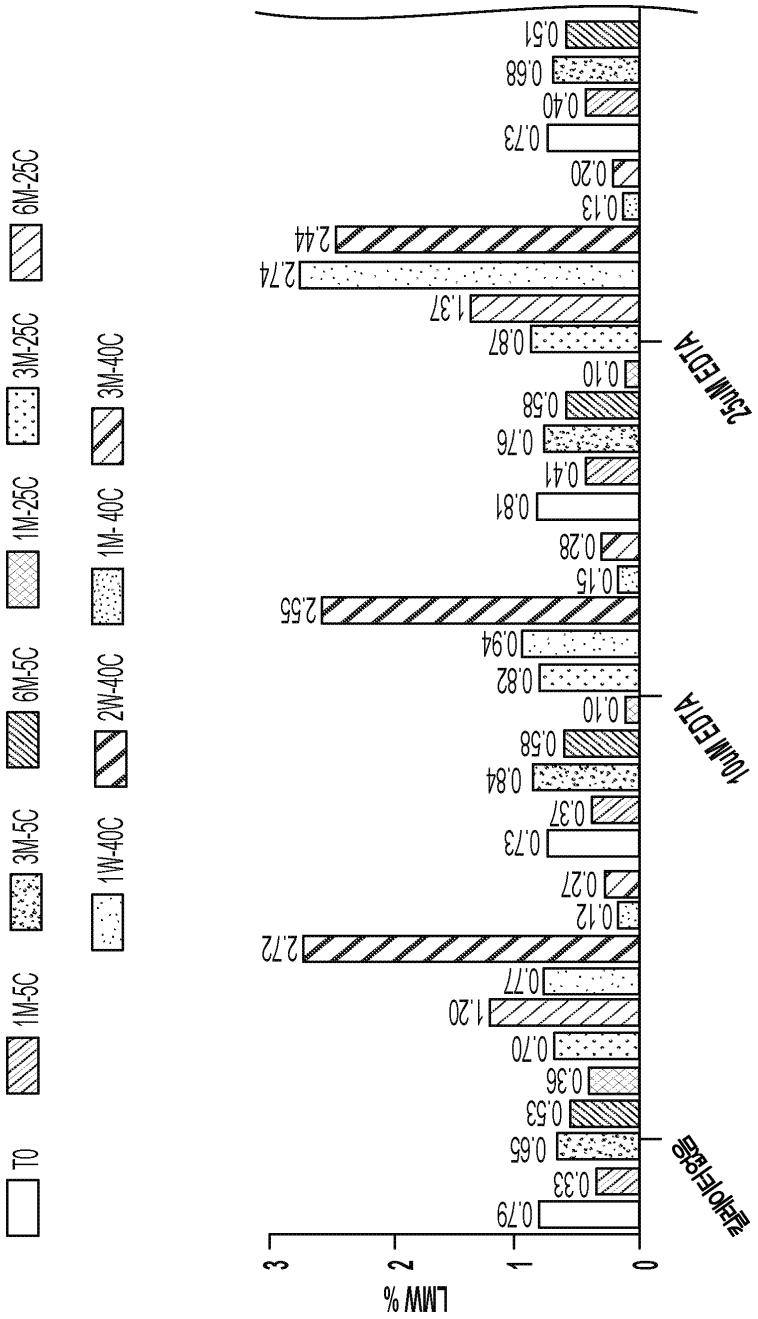
도면11ca


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
3M-25C
6M-25C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
HMW %
0
5
10
15
3.2
4.3
4.2
4.0
3.7
3.8
3.9
3.6
3.6
4.4
9.7
3.3
4.0
4.3
4.2
3.9
4.0
3.7
3.7
4.5
10.1
3.3
4.1
4.3
4.1
3.8
4.0
4.1
3.5
3.7
4.4
9.0
3.3
4.1
4.2
4.0
3.7
3.9
4.1
3.5
3.6
4.3
8.7
10uM EDTA
25uM EDTA
50uM EDTA

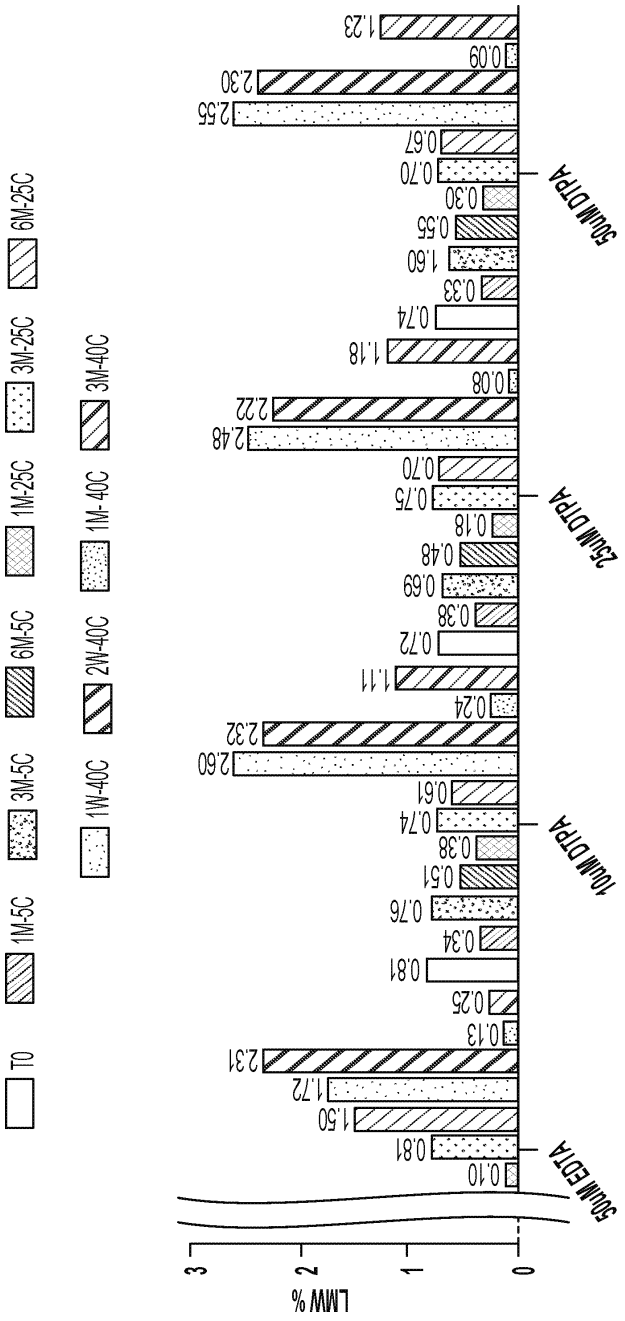
도면11cb


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
2W-40C
1W-40C
1M-25C
1M-40C
3M-25C
3M-40C
6M-25C
% MWH
15
10
5
0
10uM DTPA
25uM DTPA
50uM DTPA

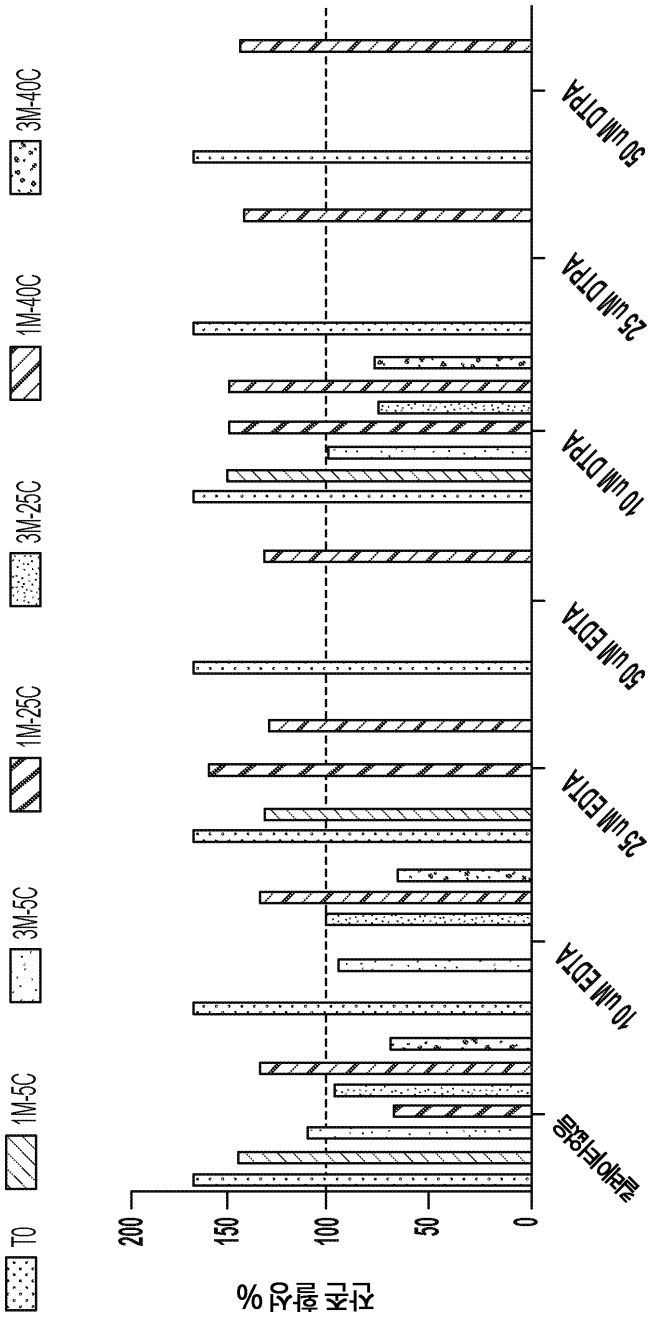
도면11da


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
3M-25C
6M-25C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
LMW %
0
1
2
3
0.79
0.33
0.65
0.53
0.36
0.70
1.20
0.77
2.72
0.12
0.27
0.73
0.37
0.84
0.58
0.10
0.82
0.94
2.55
0.15
0.28
0.81
0.41
0.76
0.58
0.10
0.87
1.37
2.74
2.44
0.13
0.20
0.73
0.40
0.68
0.51
일반이타원
10uM EDTA
25uM EDTA

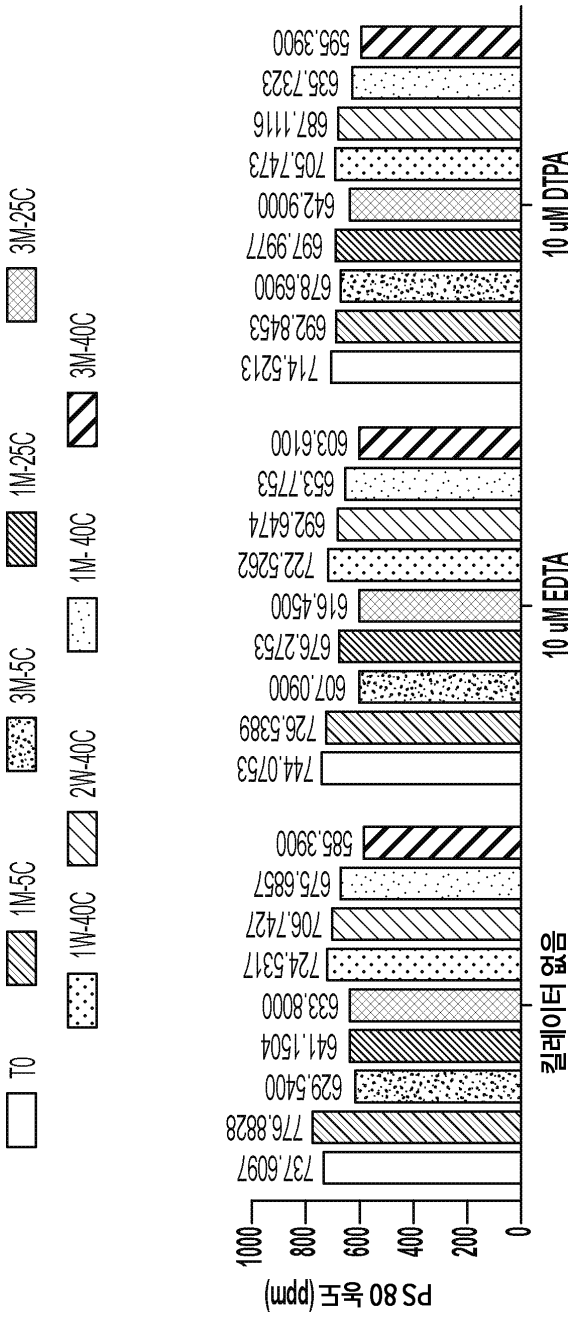
도면11db


T0
1M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
3M-25C
6M-25C
1W-40C
2W-40C
1M-40C
3M-40C
LMW %
3
2
1
0
50uM EDTA
100uM DTPA
250uM DTPA
500uM DTPA
0.10
0.81
1.50
1.72
2.31
0.13
0.25
0.81
0.34
0.76
0.51
0.38
0.74
0.61
2.60
2.32
0.24
1.11
0.72
0.38
0.69
0.48
0.18
0.75
0.70
2.48
2.22
0.08
1.18
0.74
0.33
1.60
0.55
0.30
0.70
0.67
2.55
2.30
0.09
1.23

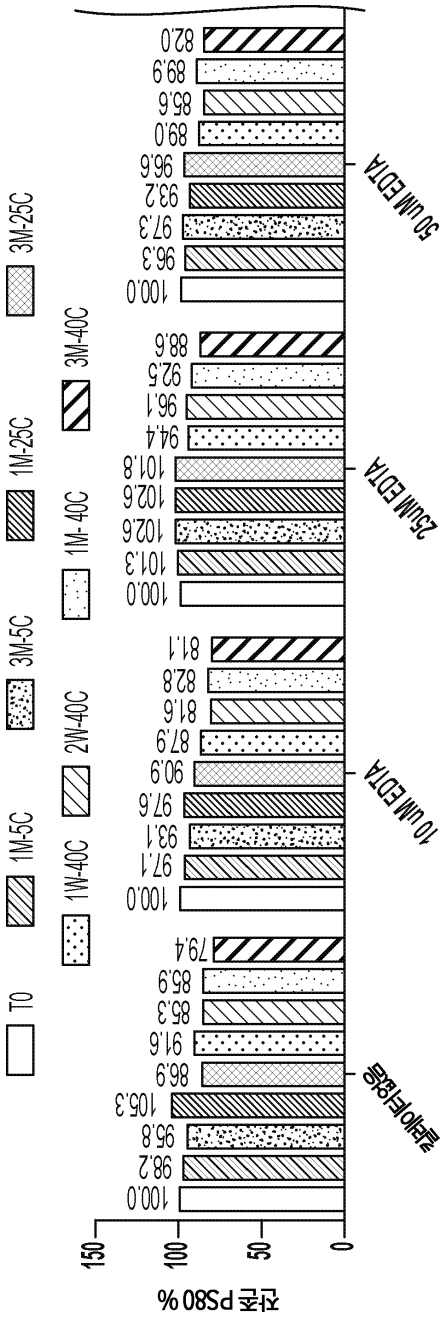
도면11e


T0
1M-5C
3M-5C
1M-25C
3M-25C
1M-40C
3M-40C
잔존 활성 %
200
150
100
50
0
컨트롤
10 uM EDTA
25 uM EDTA
50 uM EDTA
10 uM DTPA
25 uM DTPA
50 uM DTPA

도면12a

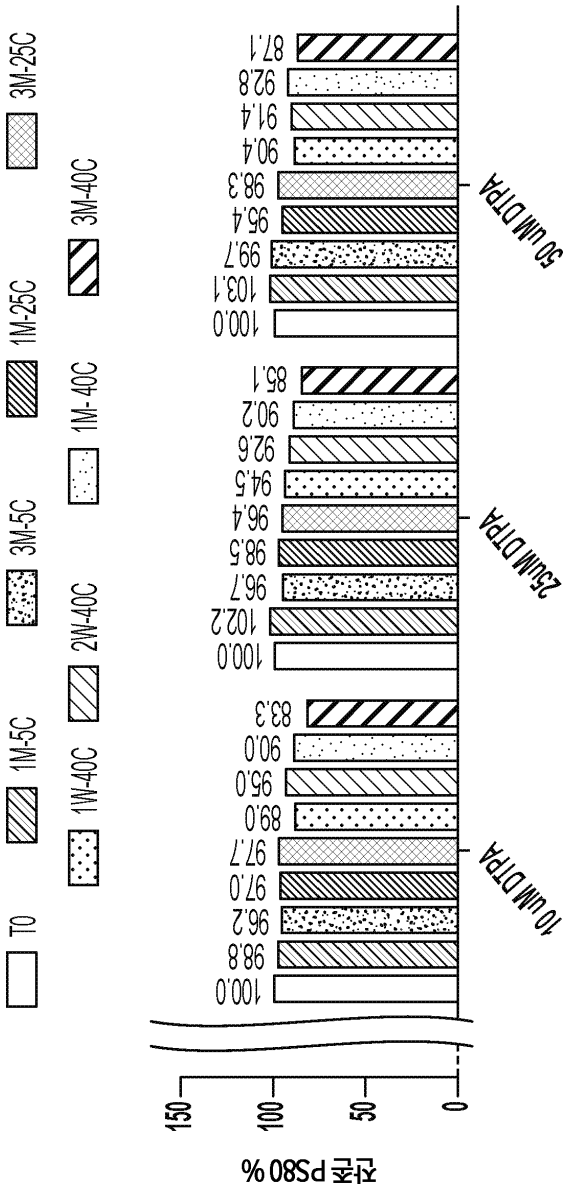

T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-25C
1M-40C
3M-40C
3M-25C
PS 80 농도 (ppm)
0
200
400
600
800
1000
킬레이터 없음
737.6097
776.8828
629.5400
641.1504
633.8000
724.5317
706.7427
675.6857
585.3900
10 uM EDTA
744.0753
726.5389
607.0900
676.2753
616.4500
722.5262
692.6474
653.7753
603.6100
10 uM DTPA
714.5213
692.8453
678.6900
697.9977
642.9000
705.7473
687.1116
635.7323
595.3900

도면12ba

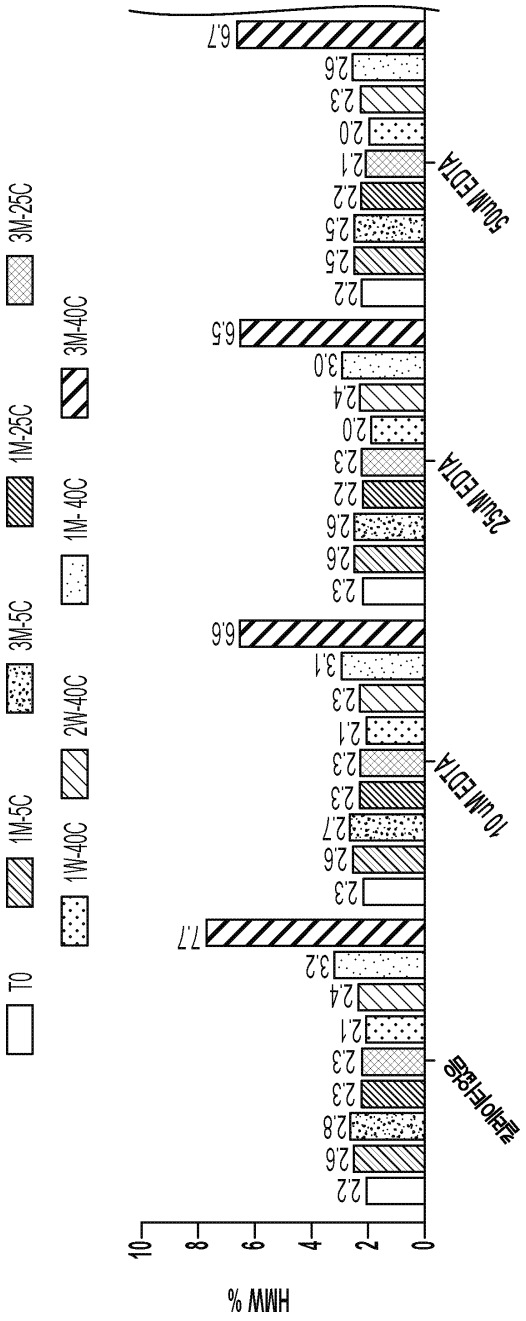


T0
1M-5C
3M-5C
1M-25C
3M-25C
1W-40C
2W-40C
1M- 40C
3M-40C
전주 PS80 %
150
100
50
0
100.0
98.2
95.8
105.3
86.9
91.6
85.3
85.9
79.4
100.0
97.1
93.1
97.6
90.9
87.9
81.6
82.8
81.1
100.0
101.3
102.6
102.6
101.8
94.4
96.1
92.5
88.6
100.0
96.3
97.3
93.2
96.6
89.0
85.6
89.9
82.0
필레이터임용
10 uM EDTA
25uM EDTA
50 uM EDTA

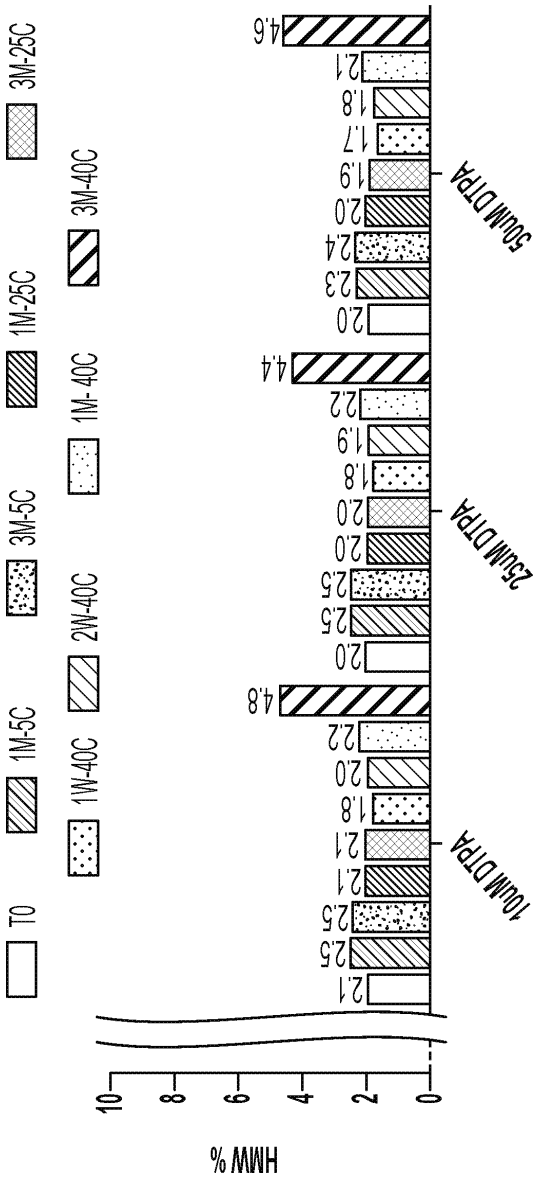
도면12bb


T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-25C
1M-40C
3M-40C
3M-25C
잔존 PS80 %
150
100
50
0
10uM DTPA
100.0
98.8
96.2
97.0
97.7
89.0
95.0
90.0
83.3
25uM DTPA
100.0
102.2
96.7
98.5
96.4
94.5
92.6
90.2
85.1
50uM DTPA
100.0
103.1
99.7
95.4
98.3
90.4
91.4
92.8
87.1

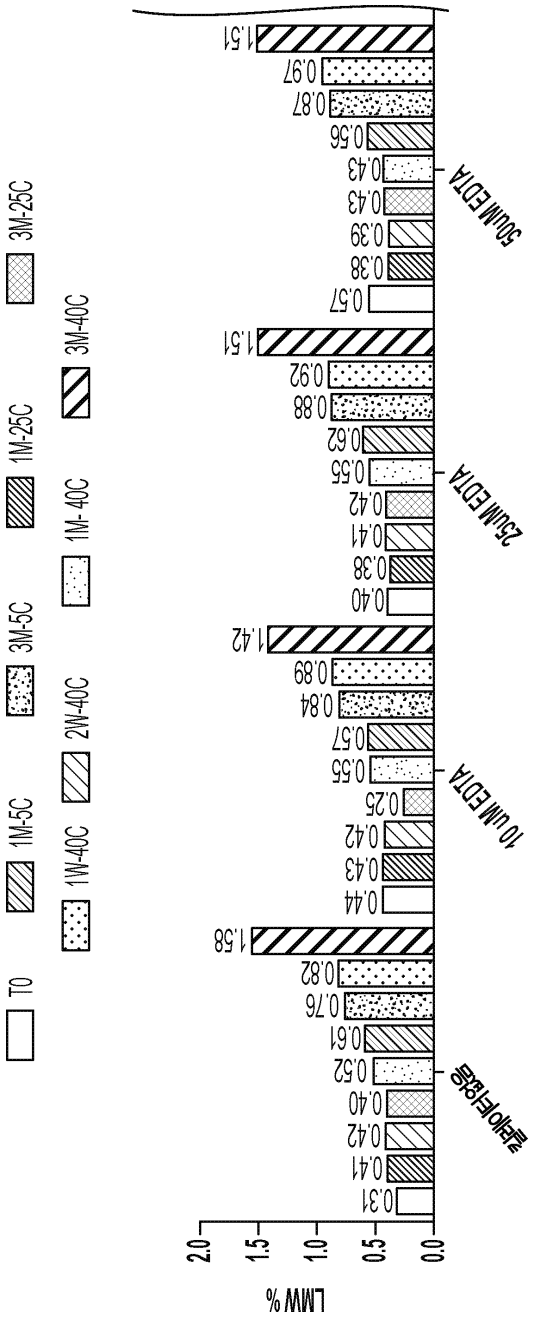
도면12ca


T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-40C
1M-25C
3M-40C
3M-25C
% MWH
0
2
4
6
8
10
콘트롤
10uM EDTA
25uM EDTA
50uM EDTA

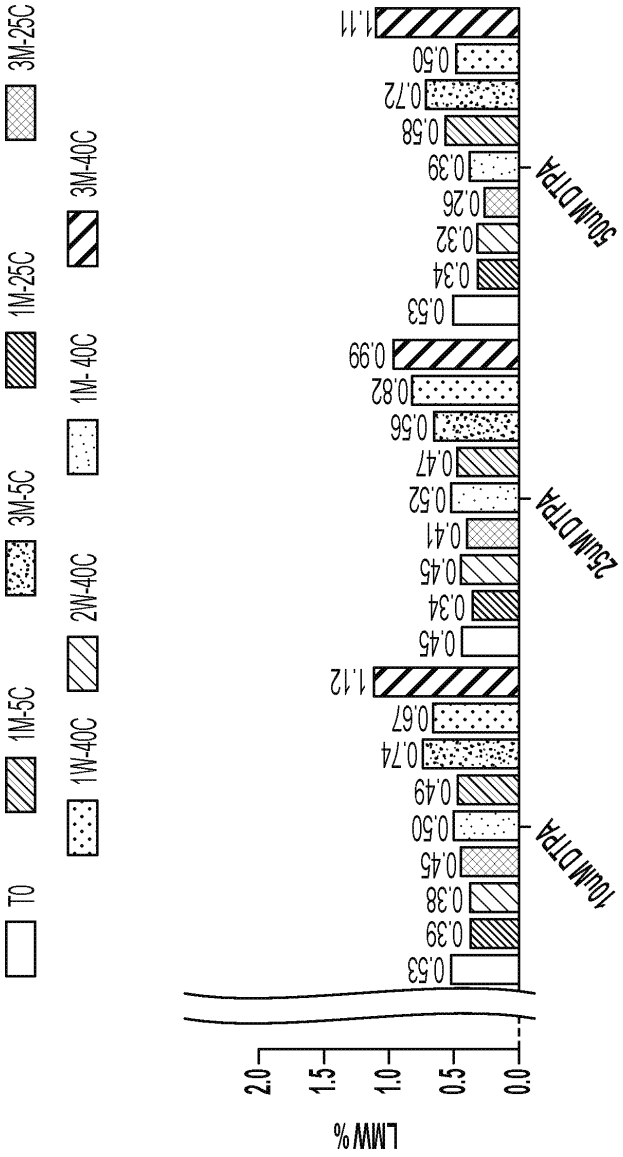
도면12cb


T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-25C
1M- 40C
3M-40C
3M-25C
HMW %
10
8
6
4
2
0
10uM DTPA
25uM DTPA
50uM DTPA
2.1
2.5
2.5
2.1
1.8
2.0
2.2
4.8
2.0
2.5
2.5
2.0
2.0
1.8
1.9
2.2
4.4
2.0
2.3
2.4
2.0
1.9
1.7
1.8
2.1
4.6

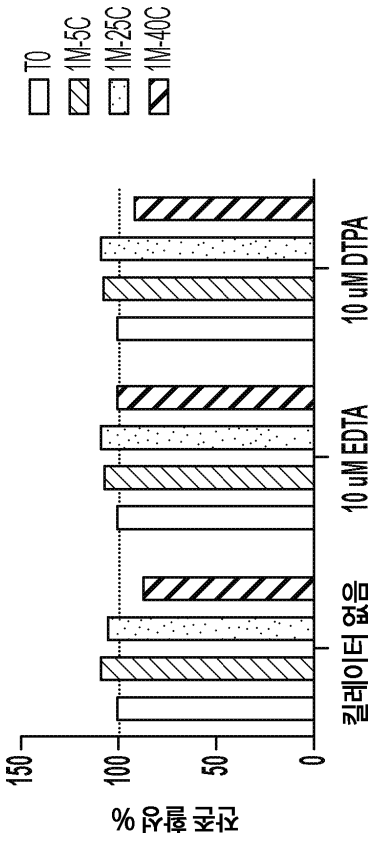
도면12da


T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-25C
1M-40C
3M-40C
3M-25C
LMW %
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.31
0.41
0.42
0.40
0.52
0.61
0.76
0.82
1.58
0.44
0.43
0.42
0.25
0.55
10.0uM EDTA
0.57
0.84
0.89
1.42
0.40
0.38
0.41
0.42
0.55
25uM EDTA
0.62
0.88
0.92
1.51
0.57
0.38
0.39
0.43
0.43
0.56
50uM EDTA
0.87
0.97
1.51

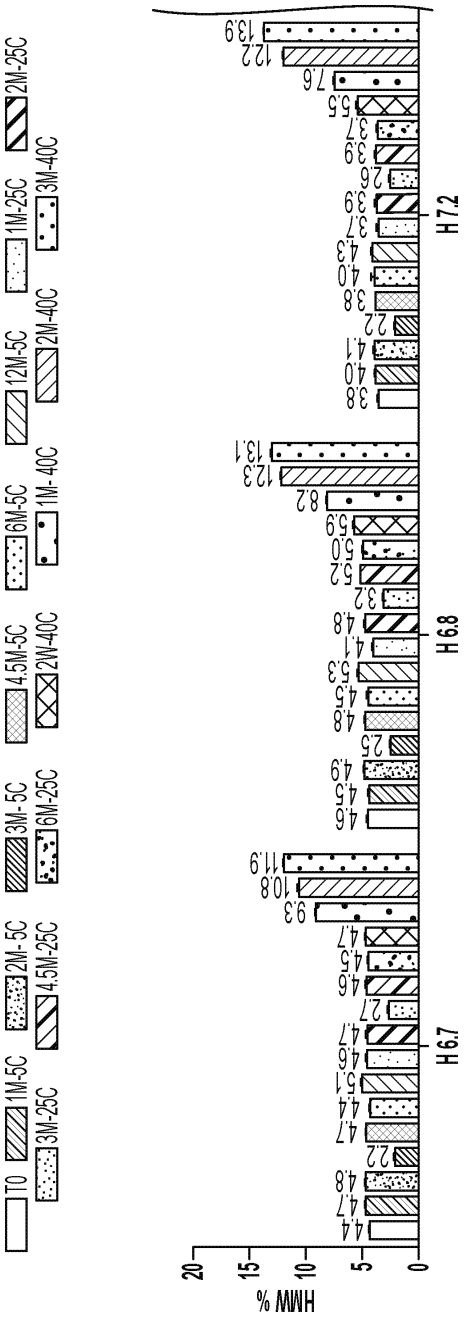
도면12db


T0
1M-5C
1W-40C
3M-5C
2W-40C
1M-25C
1M-40C
3M-25C
3M-40C
LMW%
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.53
0.39
0.38
0.45
0.50
0.49
0.74
0.67
1.12
0.45
0.34
0.45
0.41
0.52
0.47
0.56
0.82
0.99
0.53
0.34
0.32
0.26
0.39
0.58
0.72
0.50
1.11
10uM DTPA
25uM DTPA
50uM DTPA

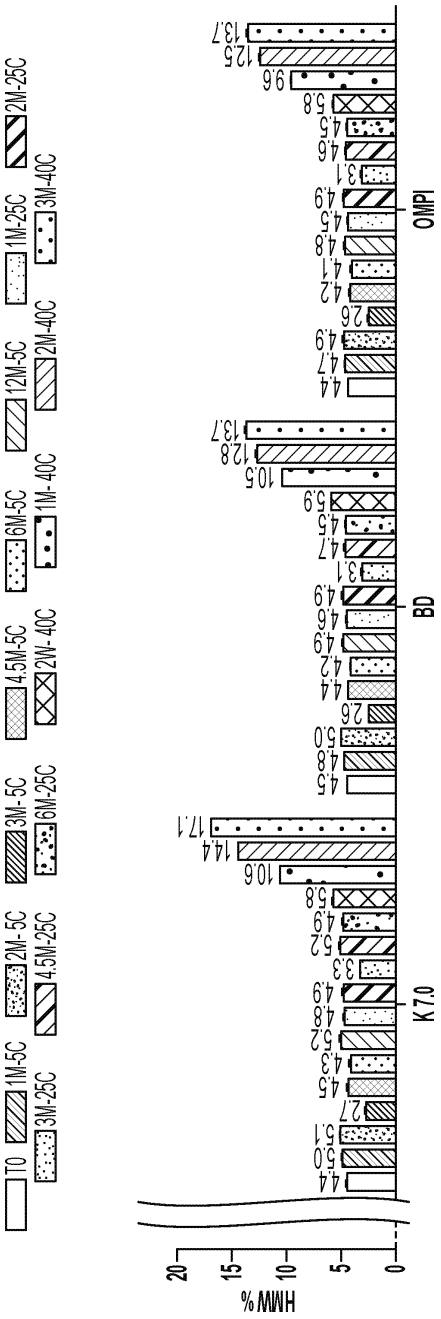
도면12e


T0
1M-5C
1M-25C
1M-40C
잔존 활성 %
150
100
50
0
킬레이터 없음
10 uM EDTA
10 uM DTPA

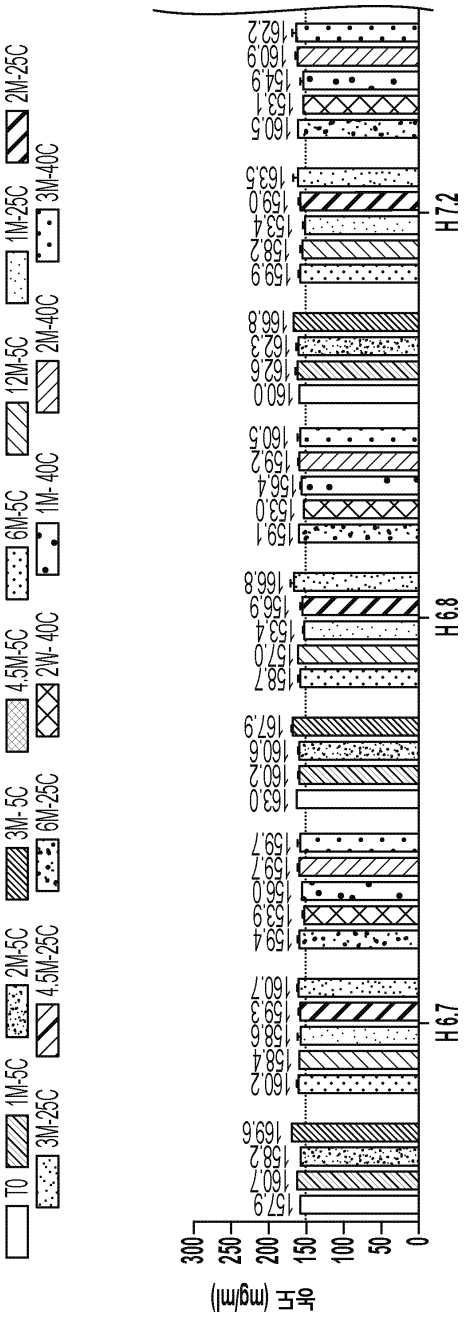
도면13aa


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
% MWH
0
5
10
15
20
H 6.7
H 6.8
H 7.2

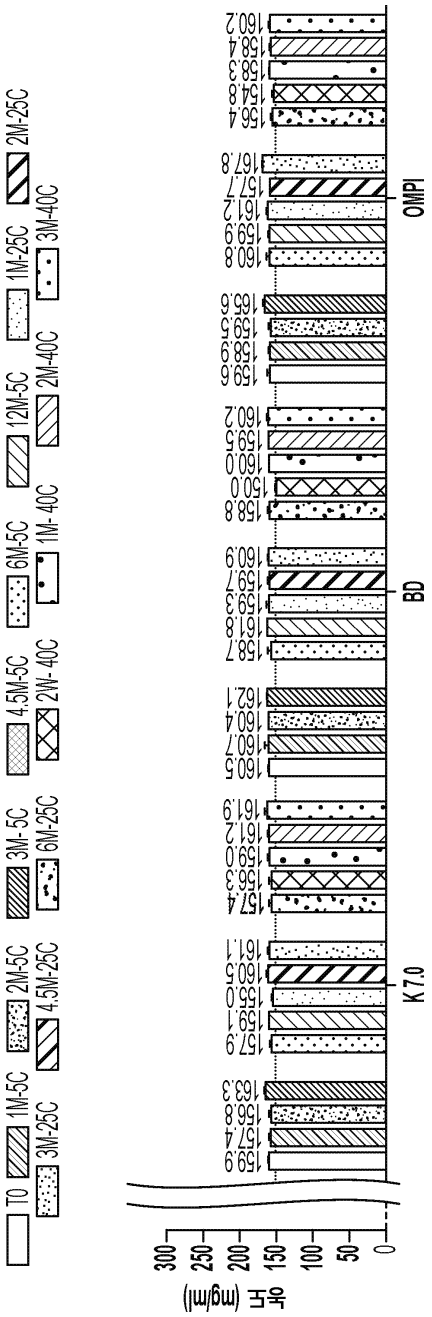
도면13ab


T0
1M-5C
3M-25C
2M- 5C
4.5M-25C
3M- 5C
6M-25C
4.5M-5C
2W- 40C
6M-5C
1M- 40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
HMW %
20
15
10
5
0
K7.0
BD
OMPI

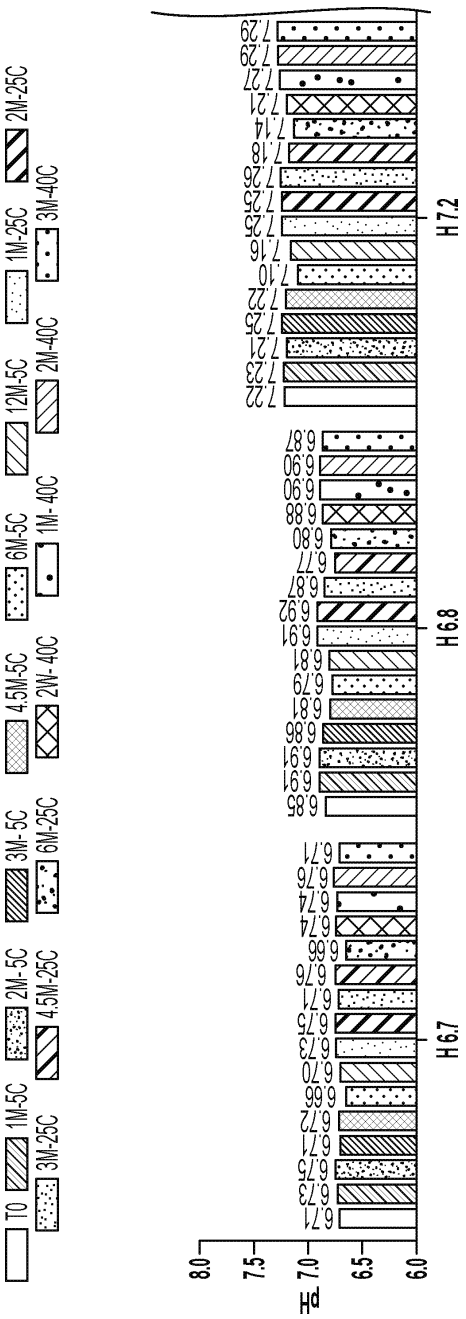
도면13ba


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
300
250
200
150
100
50
0
H7.2
H6.8
H6.7

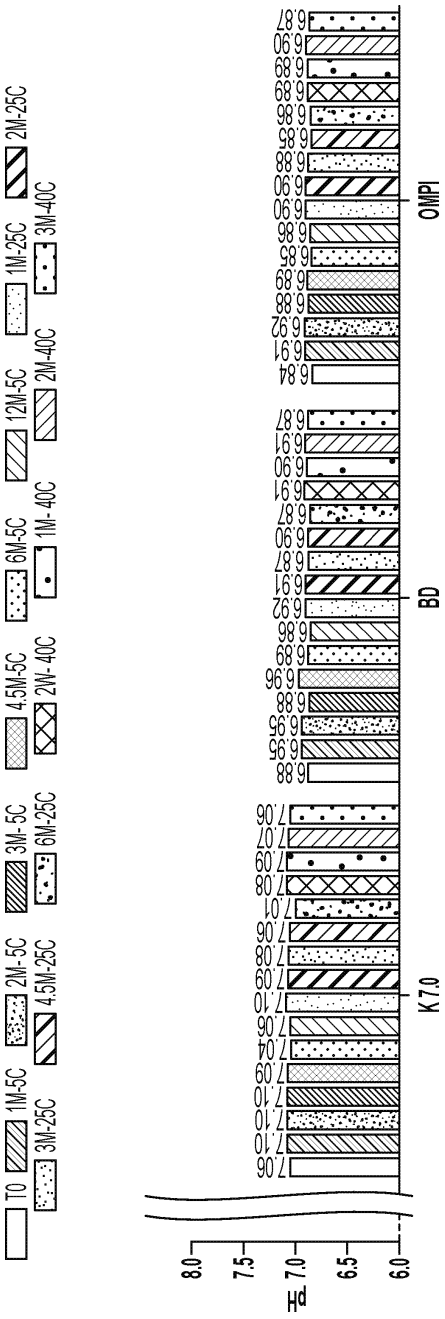
도면13bb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2N- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
300
250
200
150
100
50
0
K7.0
BD
OMPI

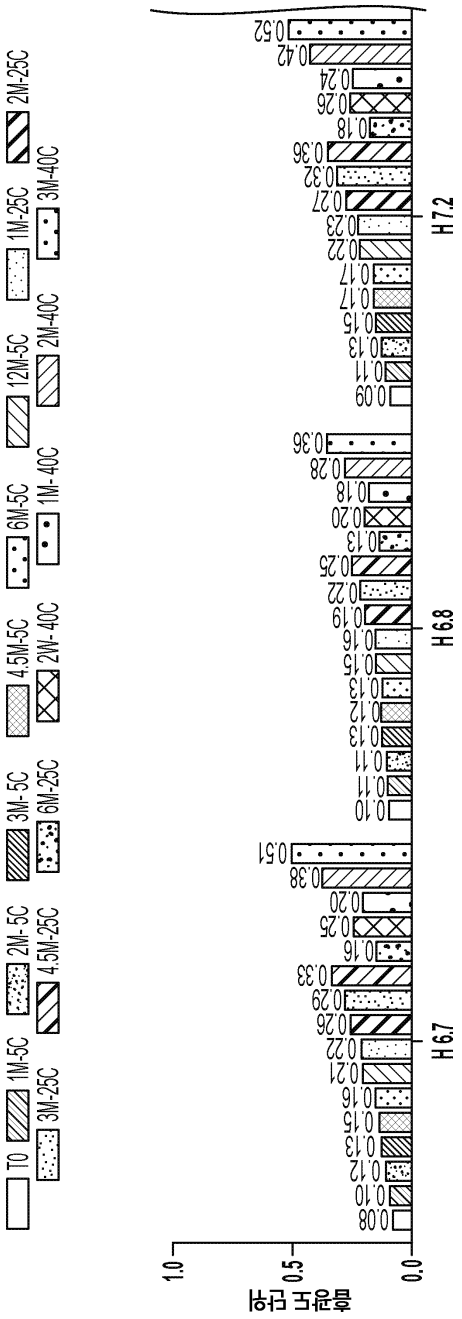
도면13ca


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
H7.2
H6.8
H6.7

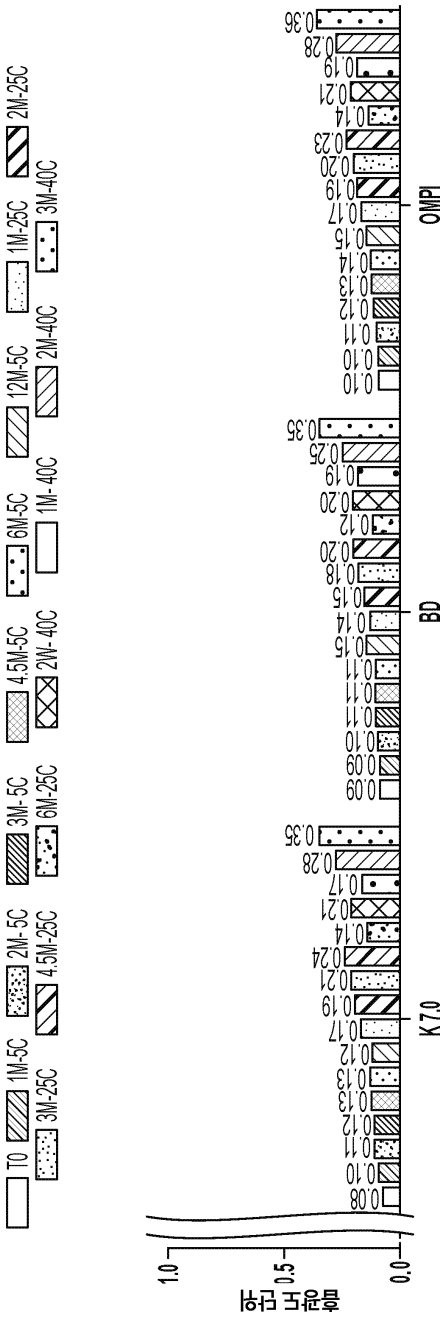
도면13cb


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M- 5C
6M-25C
4.5M-5C
2W- 40C
6M-5C
1M- 40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
K7.0
BD
OMPI

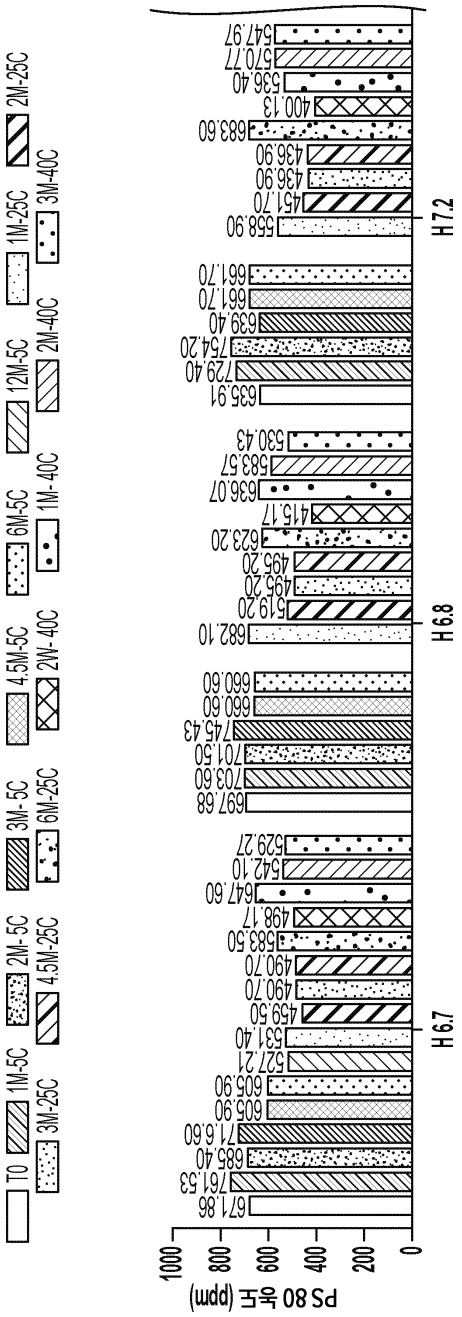
도면13da


TO
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
0.52
0.42
0.24
0.26
0.18
0.36
0.32
0.27
0.23
0.22
0.17
0.17
0.15
0.13
0.11
0.09
0.36
0.28
0.18
0.20
0.13
0.25
0.22
0.19
0.16
0.15
0.13
0.12
0.13
0.11
0.10
0.11
0.51
0.38
0.20
0.25
0.16
0.33
0.29
0.26
0.22
0.21
0.16
0.15
0.13
0.12
0.10
0.08
H7.2
H6.8
H6.7
1.0
0.5
0.0
측량도 단위

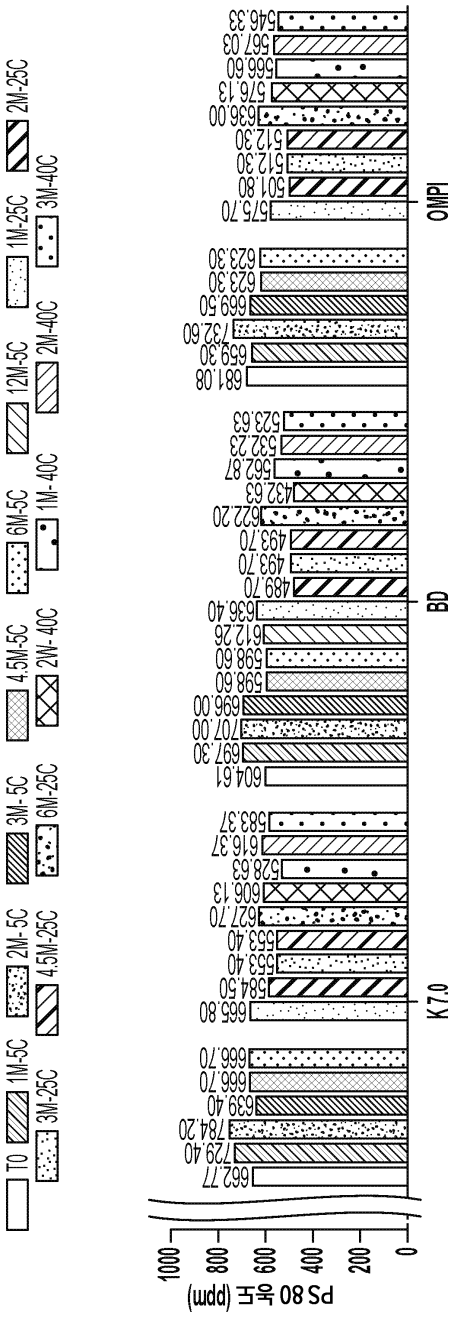
도면13db


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2M-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
0.08
0.10
0.11
0.12
0.13
0.13
0.12
0.17
K7.0
0.19
0.21
0.24
0.14
0.21
0.17
0.28
0.35
0.09
0.09
0.10
0.11
0.11
0.11
0.15
0.14
BD
0.15
0.18
0.20
0.12
0.20
0.19
0.25
0.35
0.10
0.10
0.11
0.12
0.13
0.14
0.15
0.17
OMPI
0.19
0.20
0.23
0.14
0.21
0.19
0.28
0.36
1.0
0.5
0.0
습광도 단위

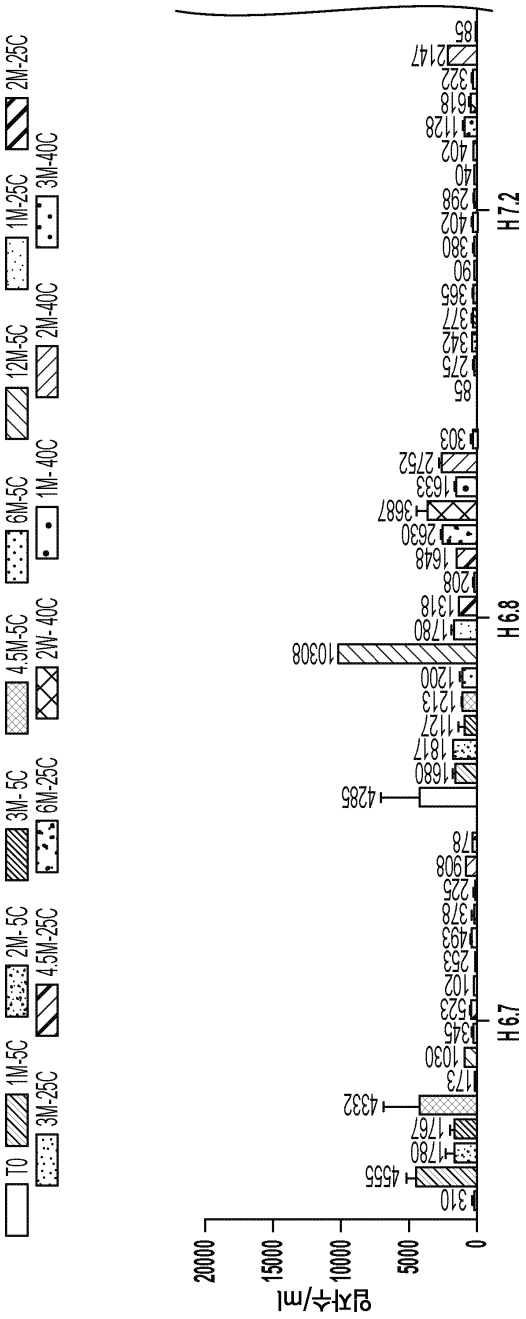
도면13ea


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
671.86
761.53
685.40
716.60
605.90
605.90
627.21
531.40
459.50
490.70
490.70
583.50
498.17
647.60
542.10
529.27
697.68
703.60
701.50
745.43
660.60
660.60
682.10
519.20
495.20
495.20
623.20
415.17
636.07
583.57
530.43
635.91
729.40
754.20
639.40
661.70
661.70
558.90
451.70
436.90
436.90
683.60
400.13
536.40
570.77
547.97
H6.7
H6.8
H7.2
1000
800
600
400
200
0
PS 80 농도 (ppm)

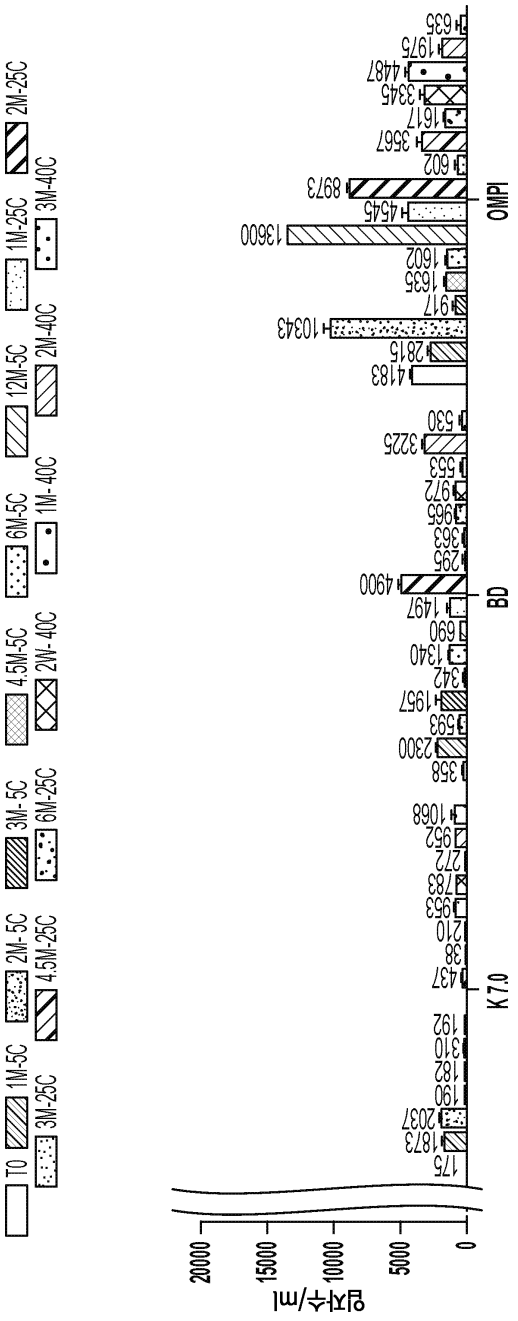
도면13eb


T0
1M-5C
3M-25C
2M- 5C
4.5M-25C
3M- 5C
6M-25C
4.5M-5C
2N- 40C
6M-5C
1M- 40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
PS 80 농도 (ppm)
1000
800
600
400
200
0
662.77
729.40
784.20
639.40
666.70
666.70
666.70
665.80
584.50
553.40
553.40
627.70
606.13
528.63
616.37
583.37
604.61
697.30
707.00
696.00
598.60
598.60
612.26
536.40
489.70
493.70
493.70
622.20
432.63
562.87
532.23
523.63
681.08
659.30
732.60
669.50
623.30
623.30
575.70
501.80
512.30
512.30
636.00
576.13
566.60
567.03
546.33
K 7.0
BD
OMPI

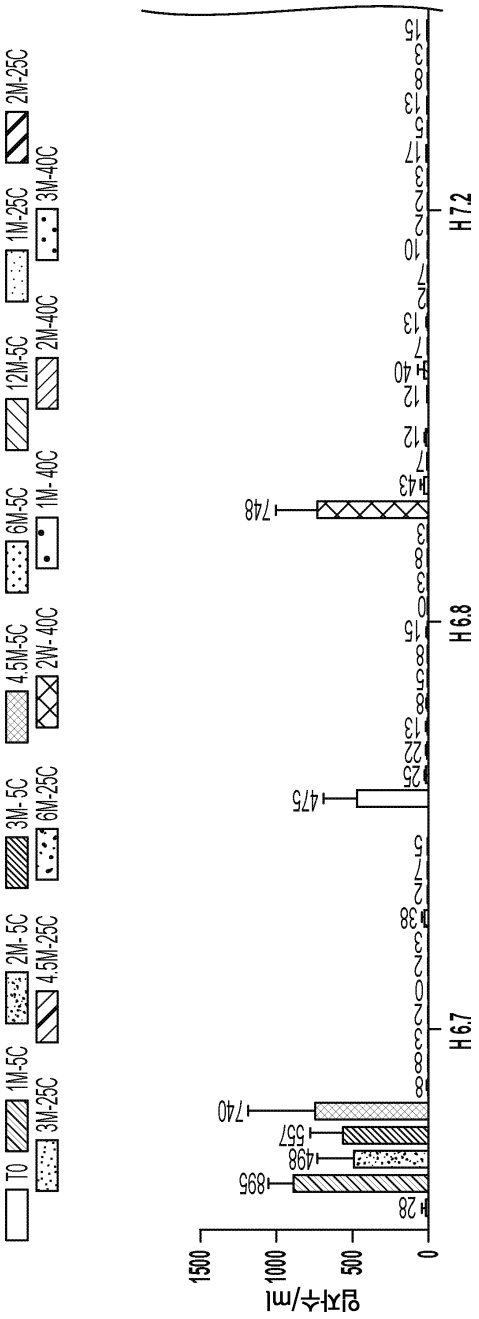
도면14aa


TO
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
입자수/ml
20000
15000
10000
5000
0
H7.2
H6.8
H6.7
310
4555
1780
1767
4332
173
1030
345
523
102
253
493
378
225
908
478
4285
1680
1817
1127
1213
1200
10308
1780
1318
208
1648
2630
3687
1633
2752
303
85
275
342
577
365
90
380
402
298
40
402
1128
618
322
2147
85

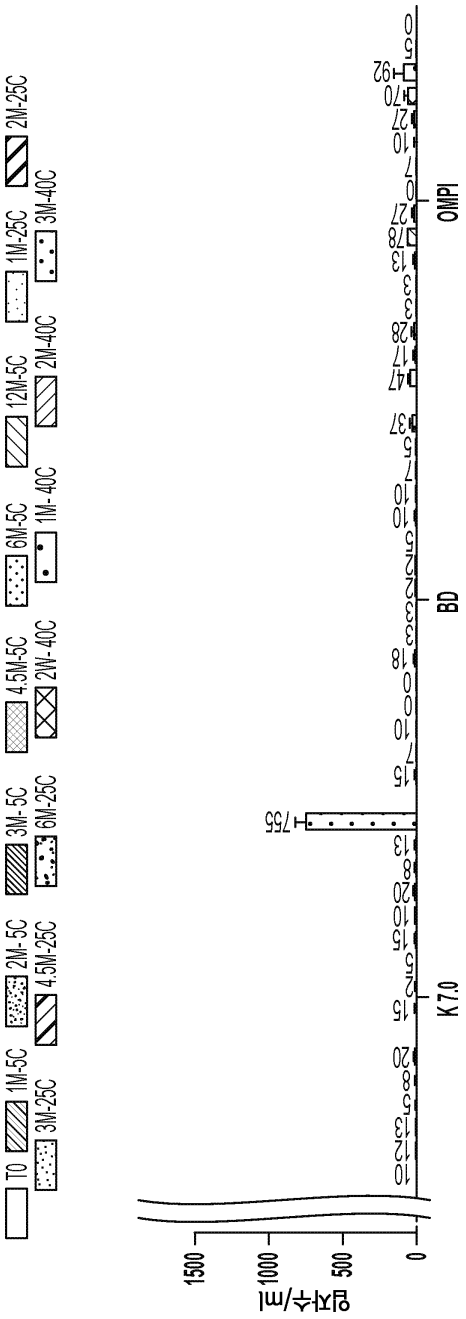
도면14ab


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2N-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
입자수/ml
20000
15000
10000
5000
0
K7.0
BD
OMPI
175
1873
2037
190
182
310
192
437
38
210
953
783
272
2952
1068
358
2300
593
1957
342
1340
690
1497
4900
295
363
965
972
553
3225
530
4183
2815
10343
917
1635
1602
13600
4545
8973
602
3567
1617
3345
4487
1975
635

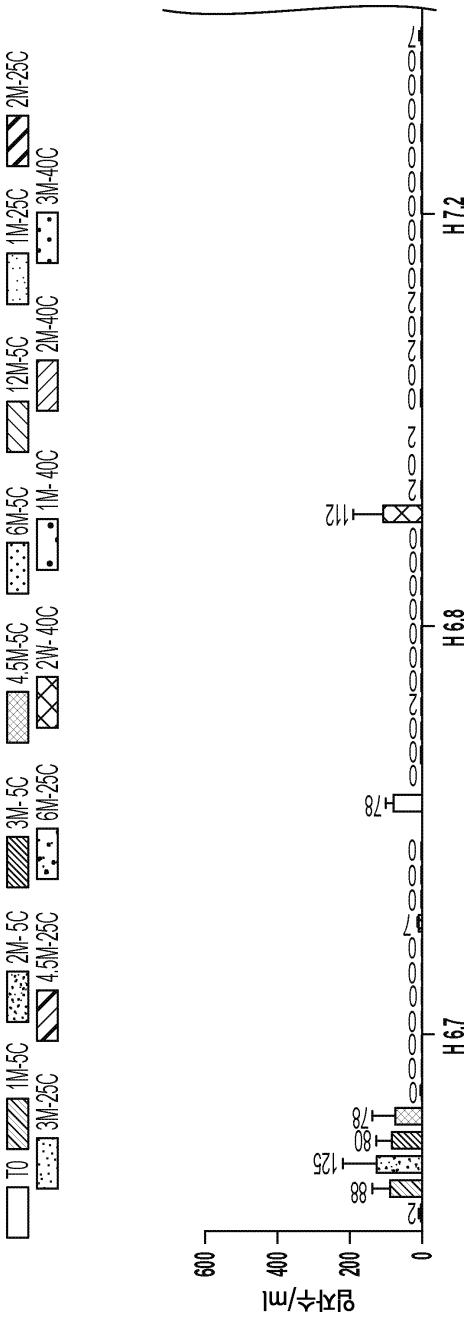
도면14ba


T0
3M-25C
1M-5C
4.5M-25C
2M-5C
6M-25C
3M-5C
2W-40C
4.5M-5C
1M-40C
6M-5C
2M-40C
12M-5C
3M-40C
1M-25C
2M-25C
균자수/ml
1500
1000
500
0
H6.7
H6.8
H7.2
748
475
740
557
498
895

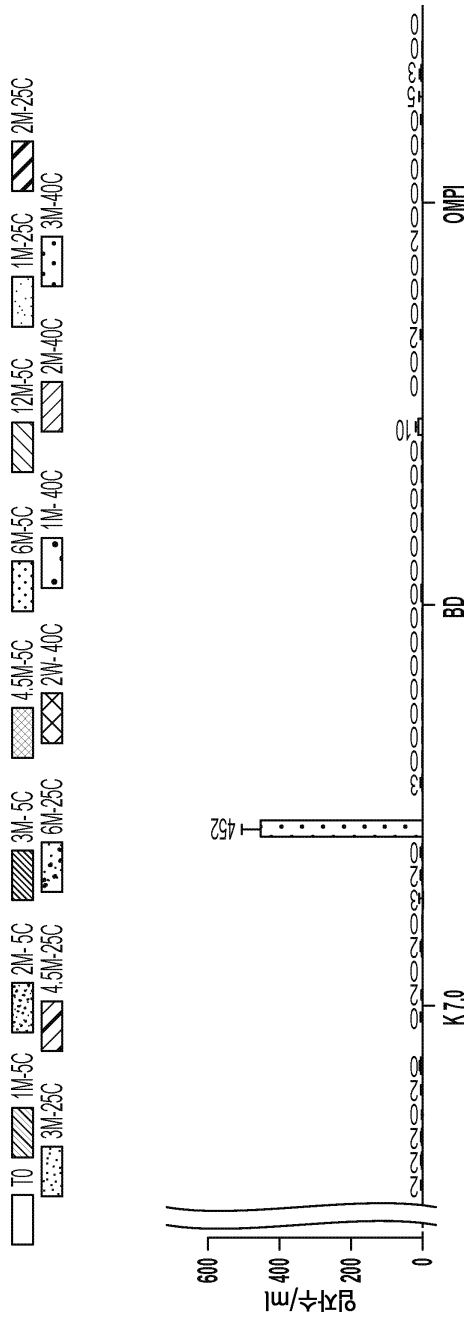
도면14bb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
1500
1000
500
0
K7.0
BD
OMPI
755

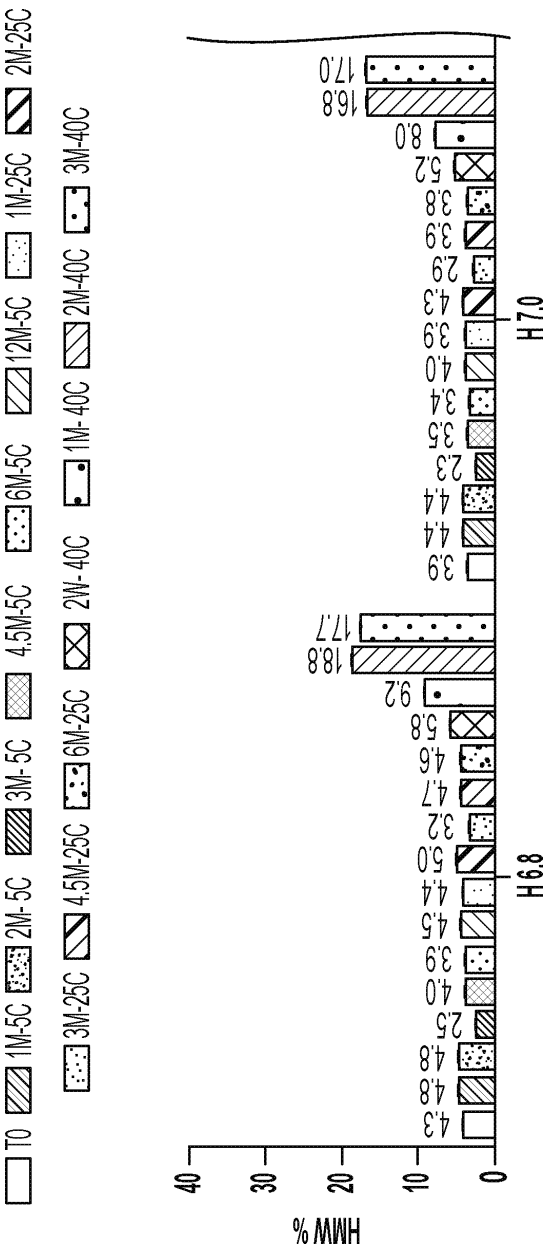
도면14ca


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
600
400
200
0
H6.7
H6.8
H7.2
2
88
125
80
78
78
112

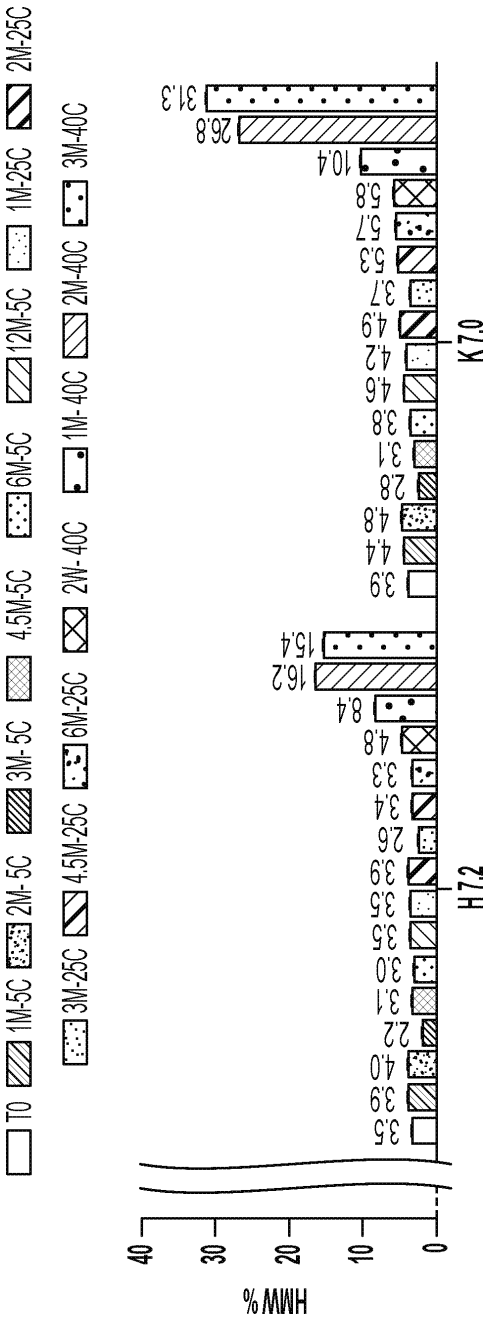
도면14cb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
600
400
200
0
K7.0
BD
OMPI
452

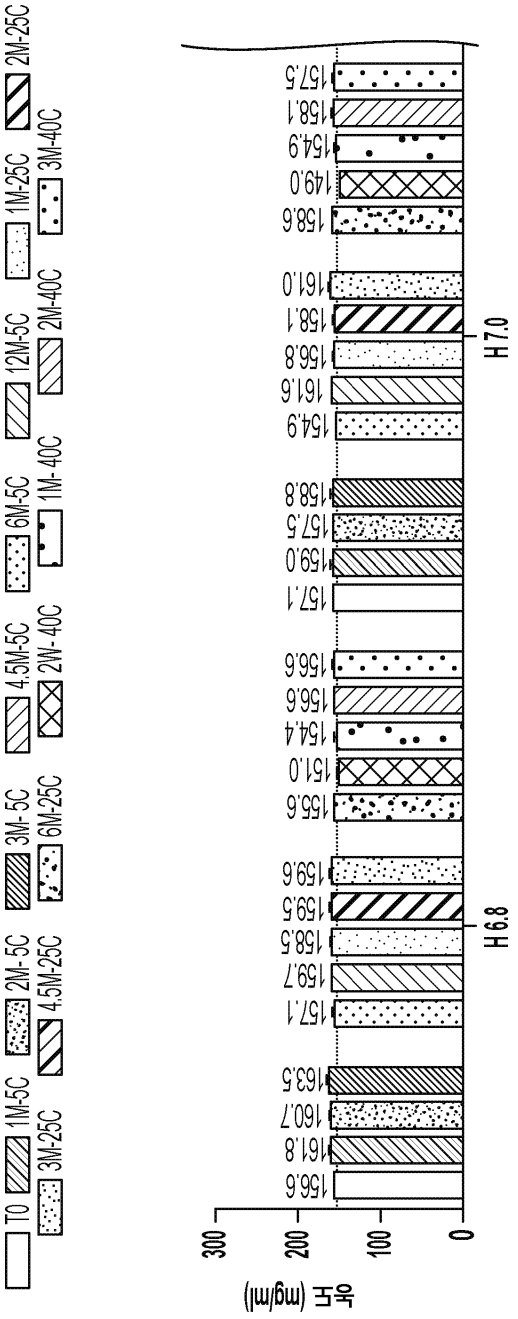
도면15aa


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
% MWH
0
10
20
30
40
4.3
4.8
4.8
4.8
2.5
4.0
3.9
4.5
4.4
H6.8
5.0
3.2
4.7
4.6
5.8
9.2
18.8
17.7
3.9
4.4
4.4
2.3
3.5
3.4
4.0
3.9
H7.0
4.3
2.9
3.9
3.8
5.2
8.0
16.8
17.0

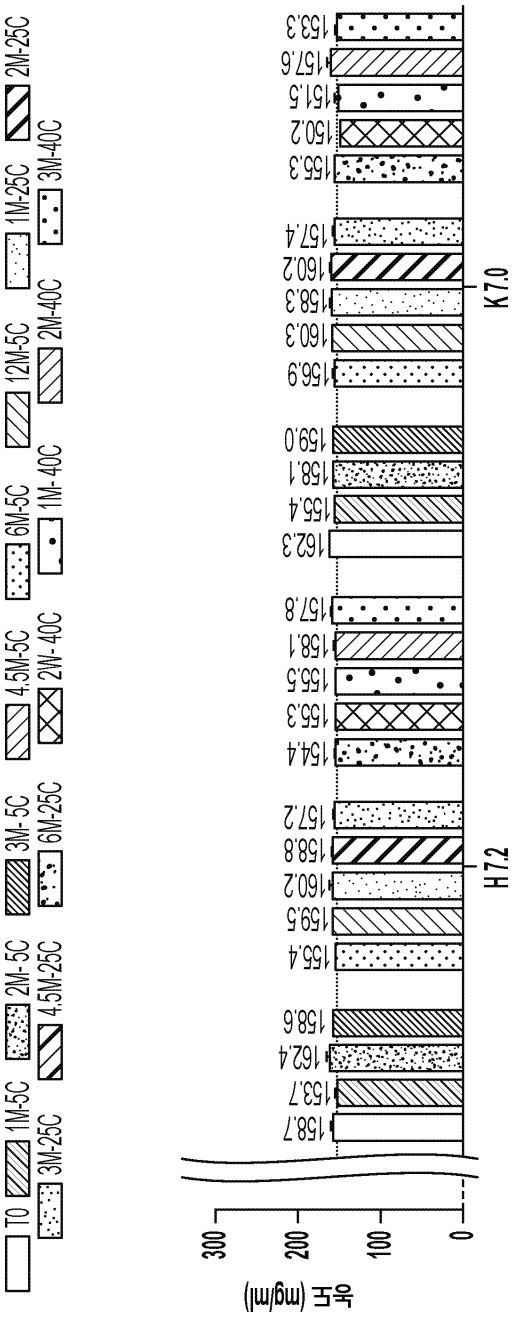
도면15ab


TO
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
HMW%
0
10
20
30
40
H7.2
K7.0
3.5
3.9
4.0
2.2
3.1
3.0
3.5
3.5
3.9
2.6
3.4
3.3
4.8
8.4
16.2
15.4
3.9
4.4
4.8
2.8
3.1
3.8
4.6
4.2
4.9
3.7
5.3
5.7
5.8
10.4
26.8
31.3

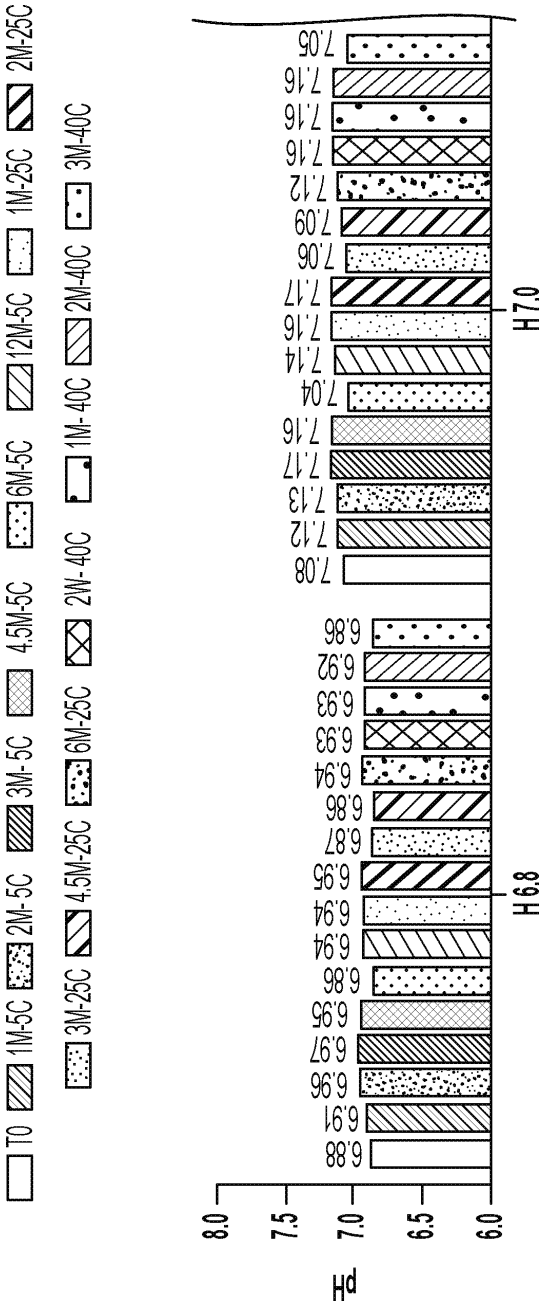
도면15ba


T0
1M-5C
3M-25C
2M-5C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
농도 (mg/ml)
300
200
100
0
156.6
161.8
160.7
163.5
157.1
159.7
158.5
159.5
159.6
155.6
151.0
154.4
156.6
156.6
157.1
159.0
157.5
158.8
154.9
161.6
156.8
158.1
161.0
158.6
149.0
154.9
158.1
157.5
H6.8
H7.0

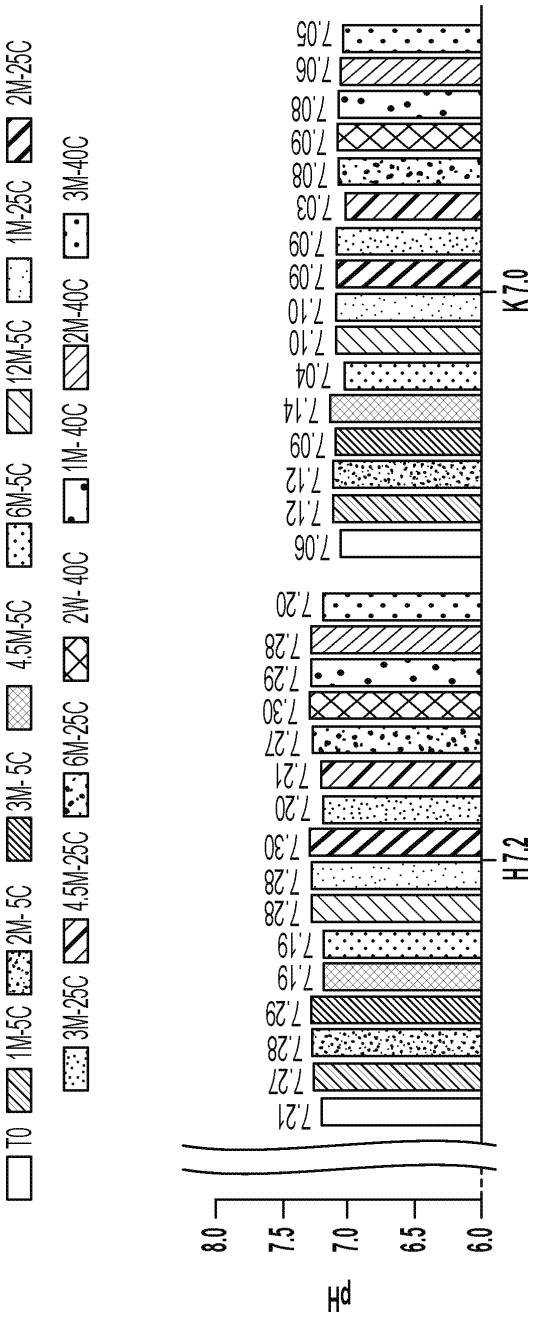
도면15bb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
300
200
100
0
158.7
153.7
162.4
158.6
155.4
159.5
160.2
158.8
157.2
154.4
155.3
155.5
158.1
157.8
162.3
155.4
158.1
159.0
156.9
160.3
158.3
160.2
157.4
155.3
150.2
151.5
157.6
153.3
H7.2
K7.0

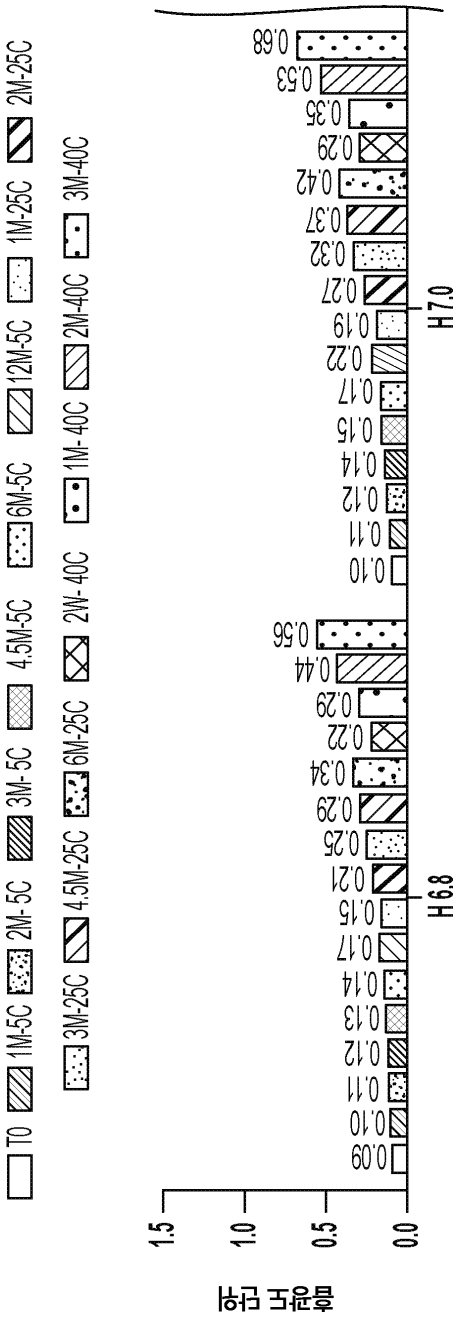
도면15ca


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
pH
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
H7.0
H6.8
6.88
6.91
6.96
6.97
6.95
6.86
6.94
6.94
6.95
6.87
6.86
6.94
6.93
6.93
6.92
6.86
7.08
7.12
7.13
7.17
7.16
7.04
7.14
7.16
7.17
7.06
7.09
7.12
7.16
7.16
7.16
7.05

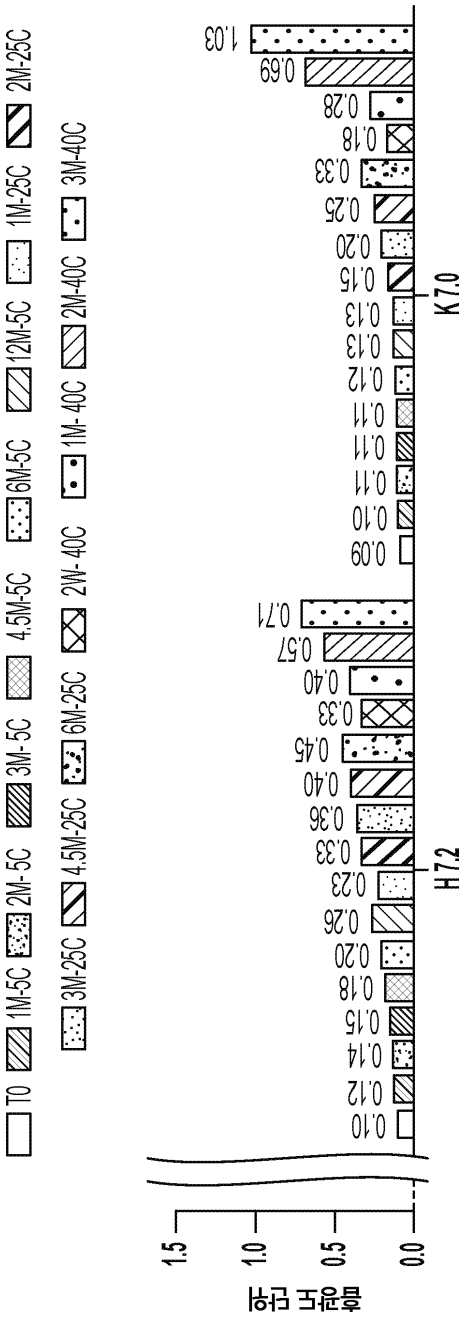
도면15cb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
7.21
7.27
7.28
7.29
7.19
7.19
7.28
7.28
7.30
H7.2
7.20
7.21
7.27
7.30
7.29
7.28
7.20
7.06
7.12
7.12
7.09
7.14
7.04
7.10
7.10
7.09
K7.0
7.09
7.03
7.08
7.09
7.08
7.06
7.05
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
pH

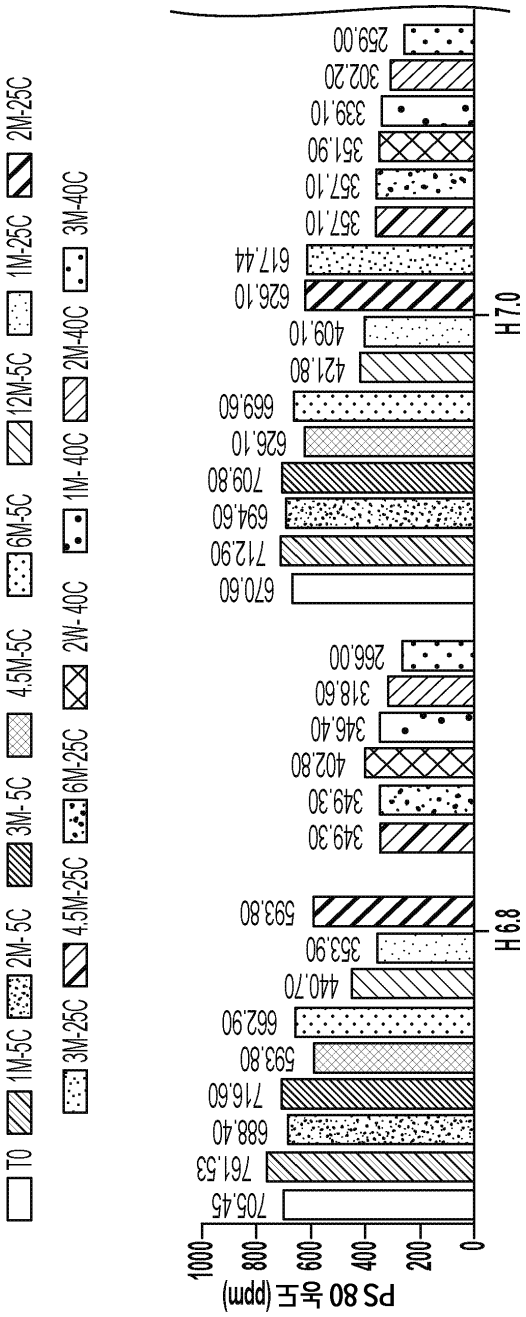
도면15da


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
흡광도 단위
1.5
1.0
0.5
0.0
0.09
0.10
0.11
0.12
0.13
0.14
0.17
0.15
0.21
H6.8
0.25
0.29
0.34
0.22
0.29
0.44
0.56
0.10
0.11
0.12
0.14
0.15
0.17
0.22
0.19
0.27
H7.0
0.32
0.37
0.42
0.29
0.35
0.53
0.68

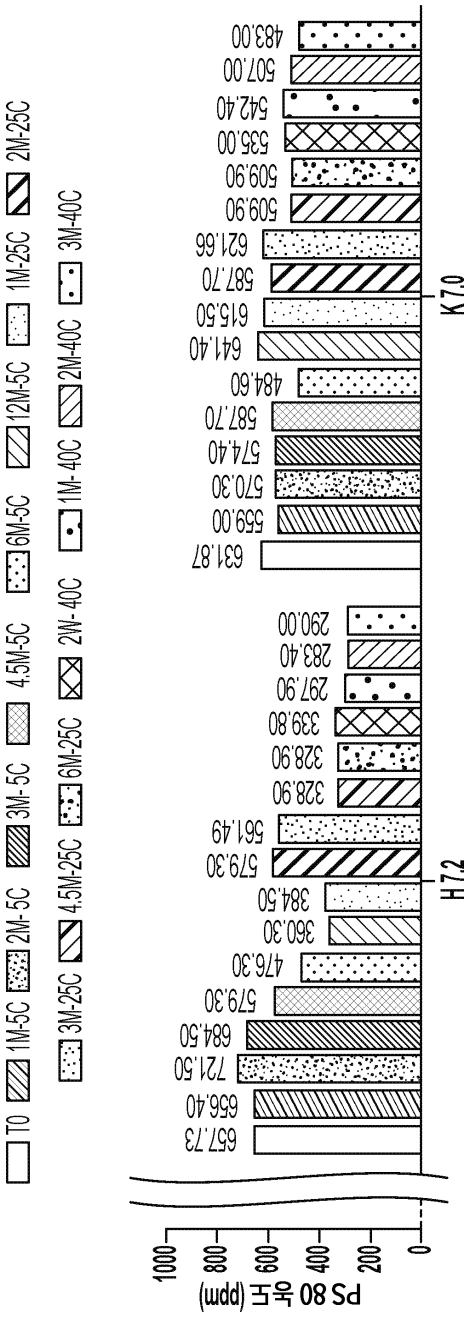
도면15db


T0
1M-5C
2M-5C
3M-25C
4.5M-25C
3M-5C
6M-25C
4.5M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
12M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
0.10
0.12
0.14
0.15
0.18
0.20
0.26
0.23
0.33
H7.2
0.36
0.40
0.45
0.33
0.40
0.57
0.71
0.09
0.10
0.11
0.11
0.11
0.12
0.13
0.13
0.15
K7.0
0.20
0.25
0.33
0.18
0.28
0.69
1.03
1.5
1.0
0.5
0.0
휘광도 단위

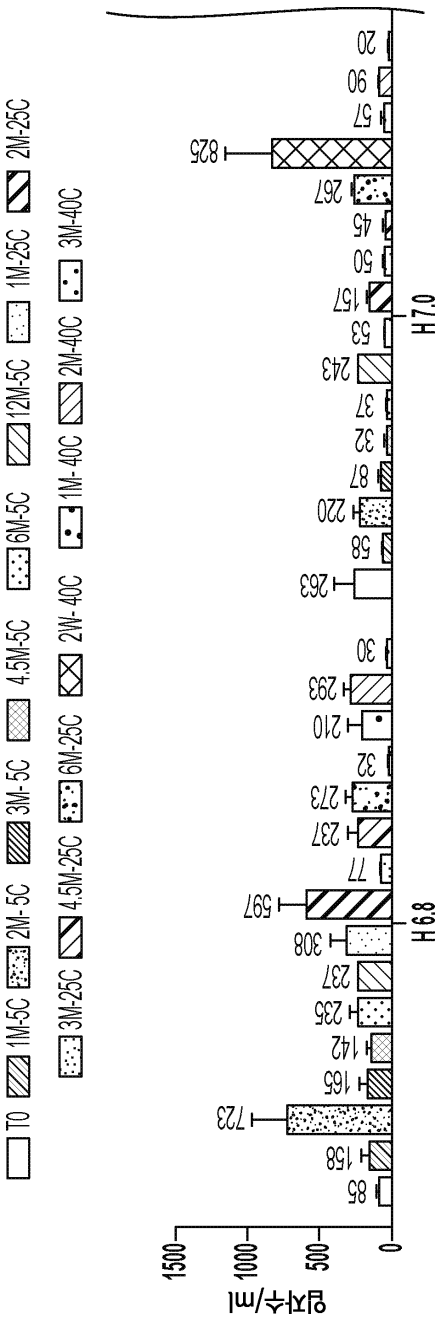
도면15ea


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1000
800
600
400
200
0
705.45
761.53
688.40
716.60
593.80
662.90
440.70
353.90
H 6.8
593.80
349.30
349.30
402.80
346.40
318.60
266.00
670.60
712.90
694.60
709.80
626.10
669.60
421.80
409.10
H 7.0
626.10
617.44
357.10
357.10
351.90
339.10
302.20
259.00

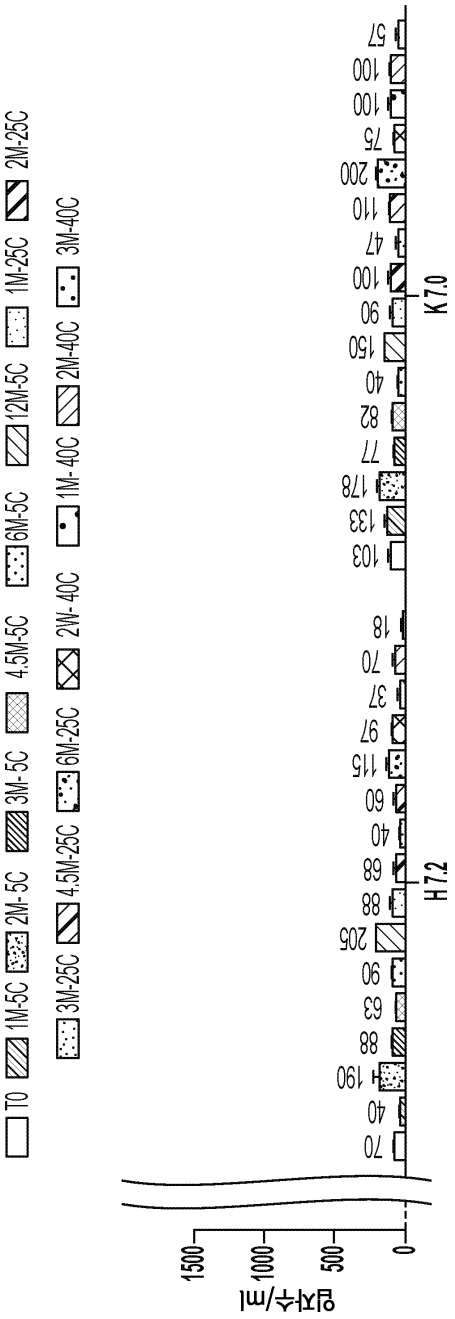
도면15eb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1000
800
600
400
200
0
657.73
656.40
721.50
684.50
579.30
476.30
360.30
384.50
579.30
561.49
328.90
328.90
339.80
297.90
283.40
290.00
631.87
559.00
570.30
574.40
587.70
484.60
641.40
615.50
587.70
621.66
509.90
509.90
535.00
542.40
507.00
483.00
H7.2
K7.0

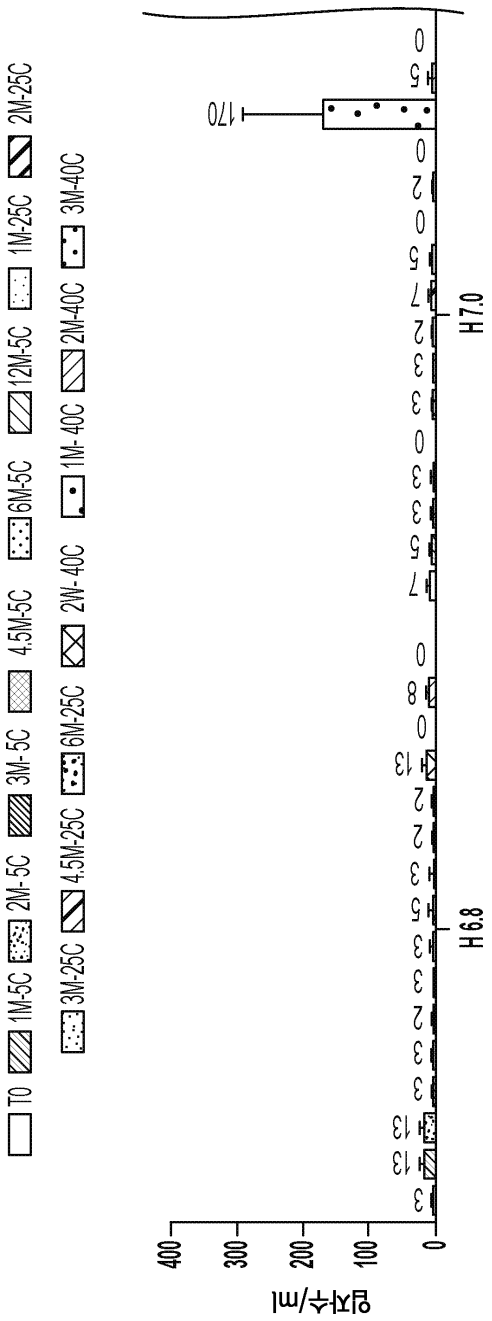
도면16aa


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
0
500
1000
1500
85
158
723
165
142
235
237
308
597
77
237
273
32
210
293
30
263
58
220
87
32
37
243
53
157
50
45
267
825
57
90
20
H6.8
H7.0

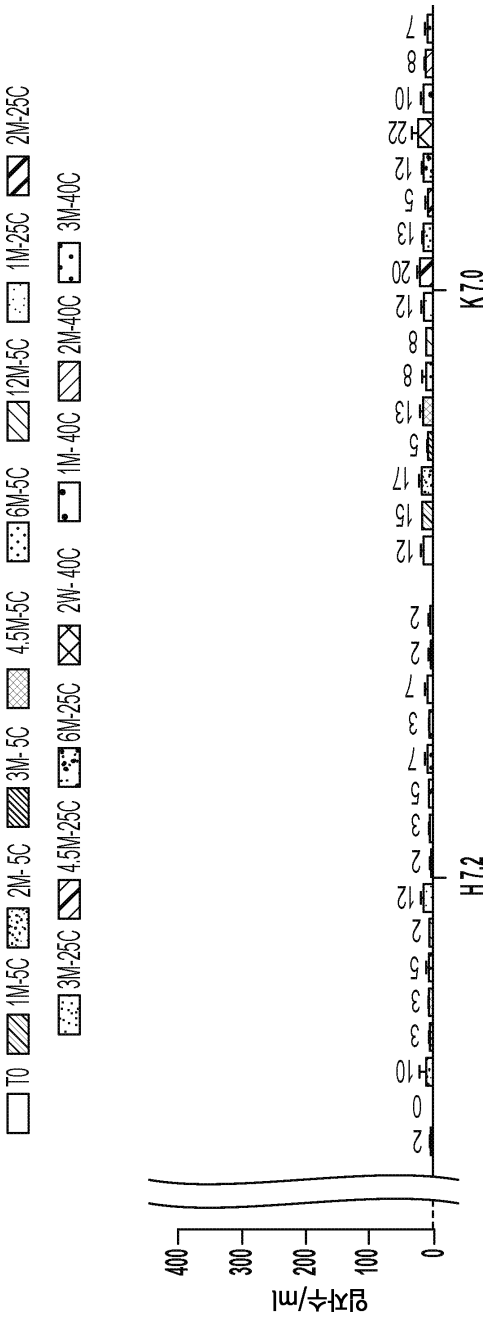
도면16ab


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
1500
1000
500
0
70
40
190
88
63
90
205
88
68
40
60
115
97
37
70
18
103
133
178
77
82
40
150
90
100
47
110
200
75
100
100
57
H7.2
K7.0

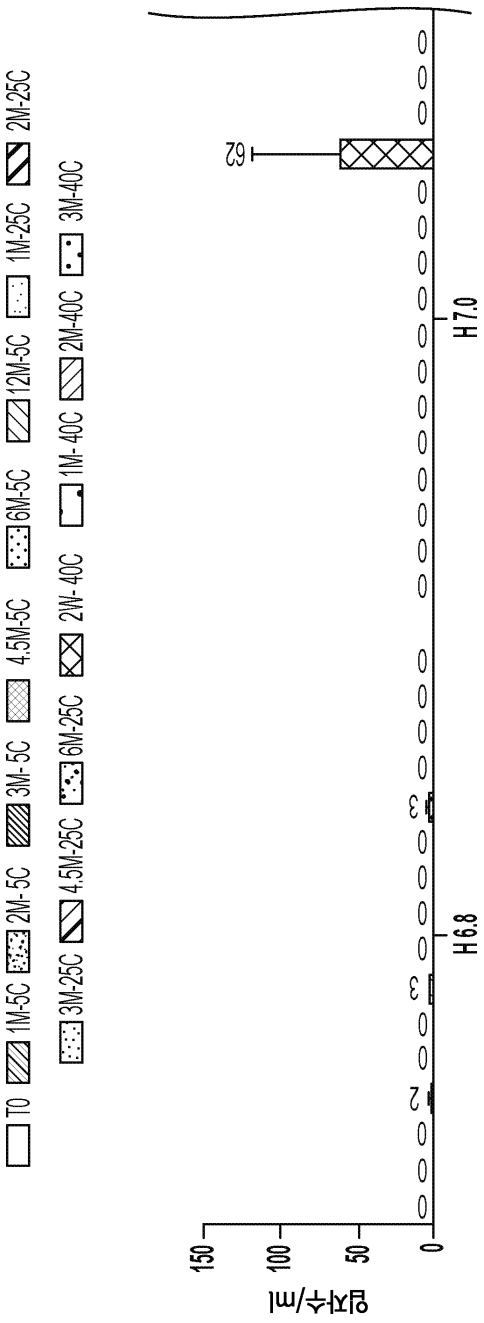
도면16ba


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
0
100
200
300
400
H6.8
H7.0
170

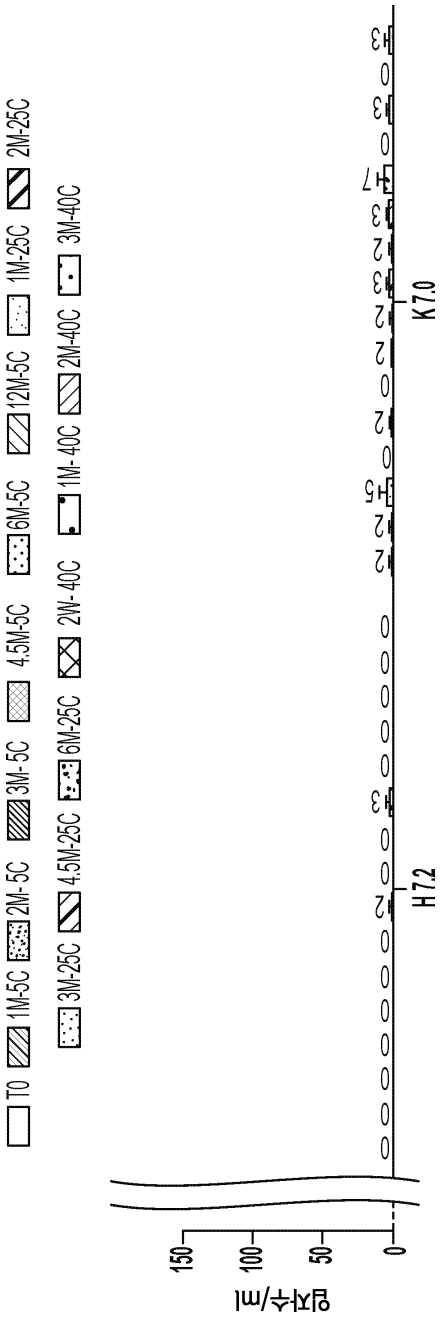
도면16bb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
400
300
200
100
0
H7.2
K7.0

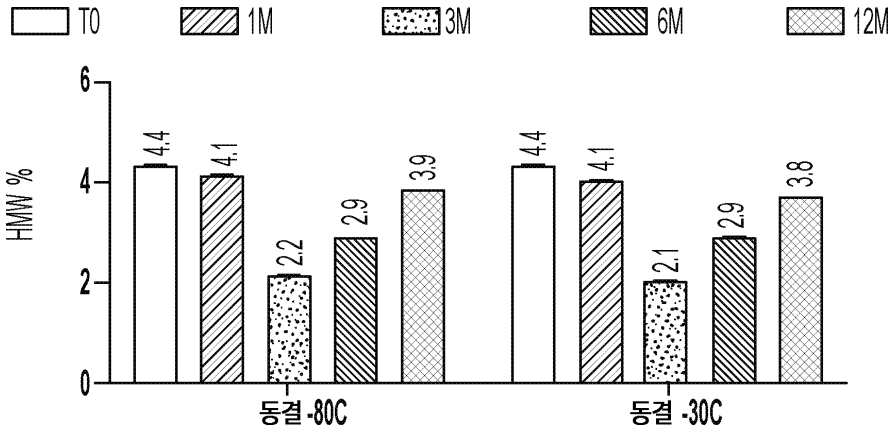
도면16ca


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
150
100
50
0
62
H7.0
H6.8
3
3
2

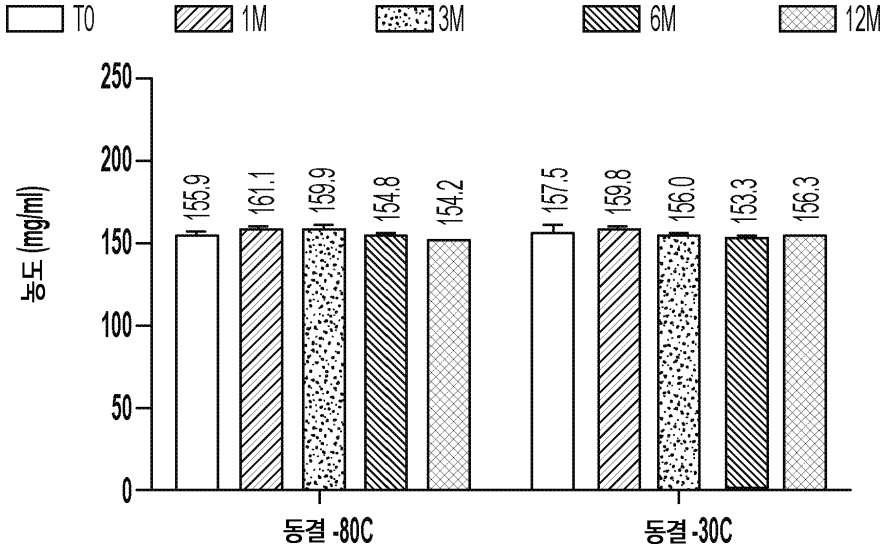
도면16cb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
4.5M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
150
100
50
0
H7.2
K7.0

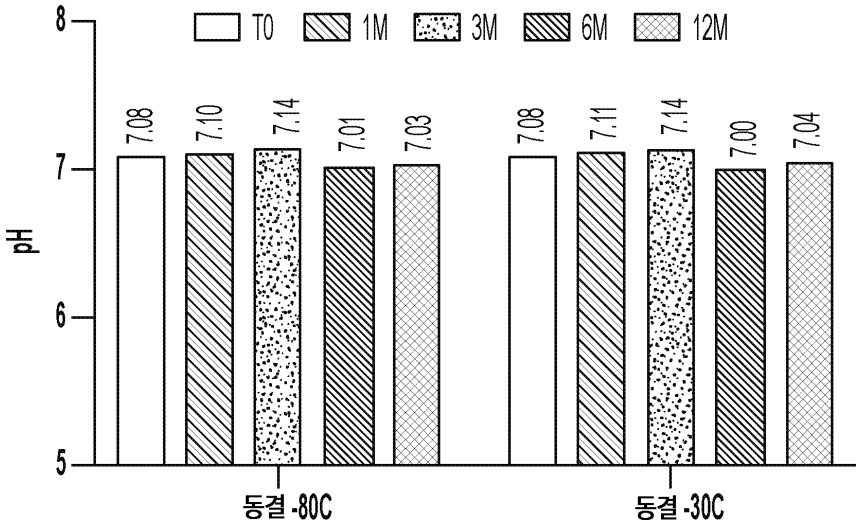
도면17a



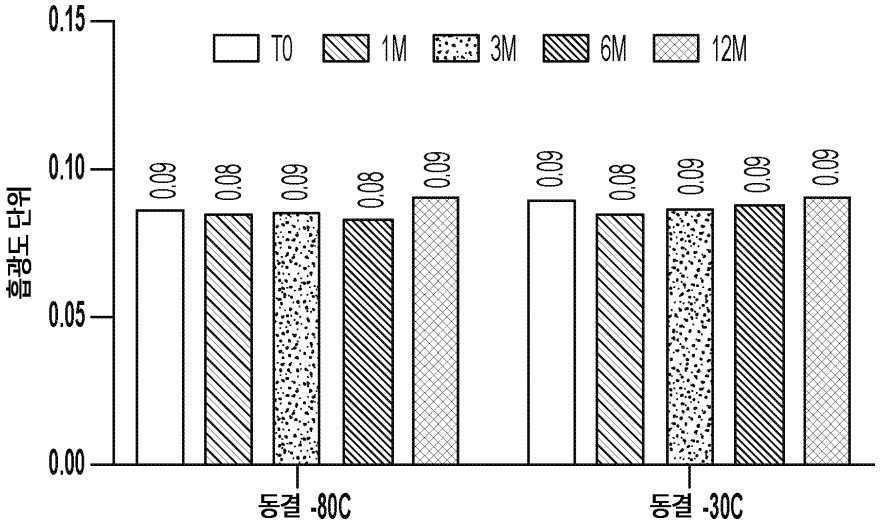
도면17b



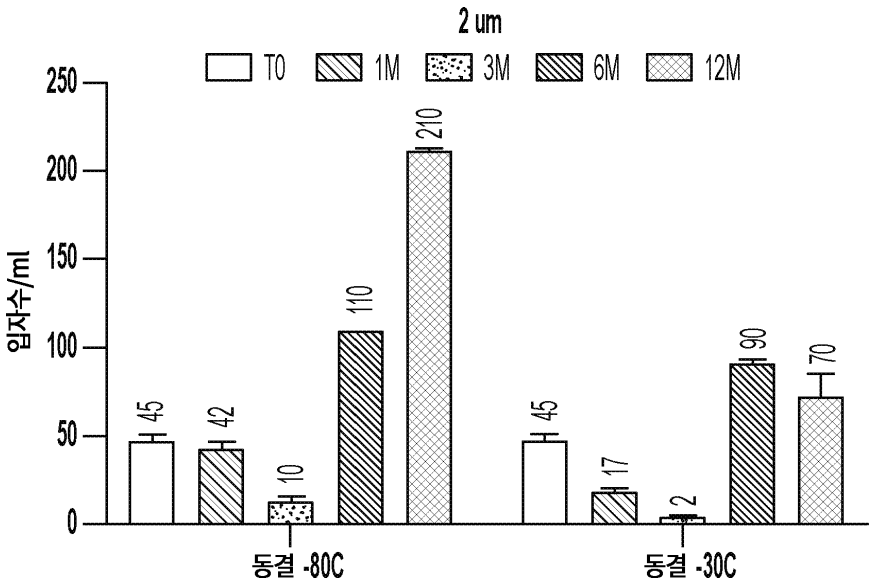
도면17c



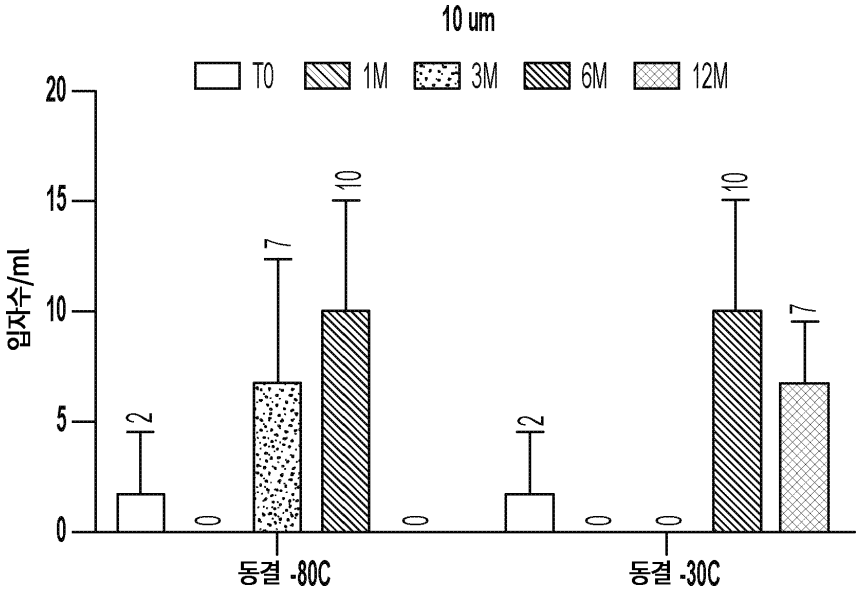
도면17d


T0
1M
3M
6M
12M
흡광도 단위
0.15
0.10
0.05
0.00
0.09
0.08
0.09
0.08
0.09
0.09
0.08
0.09
0.09
0.09
동결 -80C
동결 -30C

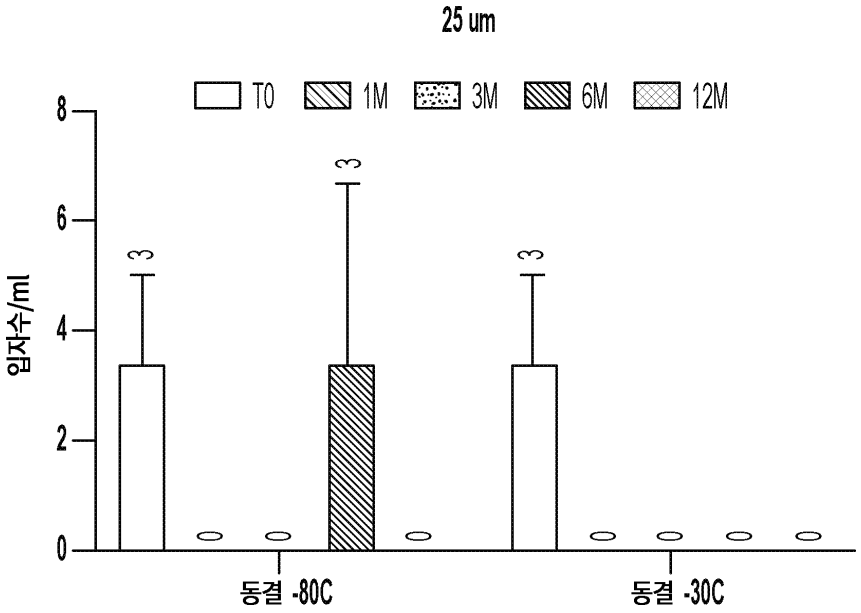
도면17e


2 um
T0
1M
3M
6M
12M
입자수/ml
250
200
150
100
50
0
45
42
10
110
210
45
17
2
90
70
동결 -80C
동결 -30C

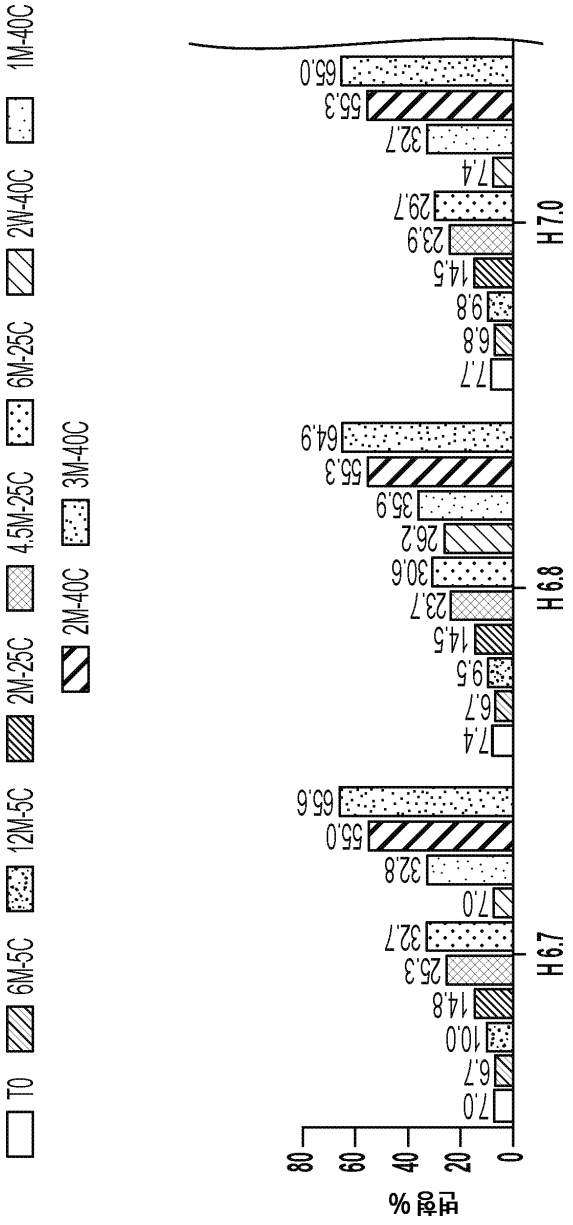
도면17f


10 um
T0
1M
3M
6M
12M
입자수/ml
20
15
10
5
0
2
0
7
10
0
2
0
0
10
7
동결 -80C
동결 -30C

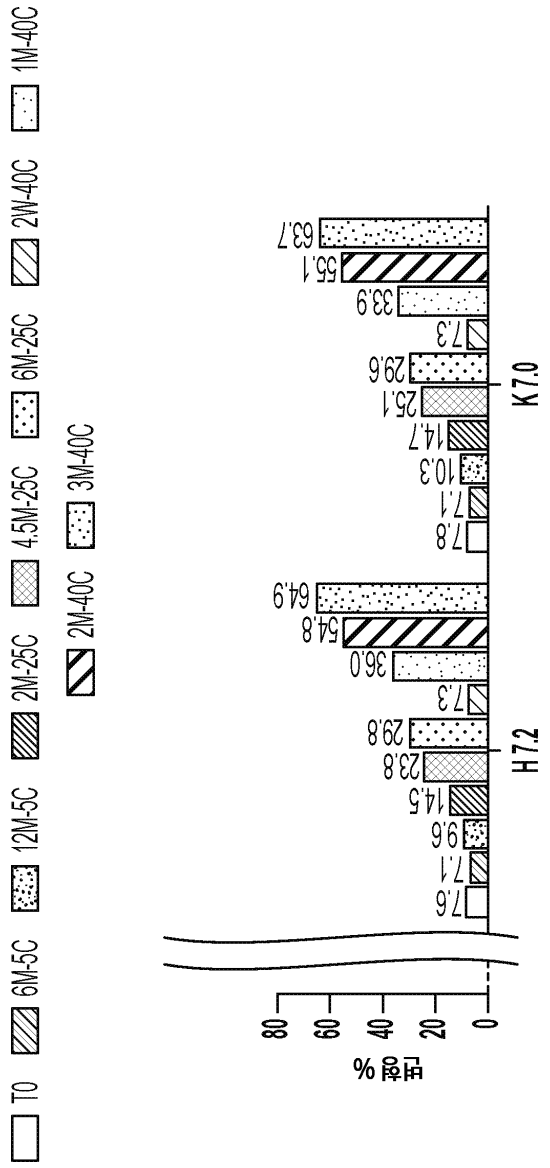
도면17g


25 um
T0
1M
3M
6M
12M
입자수/ml
8
6
4
2
0
3
0
0
3
0
3
0
0
0
0
동결 -80C
동결 -30C

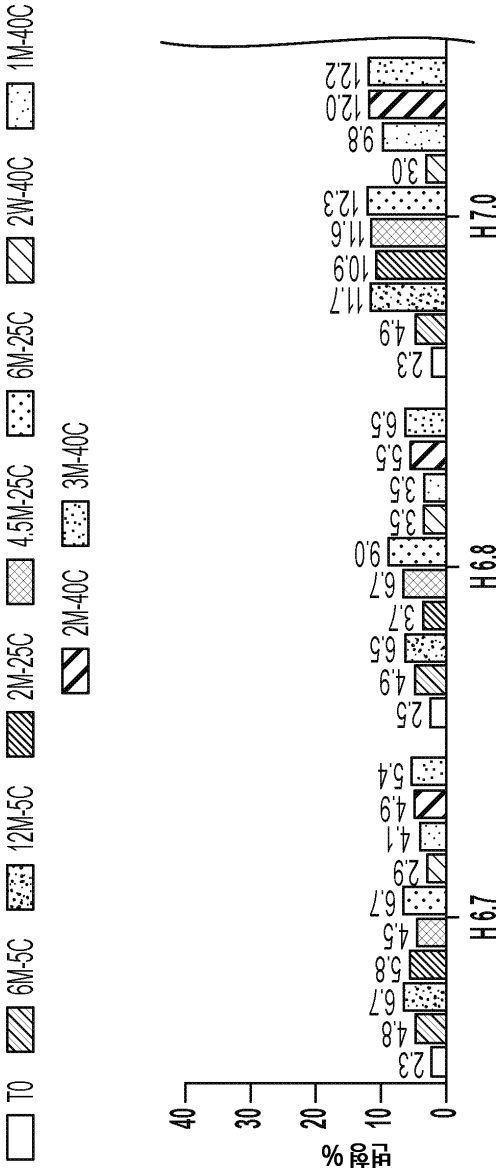
도면18aa


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
변형%
0
20
40
60
80
H 6.7
H 6.8
H 7.0

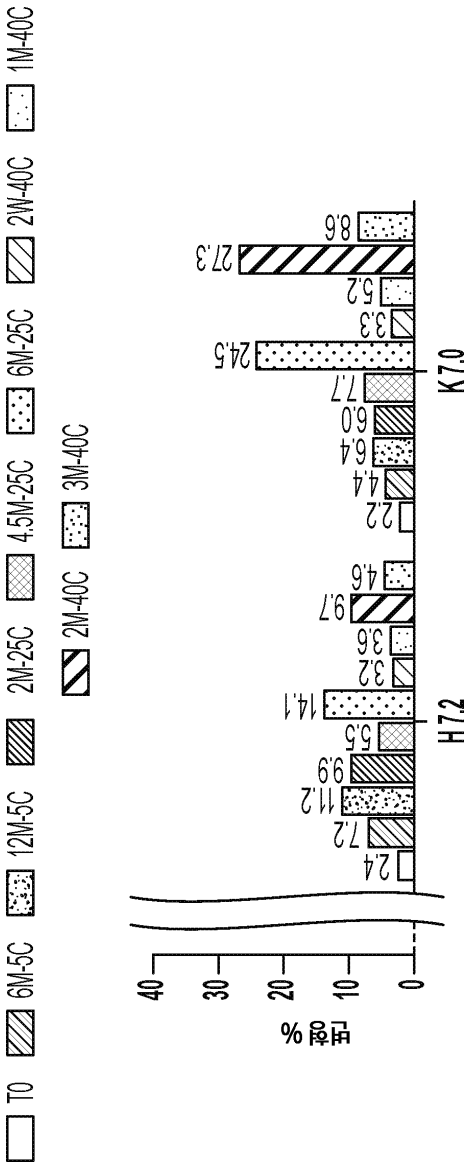
도면18ab


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2M-40C
3M-40C
1M-40C
2W-40C
63.7
55.1
33.9
7.3
29.6
25.1
14.7
10.3
7.1
7.8
64.9
54.8
36.0
7.3
29.8
23.8
14.5
9.6
7.1
7.6
K7.0
H7.2
0
20
40
60
80
변형 %

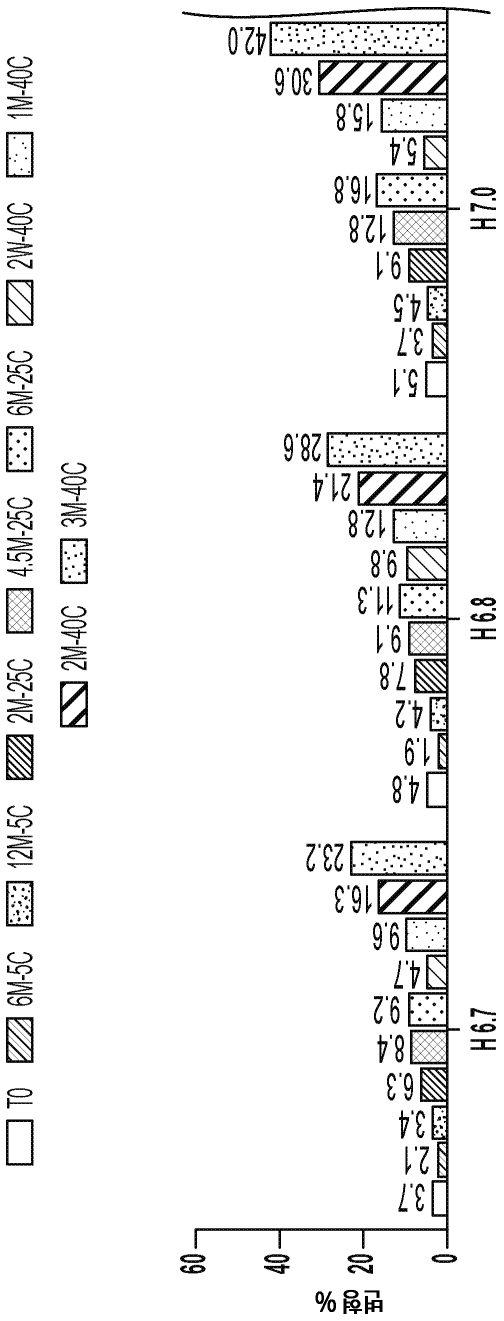
도면18ba


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
2M-40C
4.5M-25C
3M-40C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
변형 %
0
10
20
30
40
2.3
4.8
6.7
5.8
4.5
6.7
2.9
4.1
4.9
5.4
2.5
4.9
6.5
3.7
6.7
9.0
3.5
3.5
5.5
6.5
2.3
4.9
11.7
10.9
11.6
12.3
3.0
9.8
12.0
12.2
H6.7
H6.8
H7.0

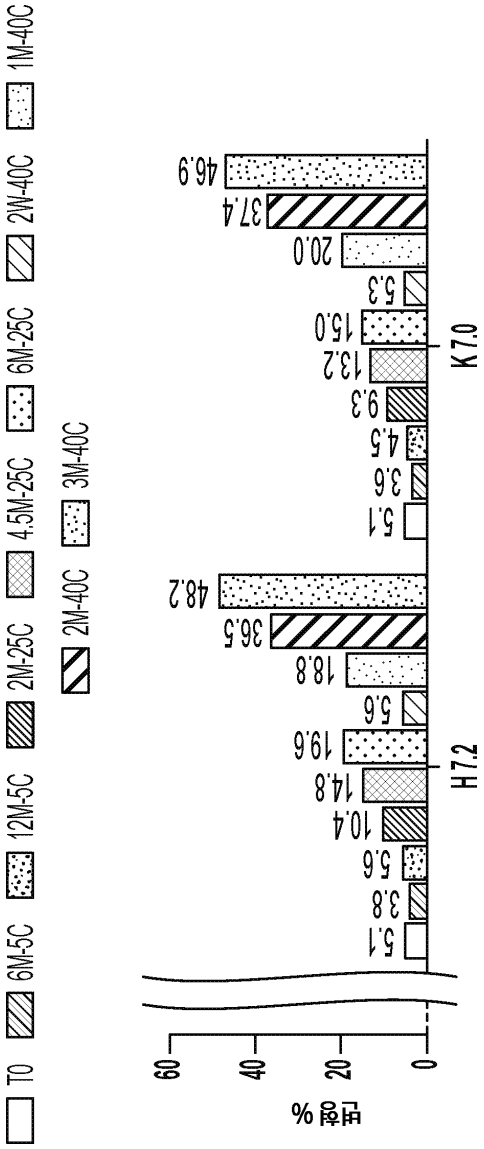
도면18bb


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
빈형 %
40
30
20
10
0
24
7.2
11.2
9.9
5.5
14.1
3.2
3.6
9.7
4.6
2.2
4.4
6.0
6.4
7.7
24.5
3.3
5.2
27.3
8.6
H7.2
K7.0

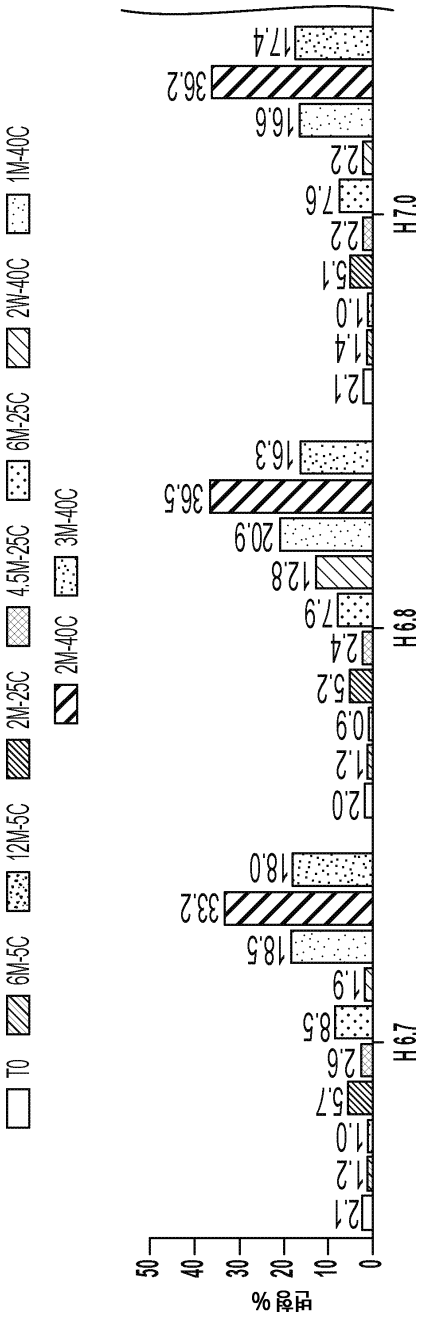
도면18ca


TO
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
60
40
20
0
3.7
2.1
3.4
6.3
8.4
9.2
4.7
9.6
16.3
23.2
4.8
1.9
4.2
7.8
9.1
11.3
9.8
12.8
21.4
28.6
5.1
3.7
4.5
9.1
12.8
16.8
5.4
15.8
30.6
42.0
H6.7
H6.8
H7.0

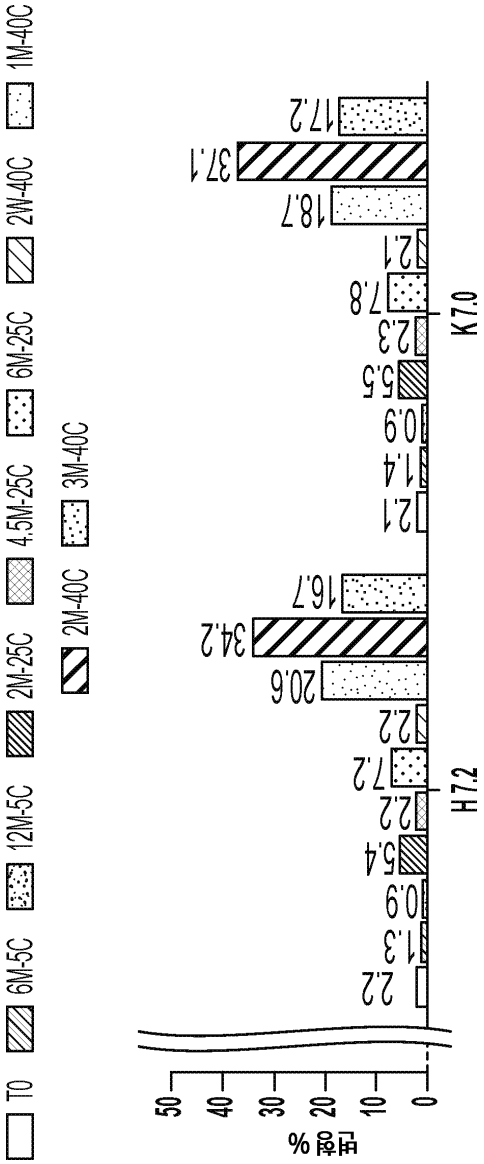
도면18cb


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
변형%
60
40
20
0
5.1
3.8
5.6
10.4
14.8
19.6
H7.2
5.6
18.8
36.5
48.2
5.1
3.6
4.5
9.3
13.2
15.0
K7.0
5.3
20.0
37.4
46.9

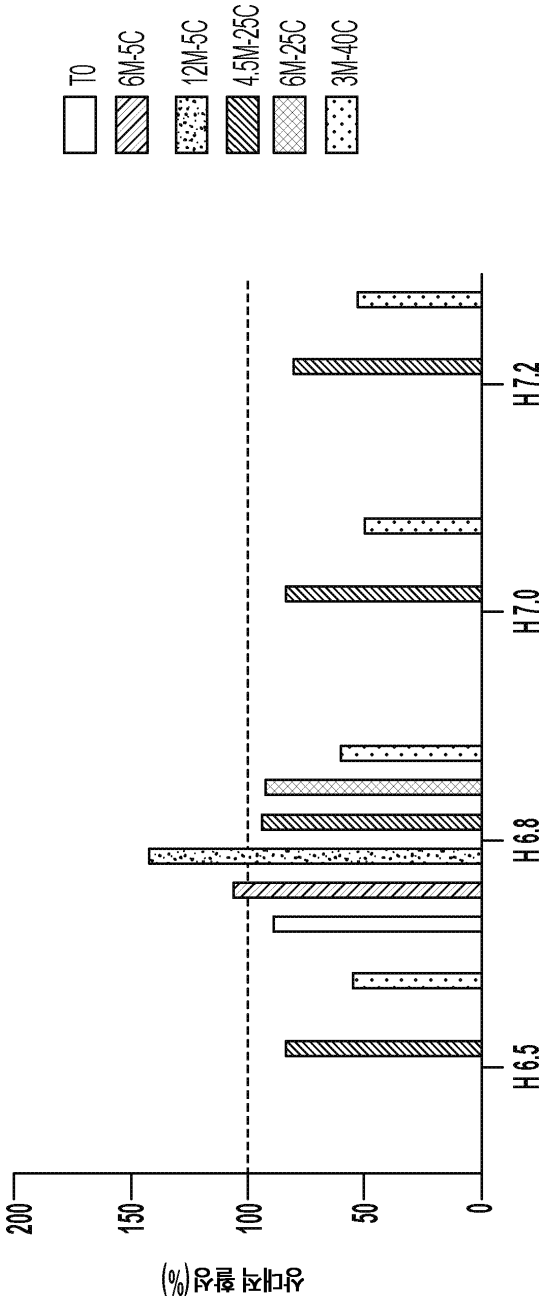
도면18da


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
2M-40C
3M-40C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
변형%
0
10
20
30
40
50
H6.7
H6.8
H7.0
2.1
1.2
1.0
5.7
2.6
8.5
1.9
18.5
33.2
18.0
2.0
1.2
0.9
5.2
2.4
7.9
12.8
20.9
36.5
16.3
2.1
1.4
1.0
5.1
2.2
7.6
2.2
16.6
36.2
17.4

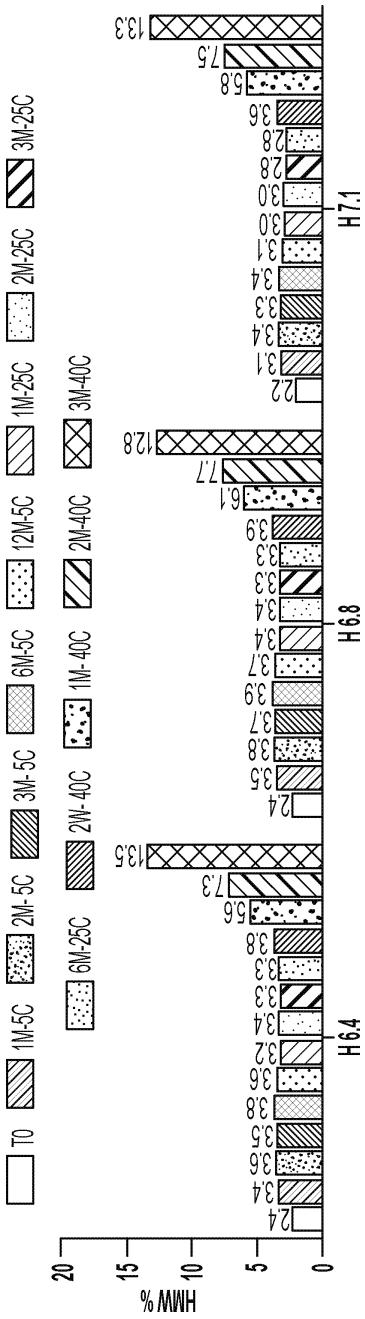
도면18db


T0
6M-5C
12M-5C
2M-25C
4.5M-25C
6M-25C
2M-40C
3M-40C
2M-40C
1M-40C
변형%
50
40
30
20
10
0
2.2
1.3
0.9
5.4
2.2
7.2
H7.2
2.2
20.6
34.2
16.7
2.1
1.4
0.9
5.5
2.3
7.8
K7.0
2.1
18.7
37.1
17.2

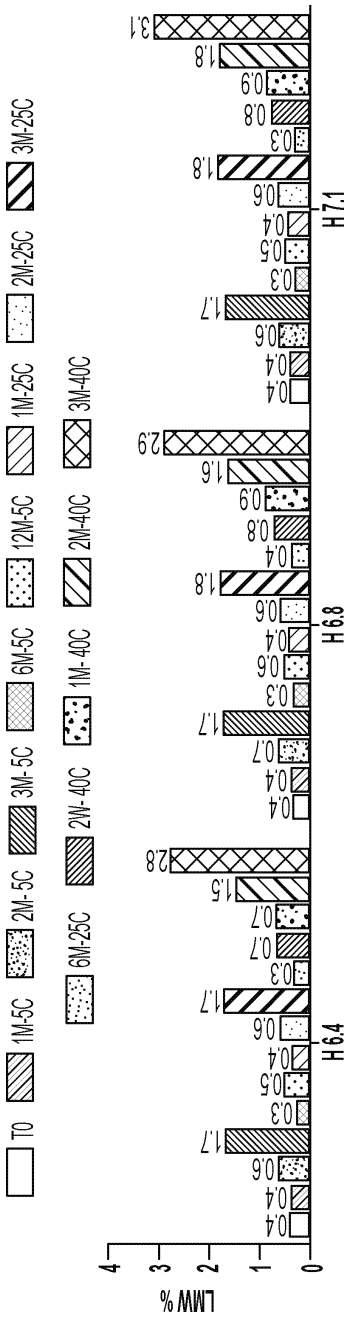
도면18e


T0
6M-5C
12M-5C
4.5M-25C
6M-25C
3M-40C
H7.2
H7.0
H6.8
H6.5
200
150
100
50
0
상대적 활성(%)

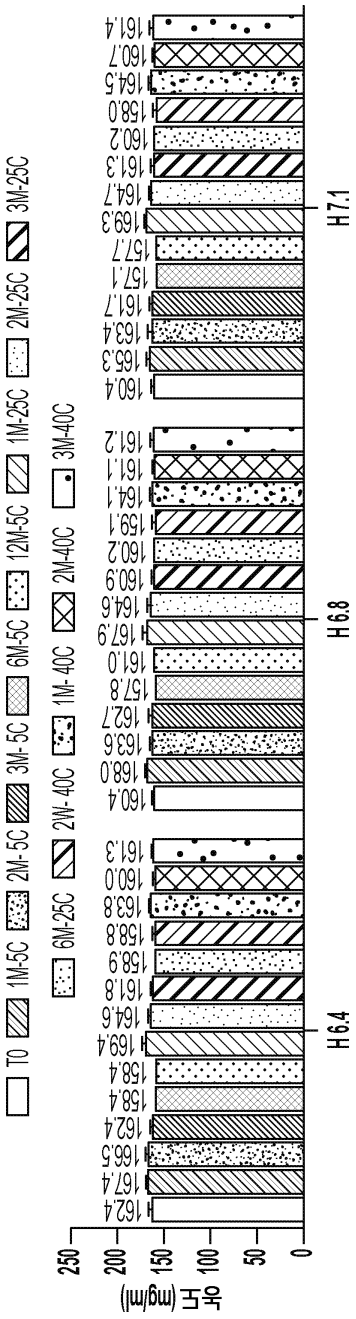
도면19a


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
HMW %
20
15
10
5
0
H7.1
H6.8
H6.4

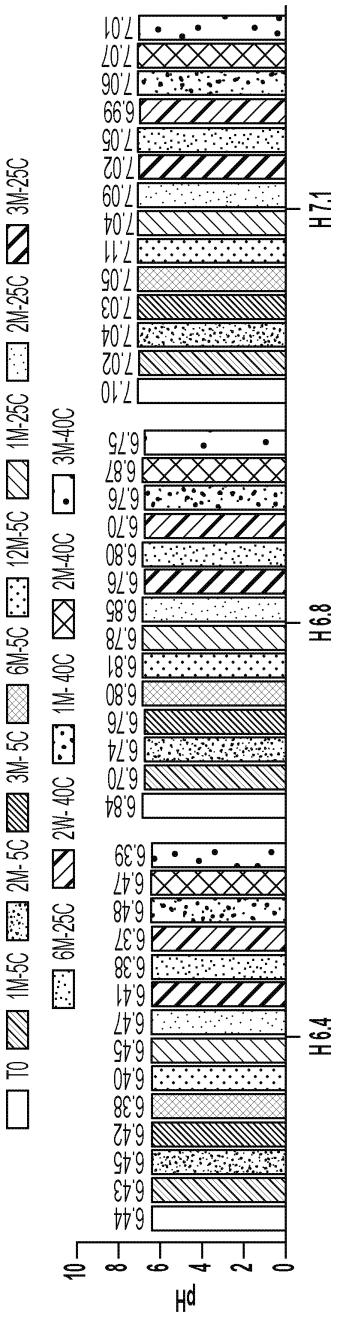
도면19b


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
LMW %
0
1
2
3
4
H6.4
H6.8
H7.1

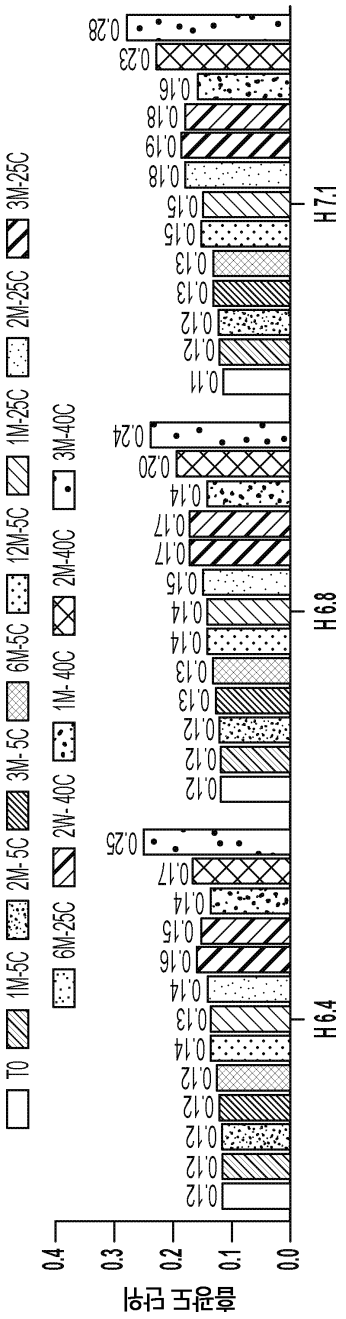
도면19c


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
250
200
150
100
50
0
H6.4
H6.8
H7.1

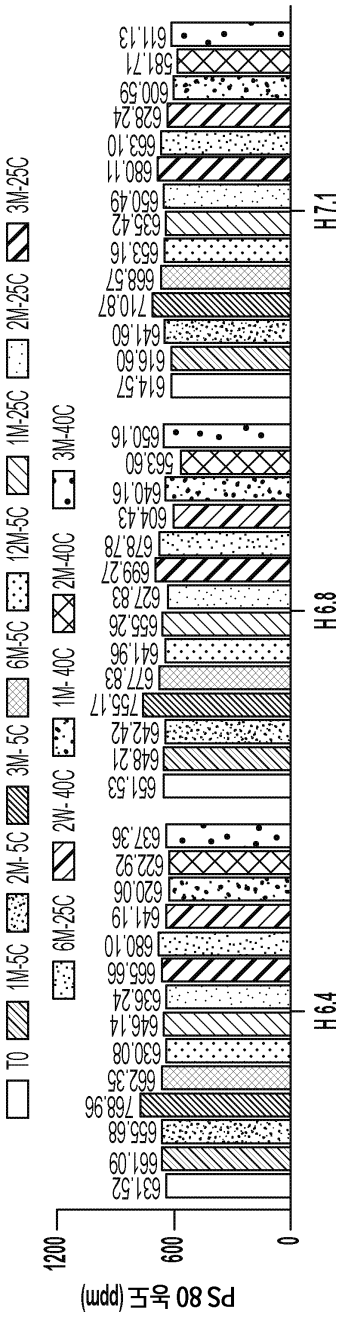
도면19d


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
pH
10
8
6
4
2
0
H6.4
H6.8
H7.1

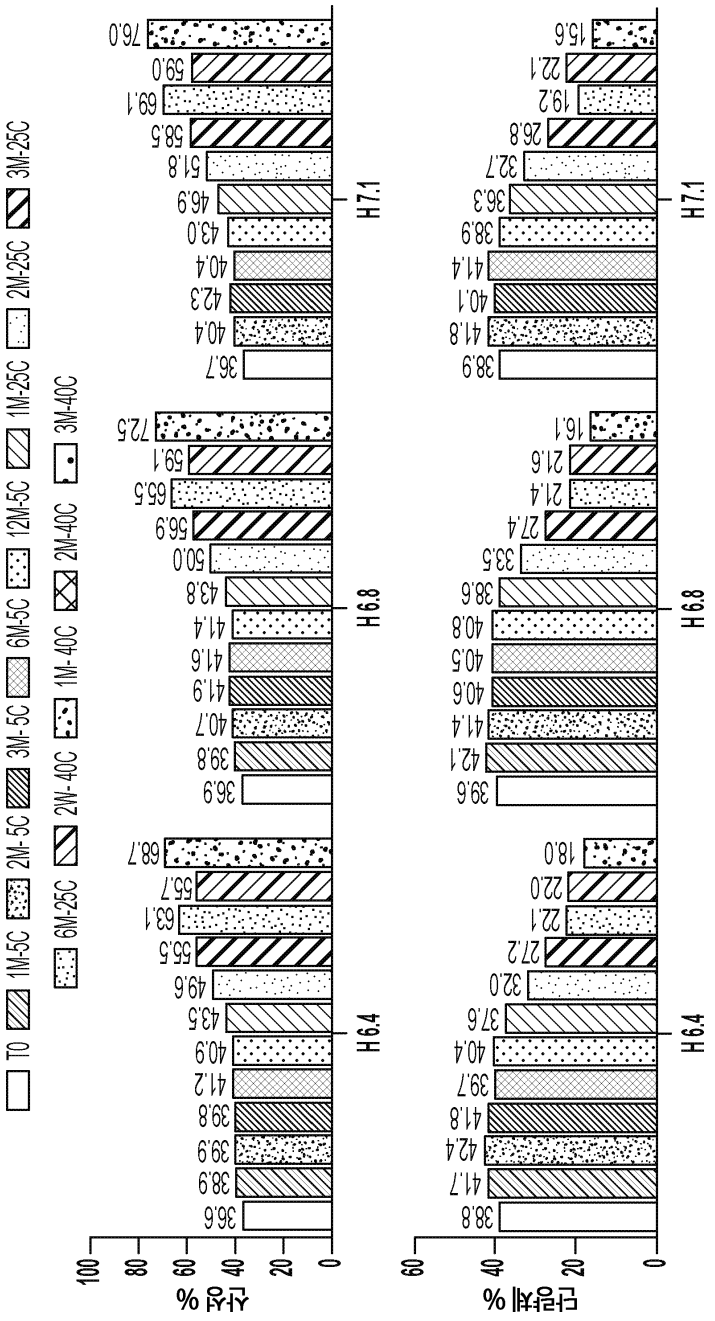
도면19e


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
흡광도 단위
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
H6.4
H6.8
H7.1

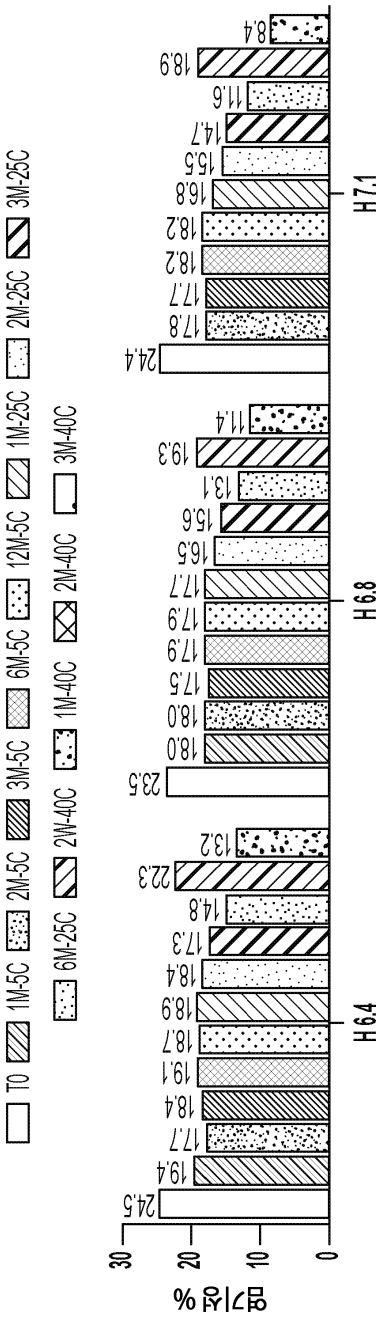
도면19f


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1200
600
0
H 6.4
H 6.8
H 7.1
631.52
661.09
655.68
768.96
662.35
630.08
646.14
636.24
665.66
680.10
641.19
620.06
622.92
637.36
651.53
648.21
642.42
755.17
677.83
641.96
655.26
627.83
699.27
678.78
604.43
640.16
563.60
650.16
614.57
616.60
641.60
710.87
668.57
653.16
635.42
650.49
680.11
663.10
628.24
600.59
581.71
611.13

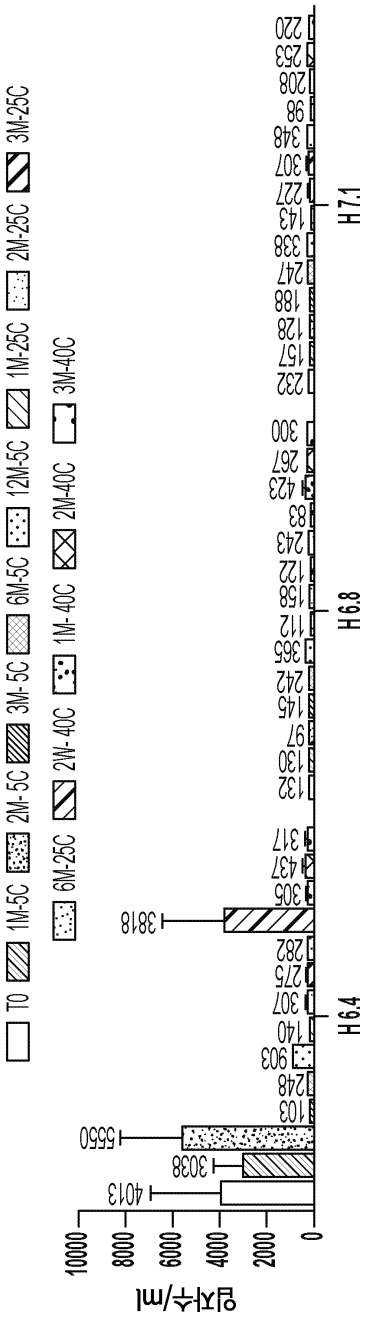
도면19ga


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
산성 %
단량체 %
H6.4
H6.8
H7.1

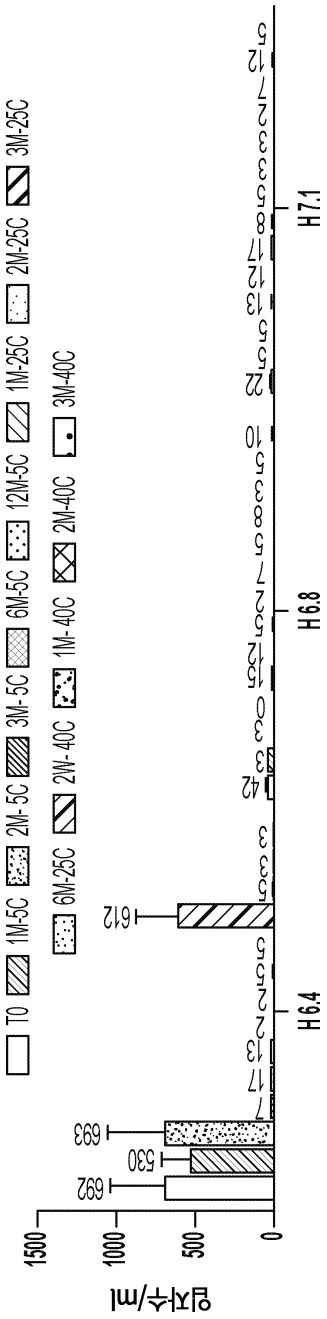
도면19gb


TO
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
염기성%
30
20
10
0
24.5
19.4
17.7
18.4
19.1
18.7
18.9
18.4
17.3
14.8
22.3
13.2
23.5
18.0
18.0
17.5
17.9
17.9
17.7
16.5
15.6
13.1
19.3
11.4
24.4
17.8
17.7
18.2
18.2
16.8
15.5
14.7
11.6
18.9
8.4
H 6.4
H 6.8
H 7.1

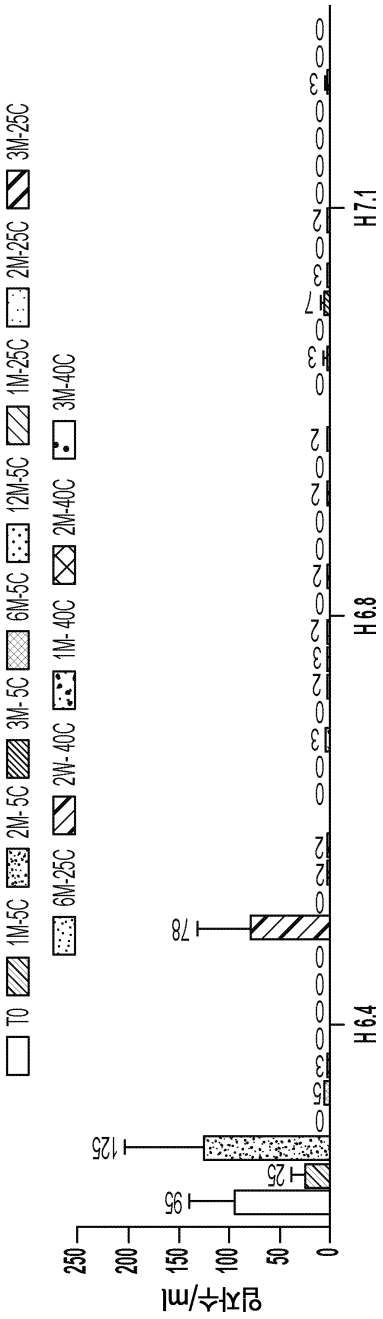
도면20a


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
10000
8000
6000
4000
2000
0
4013
3038
5550
3818
H6.4
H6.8
H7.1

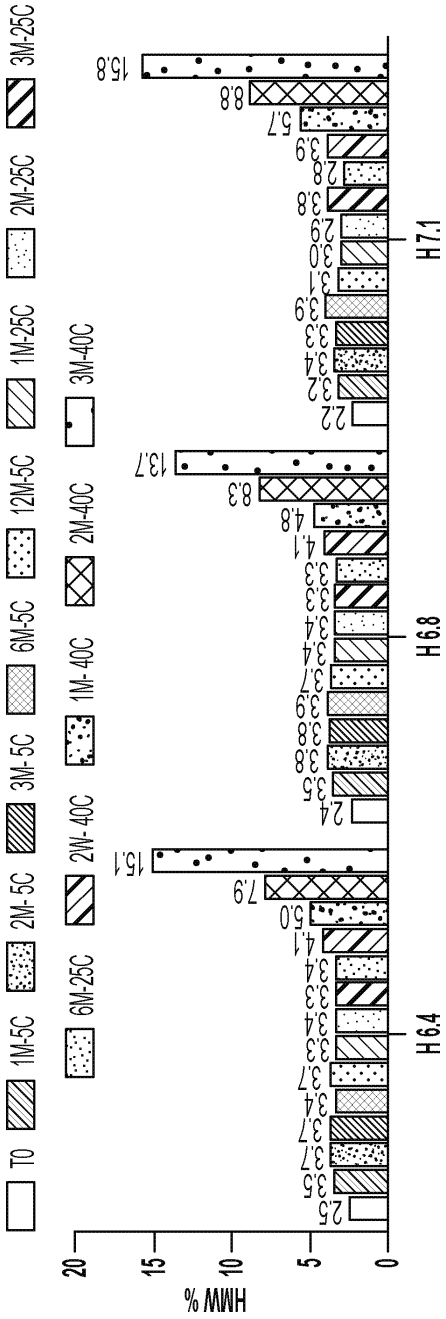
도면20b


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
1500
1000
500
0
692
530
693
612
H6.4
H6.8
H7.1

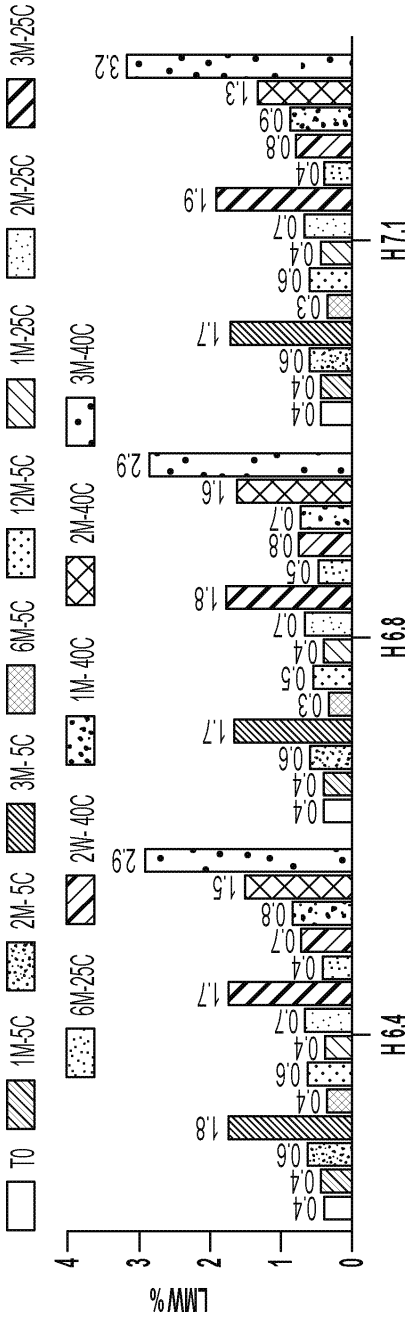
도면20c


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
250
200
150
100
50
0
125
95
25
78
H6.4
H6.8
H7.1

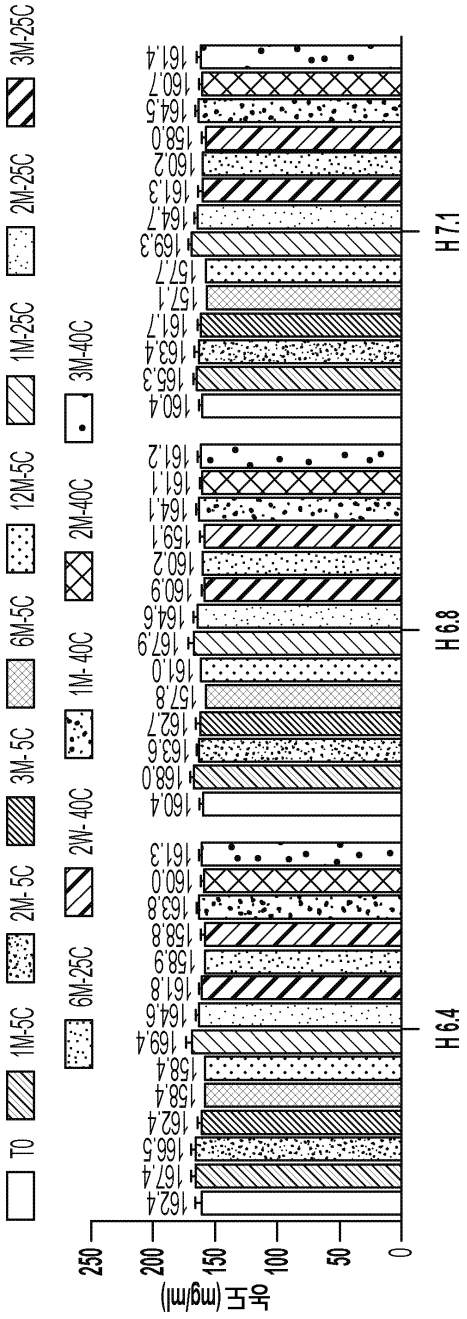
도면21a


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
% MWH
20
15
10
5
0
H6.4
H6.8
H7.1

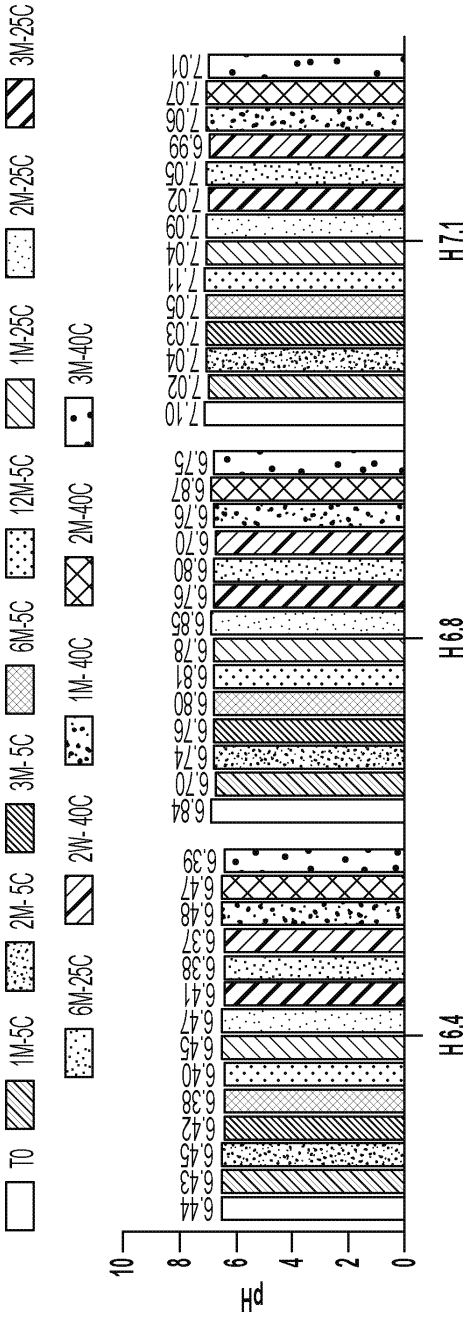
도면21b


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
LMW%
0
1
2
3
4
H6.4
H6.8
H7.1

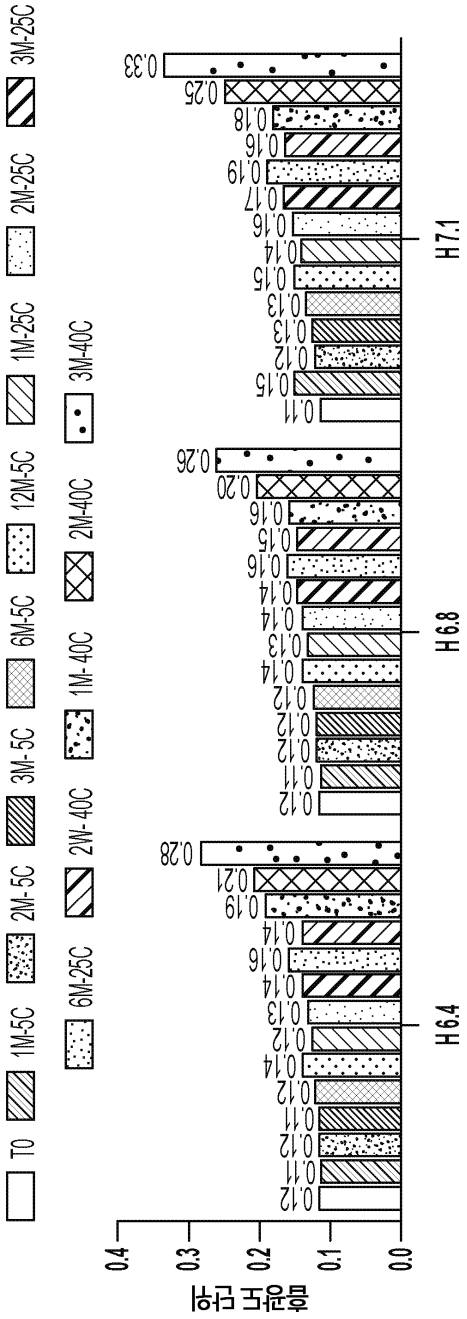
도면21c


TO
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
250
200
150
100
50
0
H 6.4
H 6.8
H 7.1

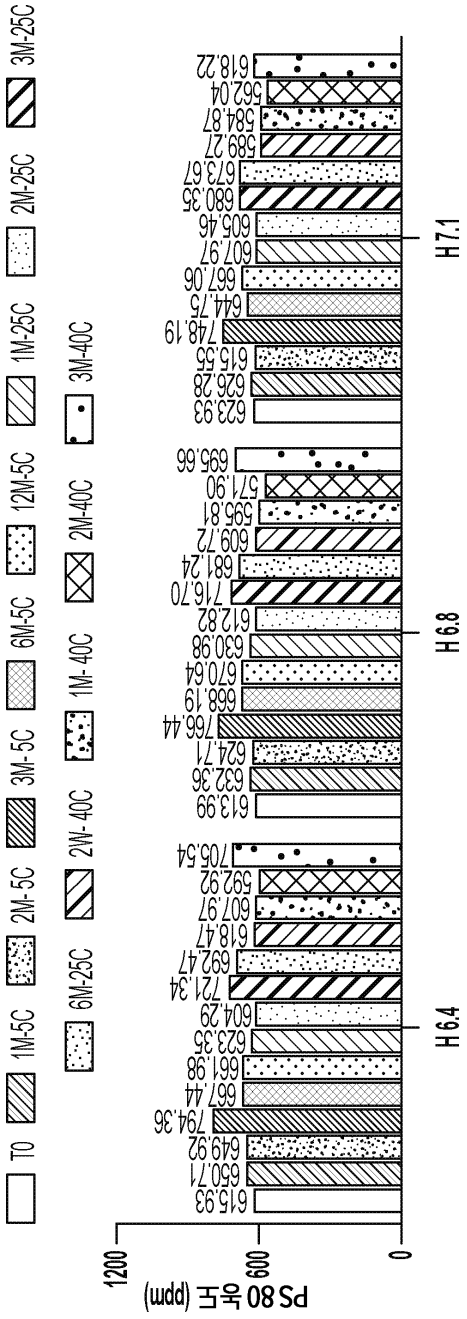
도면21d


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
pH
10
8
6
4
2
0
H6.4
H6.8
H7.1

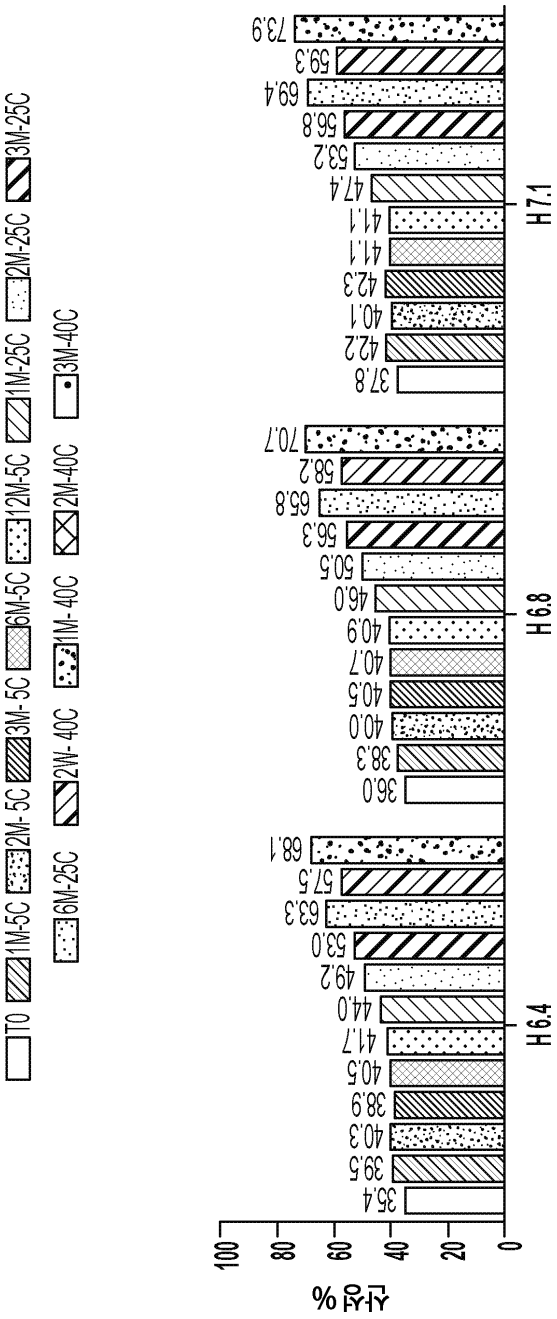
도면21e


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
흡광도 단위
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
H 6.4
H 6.8
H 7.1

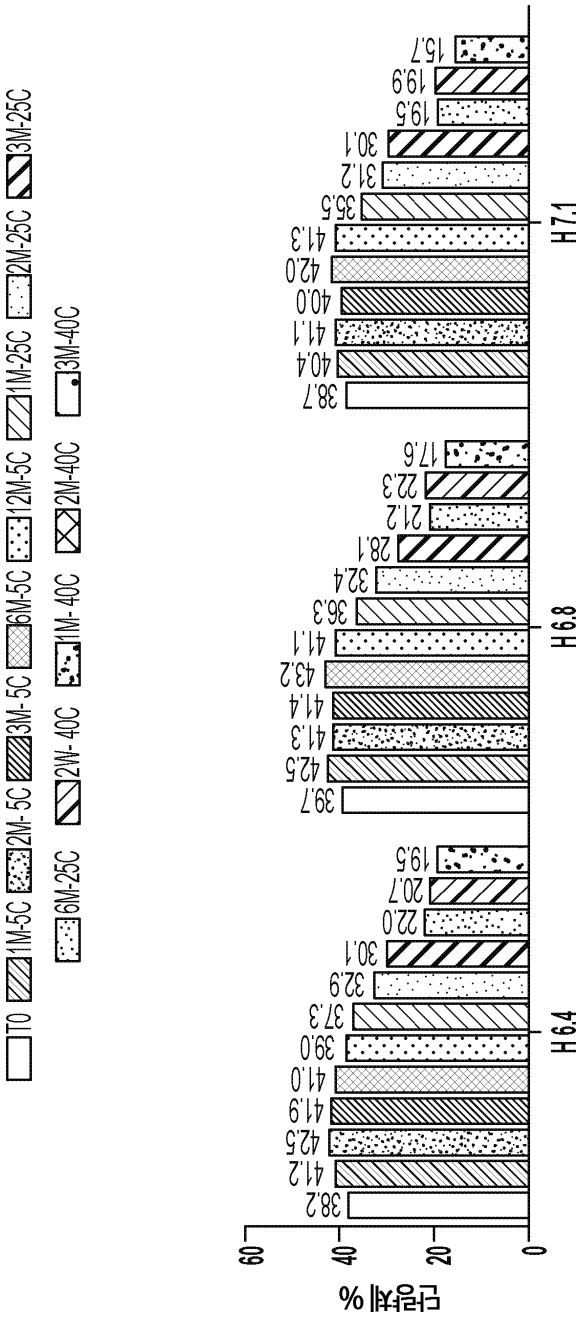
도면21f


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1200
600
0
H 6.4
H 6.8
H 7.1
615.93
650.71
649.92
794.36
667.44
661.98
623.35
604.29
721.34
692.47
618.47
607.97
592.92
705.54
613.99
632.36
624.71
766.44
668.19
670.64
630.98
612.82
716.70
681.24
609.72
595.81
571.90
695.66
623.93
626.28
615.55
748.19
644.75
667.06
607.97
605.46
680.35
673.67
589.27
584.87
562.04
618.22

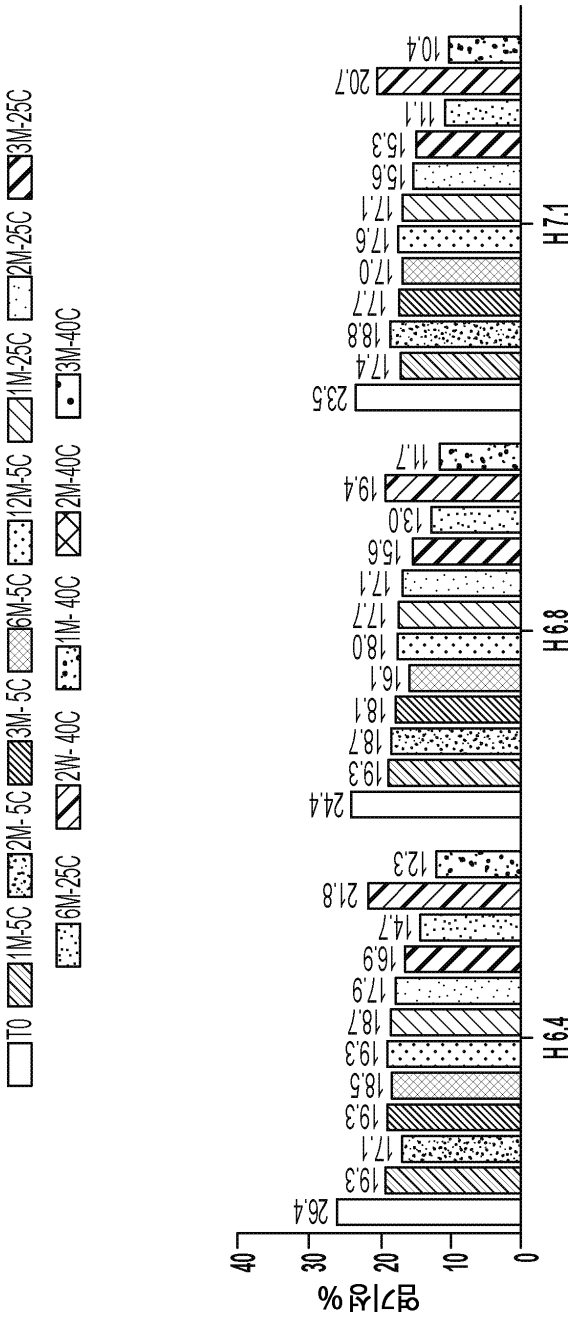
도면21ga


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
35.4
39.5
40.3
38.9
40.5
41.7
44.0
49.2
53.0
63.3
57.5
68.1
36.0
38.3
40.0
40.5
40.7
40.9
46.0
50.5
56.3
65.8
58.2
70.7
37.8
42.2
40.1
42.3
41.1
41.1
47.4
53.2
56.8
69.4
59.3
73.9
H6.4
H6.8
H7.1
100
80
60
40
20
0

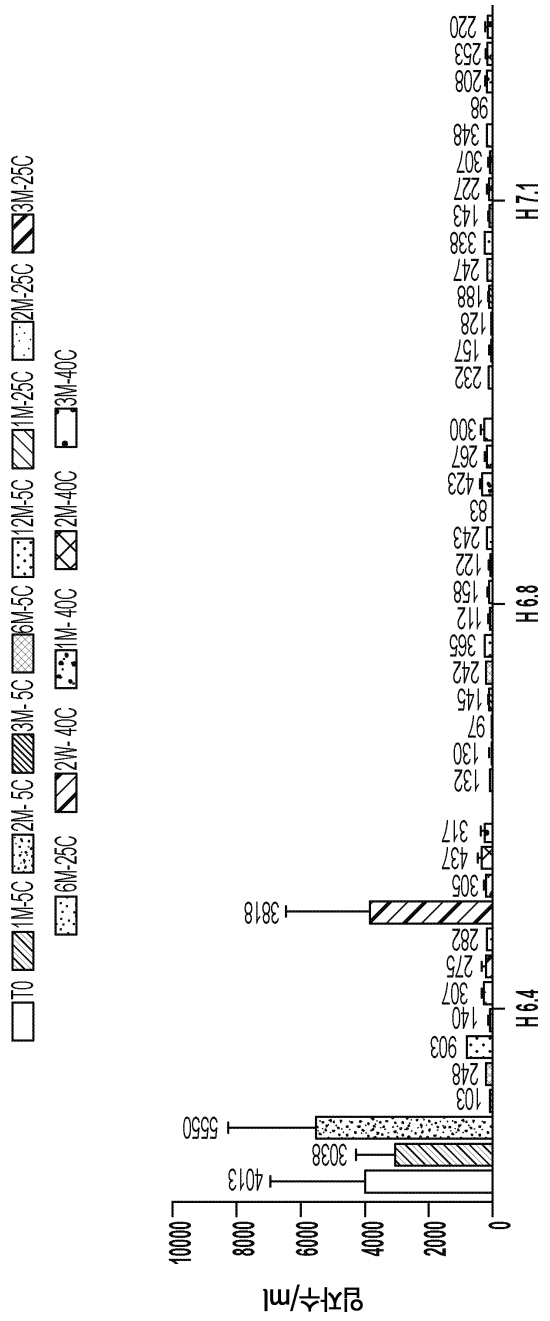
도면21gb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
단량체%
0
20
40
60
H6.4
H6.8
H7.1

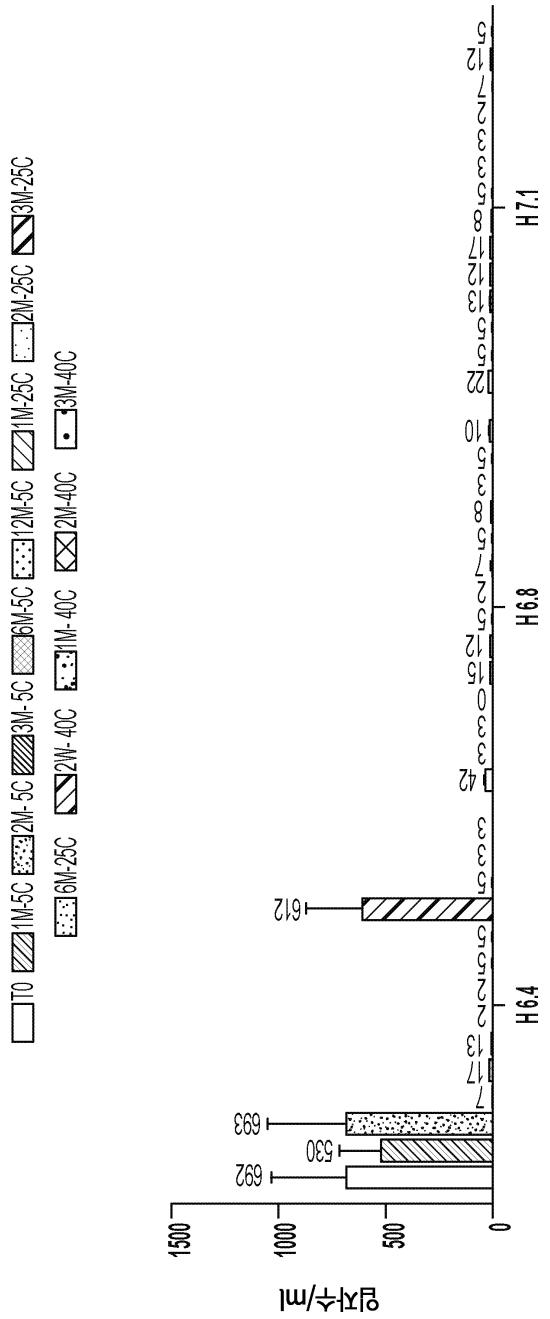
도면21gc


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
명기성 %
0
10
20
30
40
H6.4
H6.8
H7.1
26.4
19.3
17.1
19.3
18.5
19.3
18.7
17.9
16.9
14.7
21.8
12.3
24.4
19.3
18.7
18.1
16.1
18.0
17.7
17.1
15.6
13.0
19.4
11.7
23.5
17.4
18.8
17.7
17.0
17.6
17.1
15.6
15.3
11.1
20.7
10.4

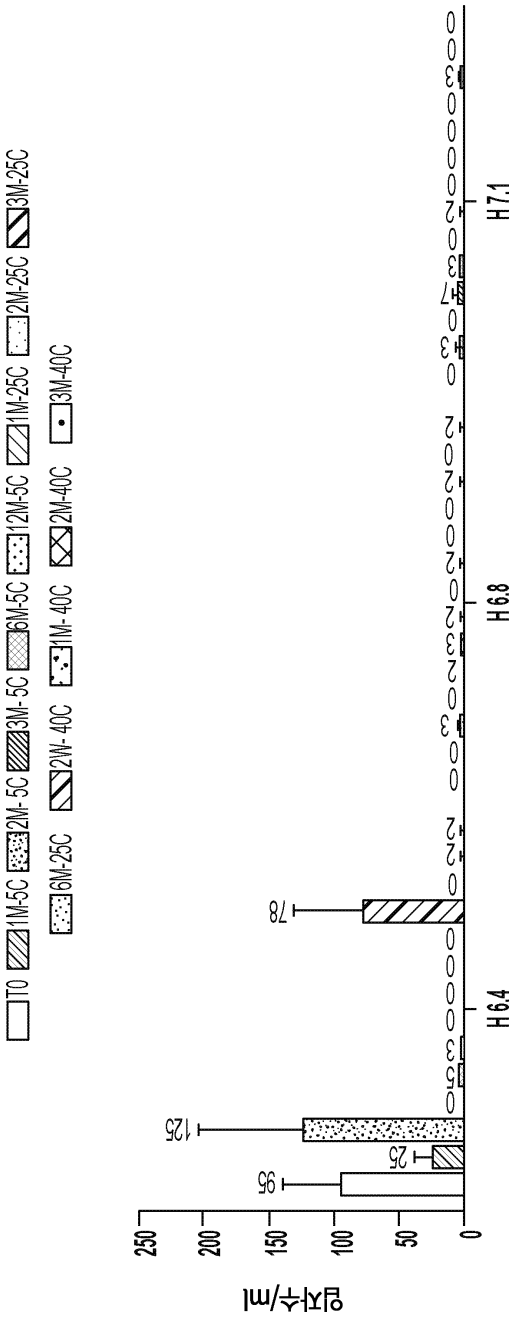
도면22a


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
10000
8000
6000
4000
2000
0
4013
3038
5550
3818
H6.4
H6.8
H7.1

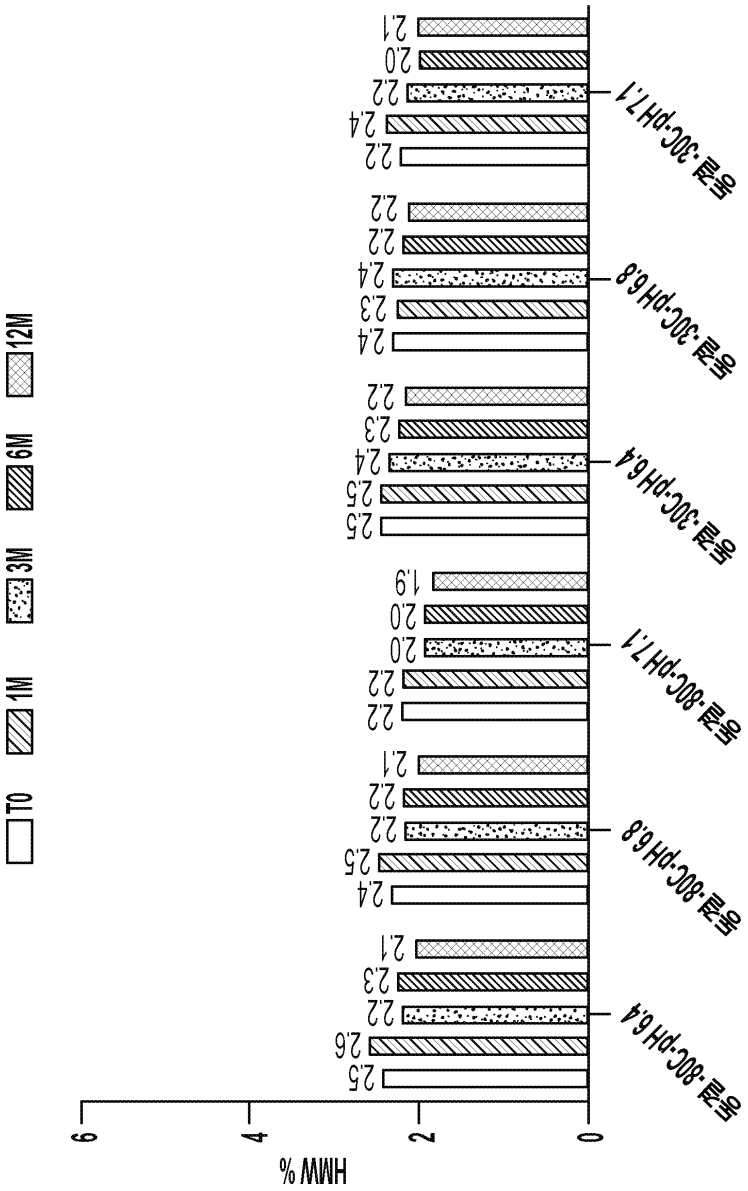
도면22b


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
1500
1000
500
0
692
530
693
612
H6.4
H6.8
H7.1

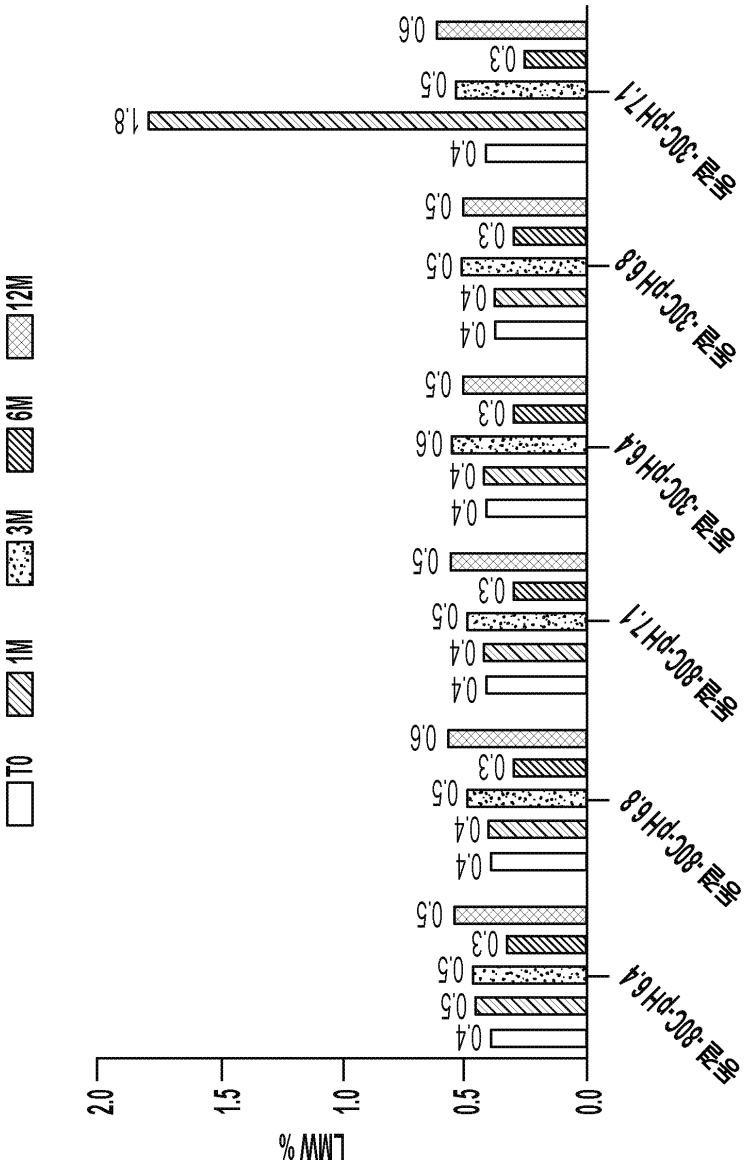
도면22c


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
12M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
세포수/ml
250
200
150
100
50
0
95
25
125
78
H6.4
H6.8
H7.1

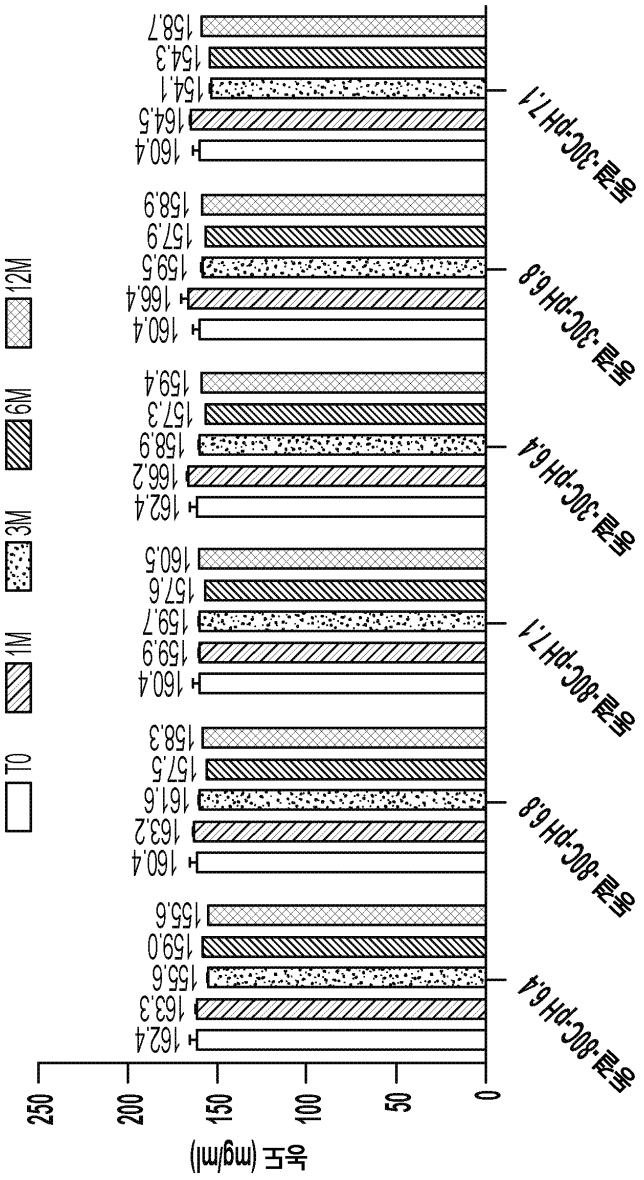
도면23a


TO
1M
3M
6M
12M
2.1
2.0
2.2
2.4
2.2
동결-30C-pH7.1
2.2
2.2
2.4
2.3
2.4
동결-30C-pH6.8
2.2
2.3
2.4
2.5
2.5
동결-30C-pH6.4
1.9
2.0
2.0
2.2
2.2
동결-80C-pH7.1
2.1
2.2
2.2
2.5
2.4
동결-80C-pH6.8
2.1
2.3
2.2
2.6
2.5
동결-80C-pH6.4
6
4
2
0
% MWH

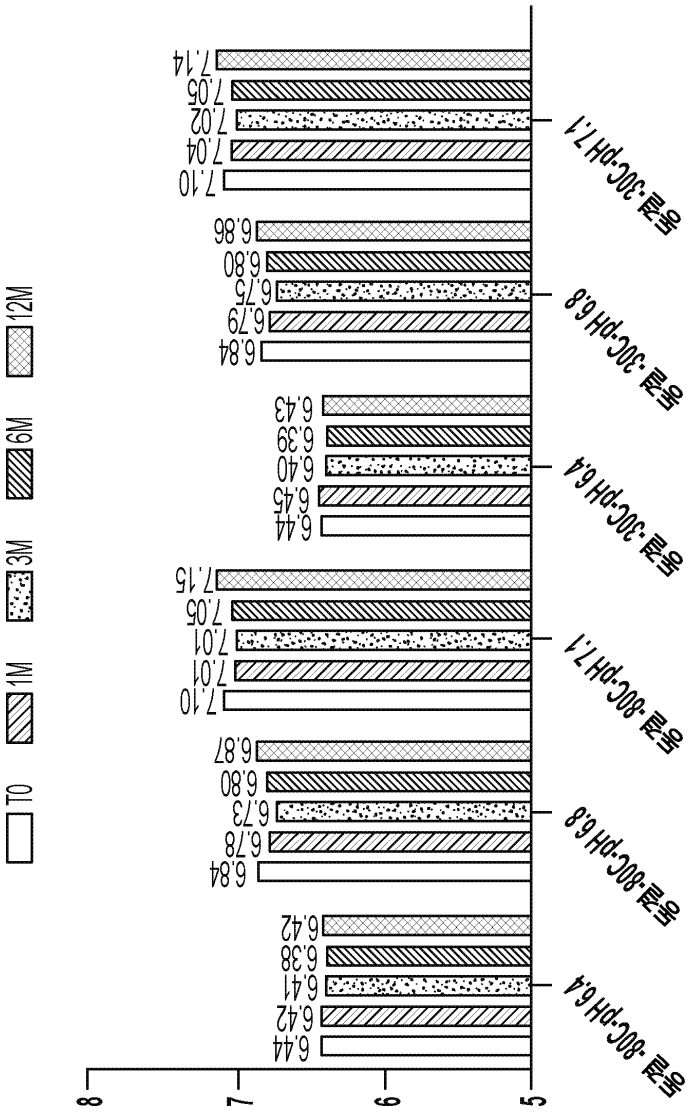
도면23b


동결-30C-pH7.1
동결-30C-pH6.8
동결-30C-pH6.4
동결-80C-pH7.1
동결-80C-pH6.8
동결-80C-pH6.4
0.4
0.5
0.5
0.3
1.8
0.5
0.4
0.4
0.5
0.3
0.5
0.4
0.4
0.5
0.3
0.6
0.4
0.4
0.5
0.3
0.5
0.4
0.4
0.6
0.3
0.5
0.4
0.4
0.5
0.3
0.5
0.5
0.4
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
LMW %
T0
1M
3M
6M
12M

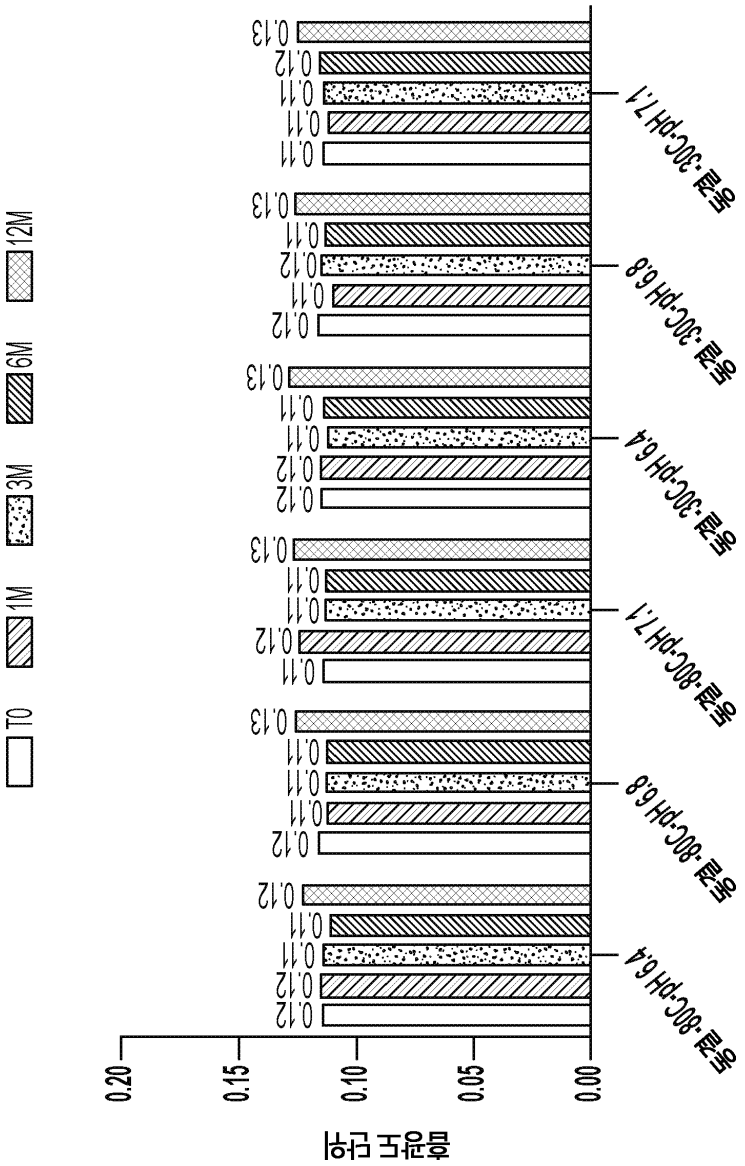
도면23c


T0
1M
3M
6M
12M
농도 (mg/ml)
250
200
150
100
50
0
동결-80℃-pH 6.4
162.4
163.3
155.6
159.0
155.6
동결-80℃-pH 6.8
160.4
163.2
161.6
157.5
158.3
동결-80℃-pH 7.1
160.4
159.9
159.7
157.6
160.5
동결-30℃-pH 6.4
162.4
166.2
158.9
157.3
159.4
동결-30℃-pH 6.8
160.4
166.4
159.5
157.9
158.9
동결-30℃-pH 7.1
160.4
164.5
154.1
154.3
158.7

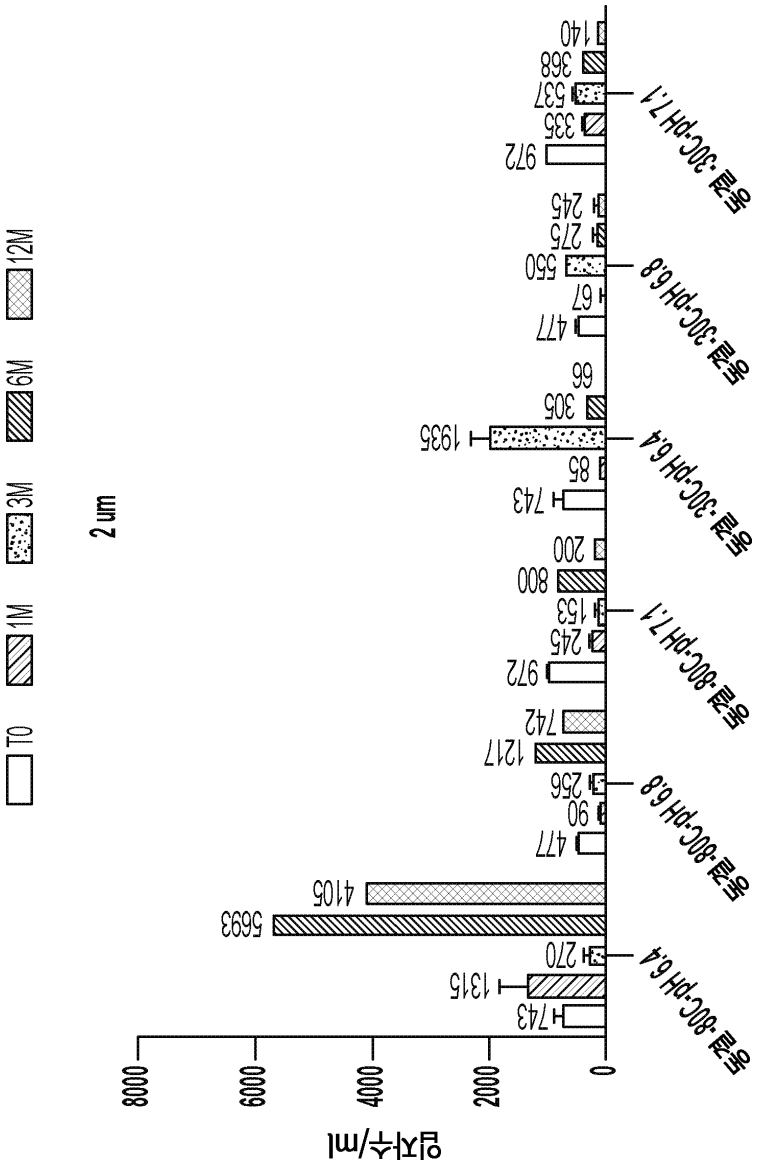
도면23d


T0
1M
3M
6M
12M
동결-80℃-pH6.4
동결-80℃-pH6.8
동결-80℃-pH7.1
동결-30℃-pH6.4
동결-30℃-pH6.8
동결-30℃-pH7.1
8
7
6
5
6.44
6.42
6.41
6.38
6.42
6.84
6.78
6.73
6.80
6.87
7.10
7.01
7.01
7.05
7.15
6.44
6.45
6.40
6.39
6.43
6.84
6.79
6.75
6.80
6.86
7.10
7.04
7.02
7.05
7.14

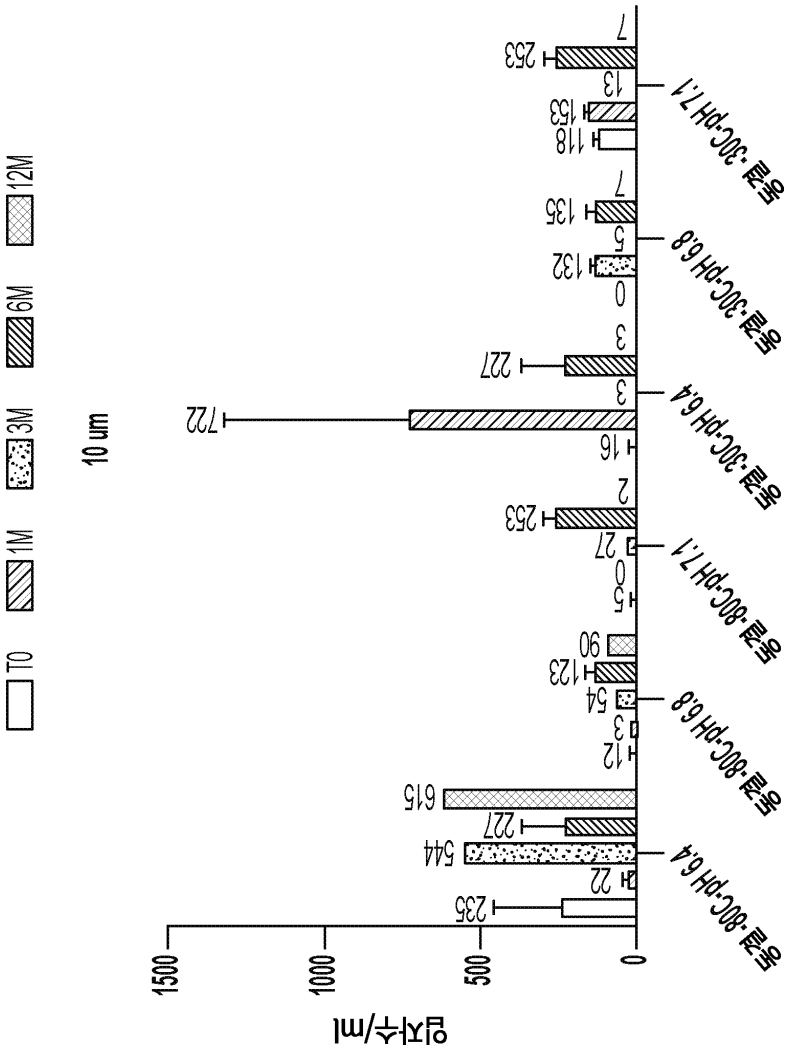
도면23e


T0
1M
3M
6M
12M
0.13
0.12
0.11
0.11
0.11
0.13
0.11
0.12
0.11
0.12
0.13
0.11
0.11
0.12
0.12
0.13
0.11
0.11
0.12
0.11
0.13
0.11
0.11
0.11
0.12
0.12
0.11
0.11
0.12
0.12
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
흡광도 단위
보관_80C-pH 6.4
보관_80C-pH 6.8
보관_80C-pH 7.4
보관_30C-pH 6.4
보관_30C-pH 6.8
보관_30C-pH 7.4

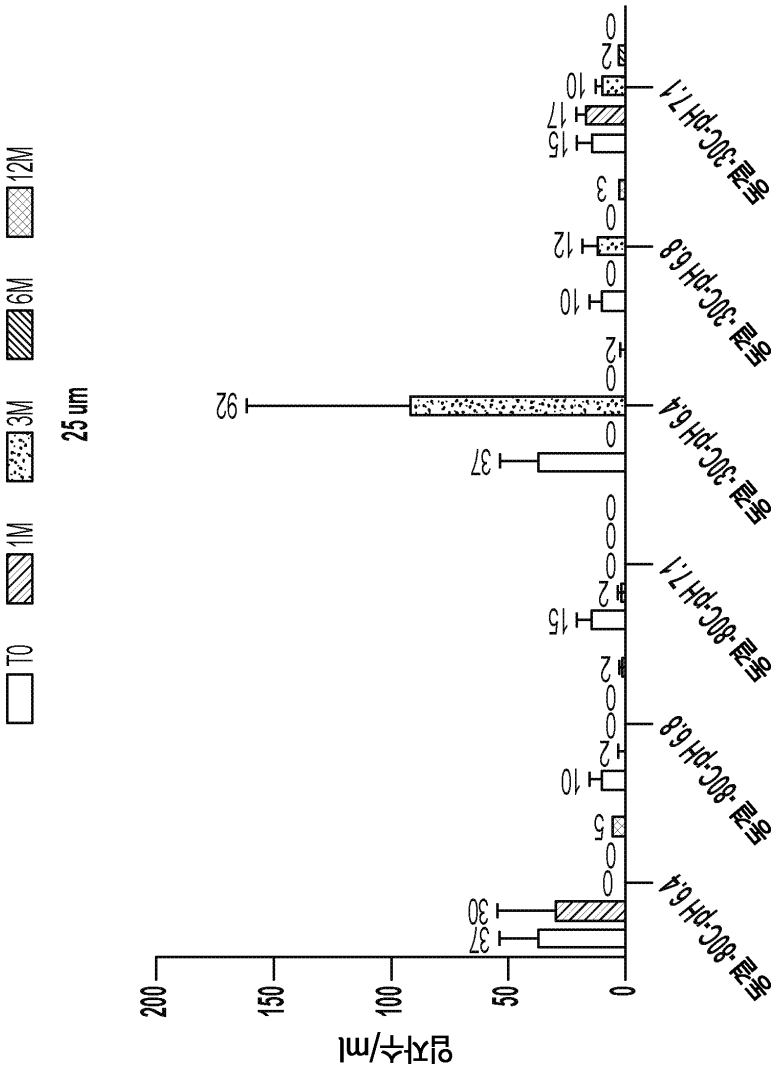
도면23fa


T0
1M
3M
6M
12M
2 um
입자수/ml
0
2000
4000
6000
8000
동결-80C-pH 6.4
743
1315
270
동결-80C-pH 6.8
5693
4105
477
90
256
동결-80C-pH 7.1
1217
742
972
245
153
동결-30C-pH 6.4
800
200
743
85
1935
305
66
동결-30C-pH 6.8
477
67
550
275
245
동결-30C-pH 7.1
972
335
537
368
140

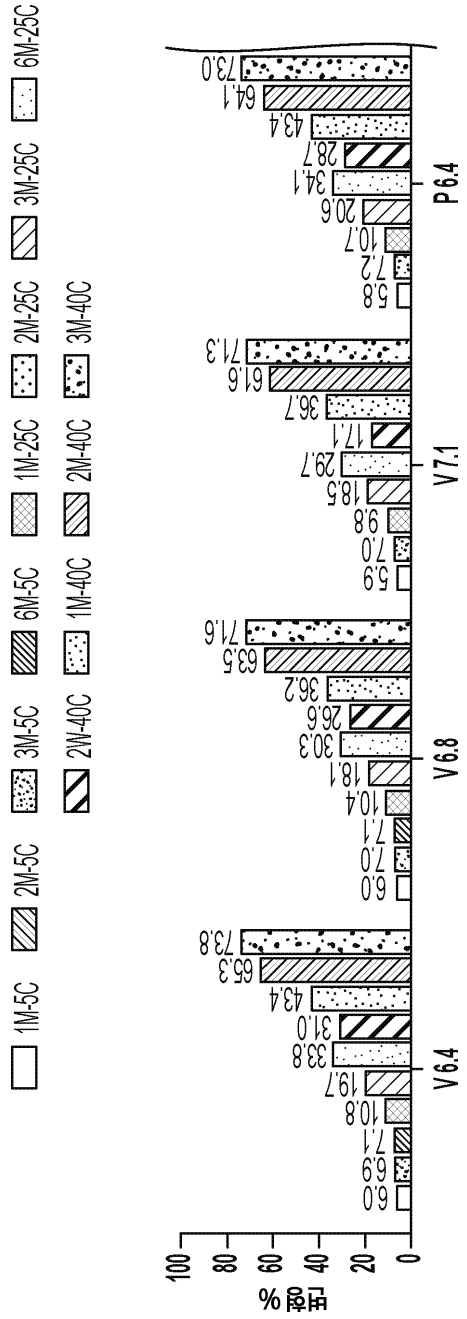
도면23fb


입자수/ml
1500
1000
500
0
10 um
T0
1M
3M
6M
12M
동결-80C-pH6.4
235
22
544
227
615
동결-80C-pH6.8
12
3
54
123
90
동결-80C-pH7.4
27
0
5
253
2
동결-30C-pH6.4
722
16
3
227
3
동결-30C-pH6.8
132
5
0
135
7
동결-30C-pH7.4
118
153
13
253
7

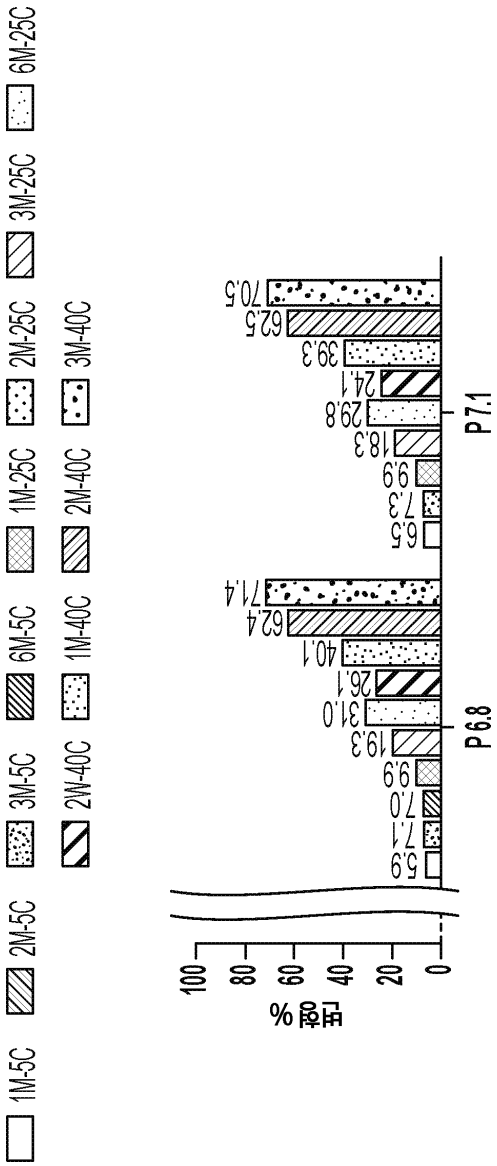
도면23fc


T0
1M
3M
6M
12M
25 um
입자수/ml
0
50
100
150
200
동결-80C-pH 6.4
동결-80C-pH 6.8
동결-80C-pH 7.1
동결-30C-pH 6.4
동결-30C-pH 6.8
동결-30C-pH 7.1

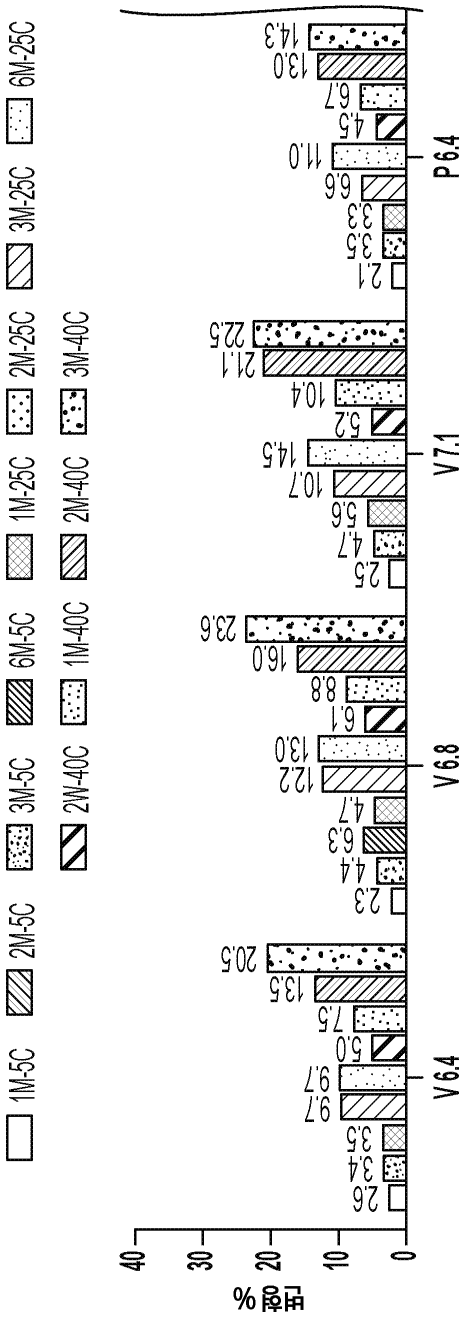
도면24aa


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
2W-40C
빈형 %
0
20
40
60
80
100
6.0
6.9
7.1
10.8
19.7
33.8
31.0
43.4
65.3
73.8
6.0
7.0
7.1
10.4
18.1
30.3
26.6
36.2
63.5
71.6
5.9
7.0
9.8
18.5
29.7
17.1
36.7
61.6
71.3
5.8
7.2
10.7
20.6
34.1
28.7
43.4
64.1
73.0
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4

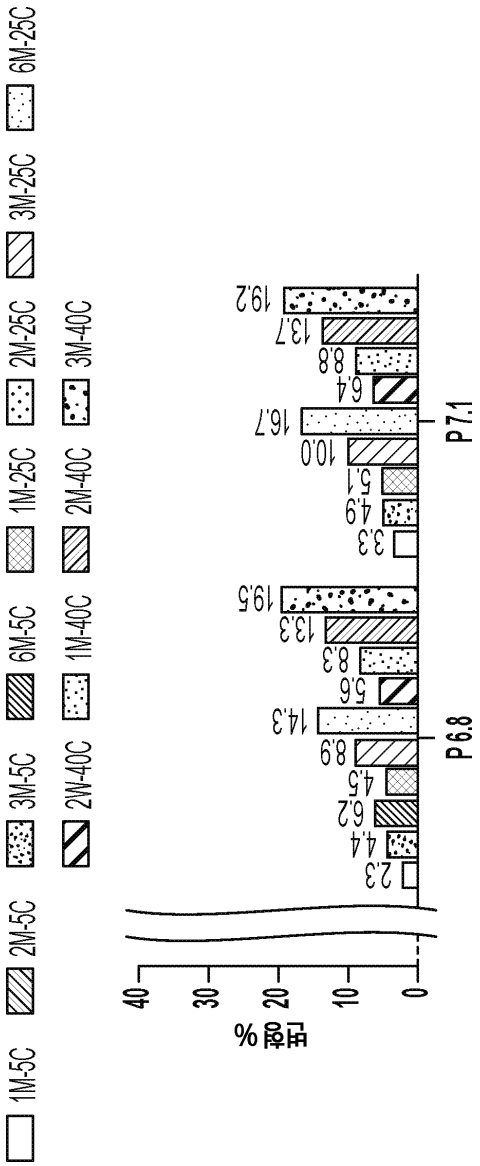
도면24ab


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2W-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
면적%
0
20
40
60
80
100
5.9
7.1
7.0
9.9
19.3
31.0
26.1
40.1
62.4
71.4
6.5
7.3
9.9
18.3
29.8
24.1
39.3
62.5
70.5
P6.8
P7.1

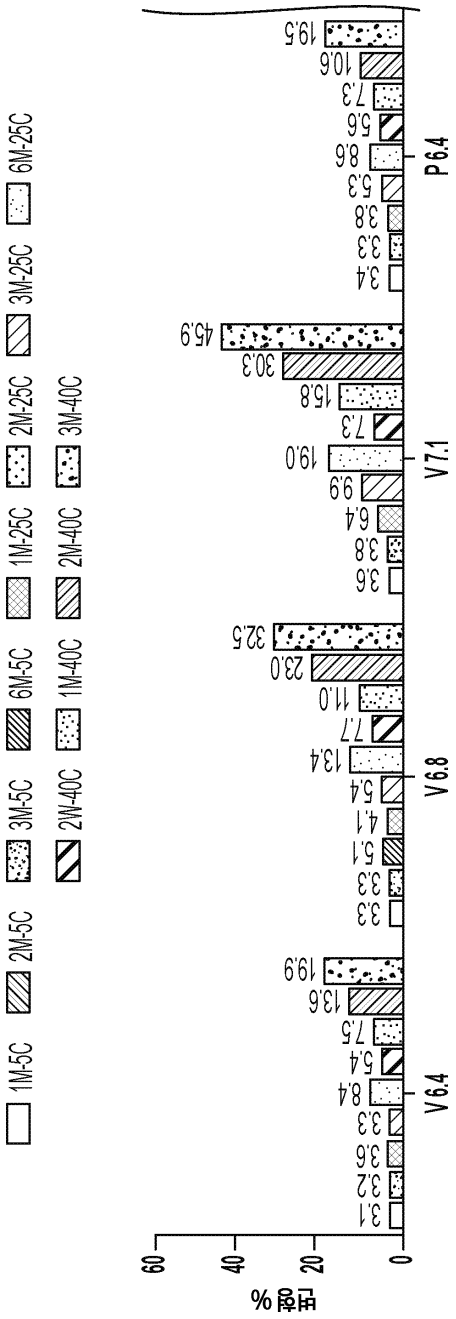
도면24ba


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
변형%
0
10
20
30
40
V 6.4
V 6.8
V 7.1
P 6.4

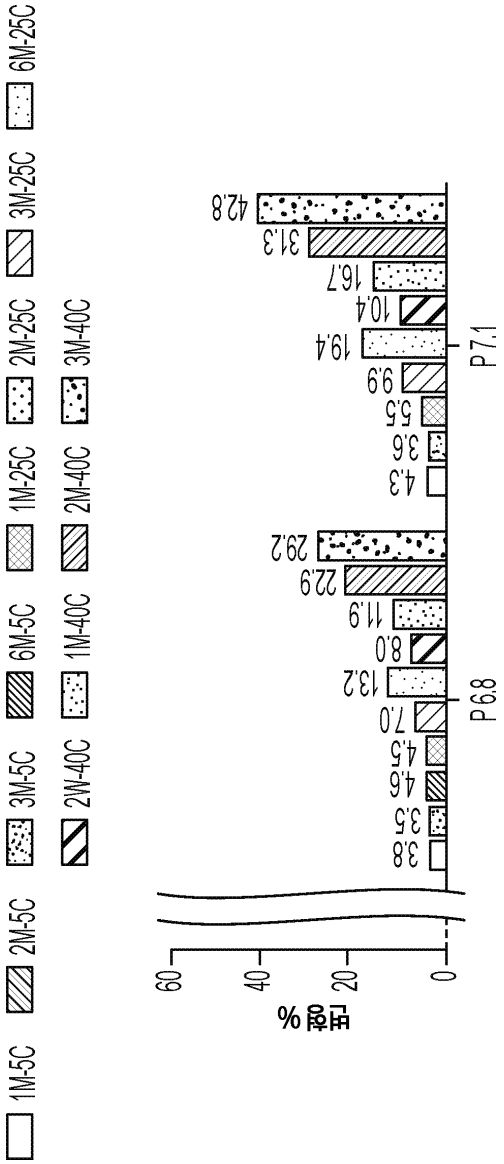
도면24bb


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
변형%
40
30
20
10
0
2.3
4.4
6.2
4.5
8.9
14.3
5.6
8.3
13.3
19.5
3.3
4.9
5.1
10.0
16.7
6.4
8.8
13.7
19.2
P6.8
P7.1

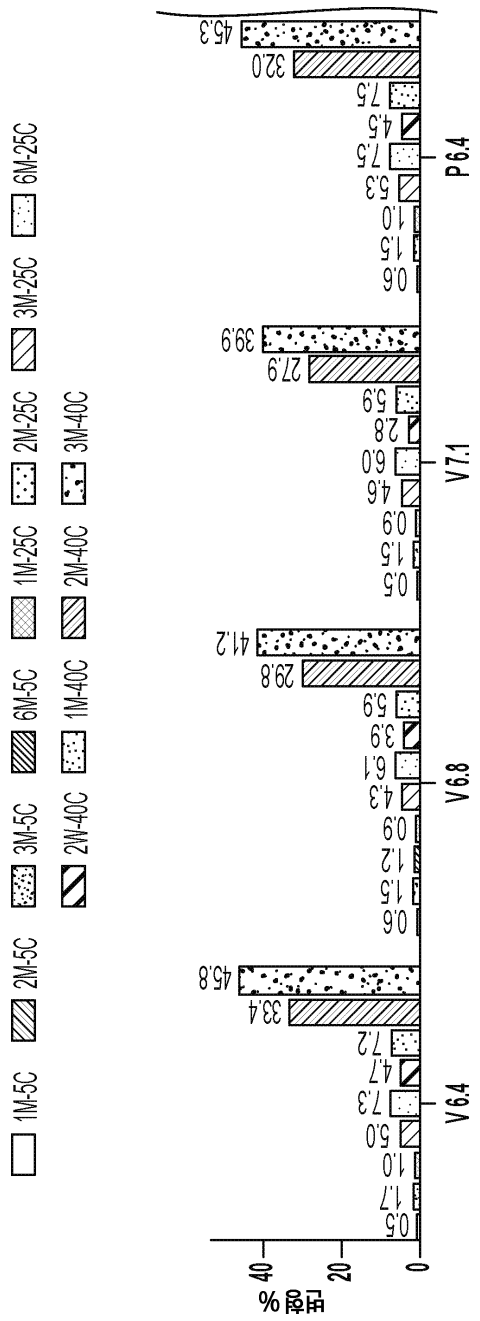
도면24ca


1M-5C
2M-5C
3M-5C
2W-40C
6M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
변형%
0
20
40
60
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4
3.1
3.2
3.6
3.3
8.4
5.4
7.5
13.6
19.9
3.3
3.3
5.1
4.1
5.4
13.4
7.7
11.0
23.0
32.5
3.6
3.8
6.4
9.9
19.0
7.3
15.8
30.3
45.9
3.4
3.3
3.8
5.3
8.6
5.6
7.3
10.6
19.5

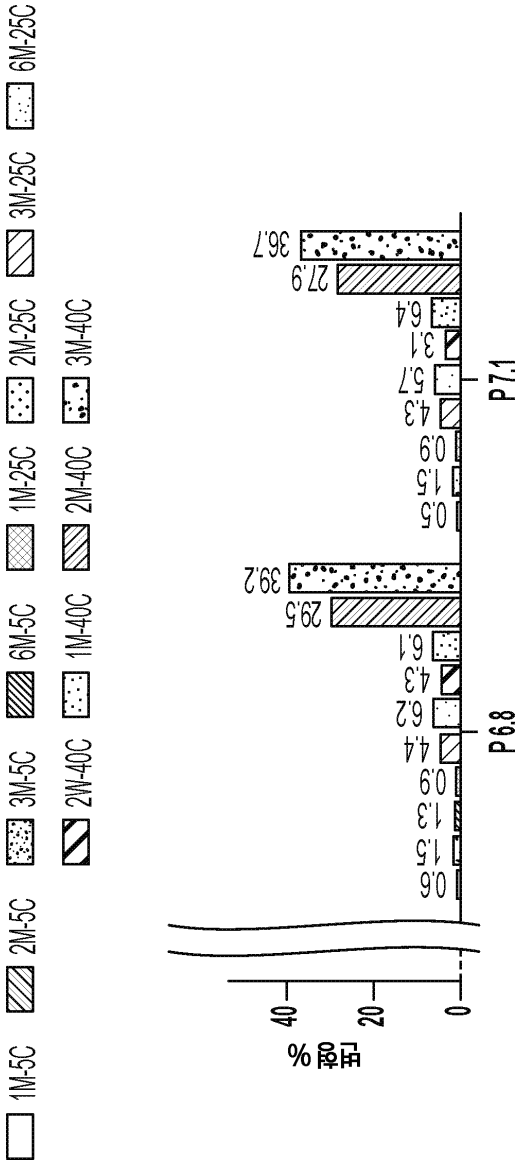
도면24cb


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2W-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
면적%
60
40
20
0
3.8
3.5
4.6
4.5
7.0
13.2
8.0
11.9
22.9
29.2
4.3
3.6
5.5
9.9
19.4
10.4
16.7
31.3
42.8
P6.8
P7.1

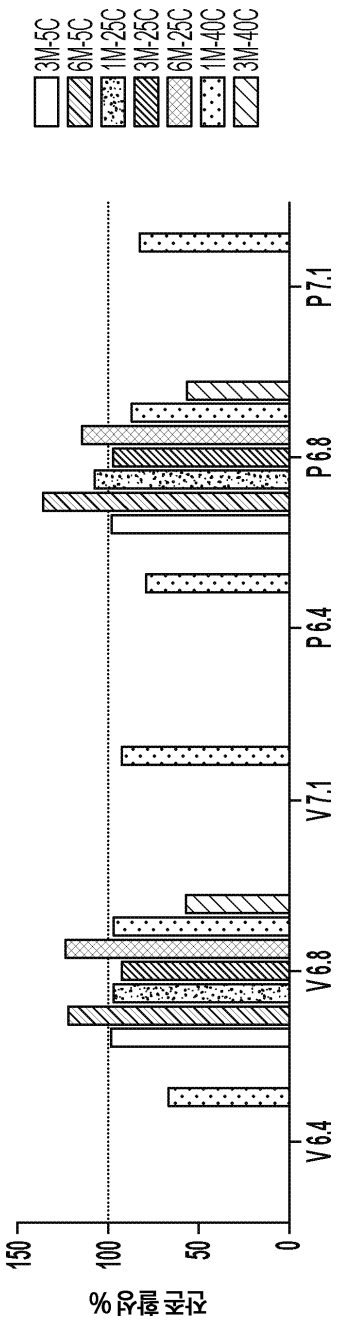
도면24da


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
%변형
0
20
40
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4

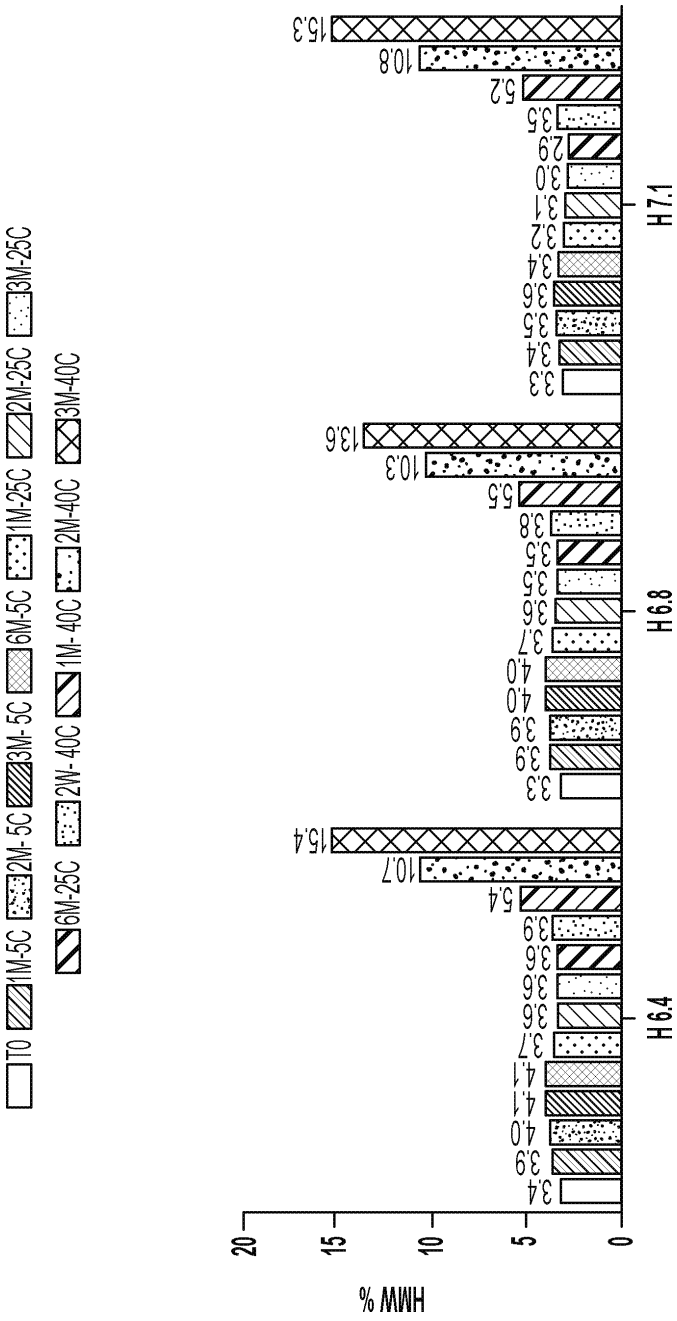
도면24db


1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2W-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
6M-25C
변형%
40
20
0
0.6
1.5
1.3
0.9
4.4
P6.8
6.2
4.3
6.1
29.5
39.2
0.5
1.5
0.9
4.3
5.7
P7.1
3.1
6.4
27.9
36.7

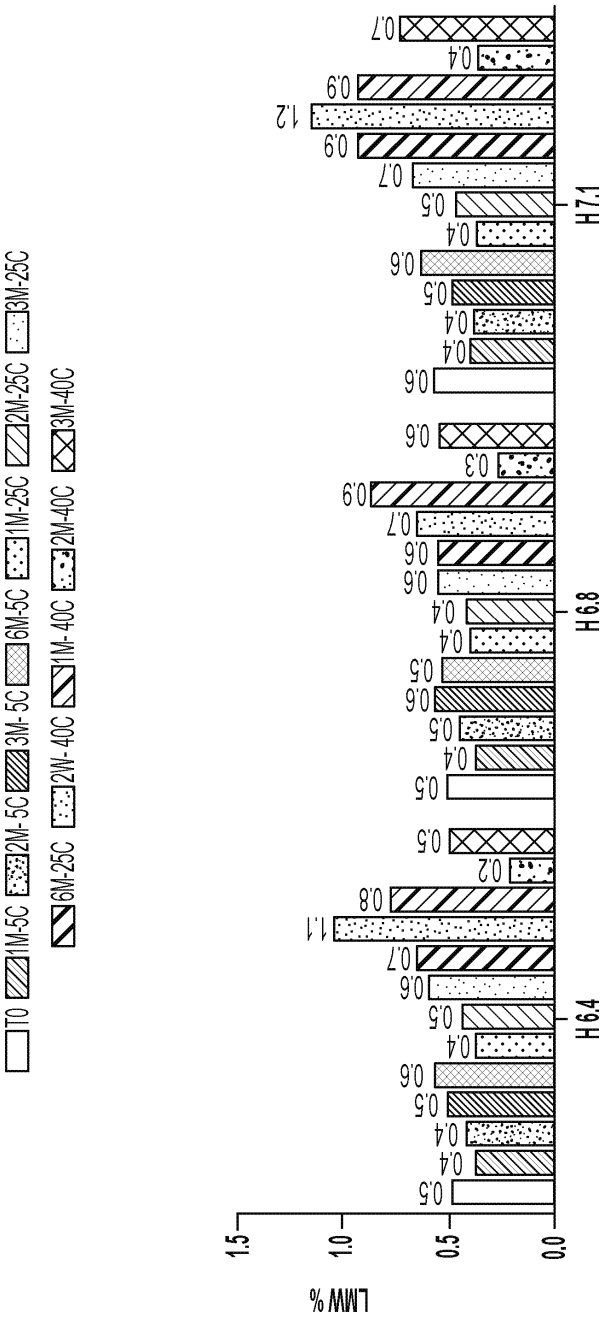
도면24e


3M-5C
6M-5C
1M-25C
3M-25C
6M-25C
1M-40C
3M-40C
P7.1
P6.8
P6.4
V7.1
V6.8
V6.4
150
100
50
0
잔존 활성%

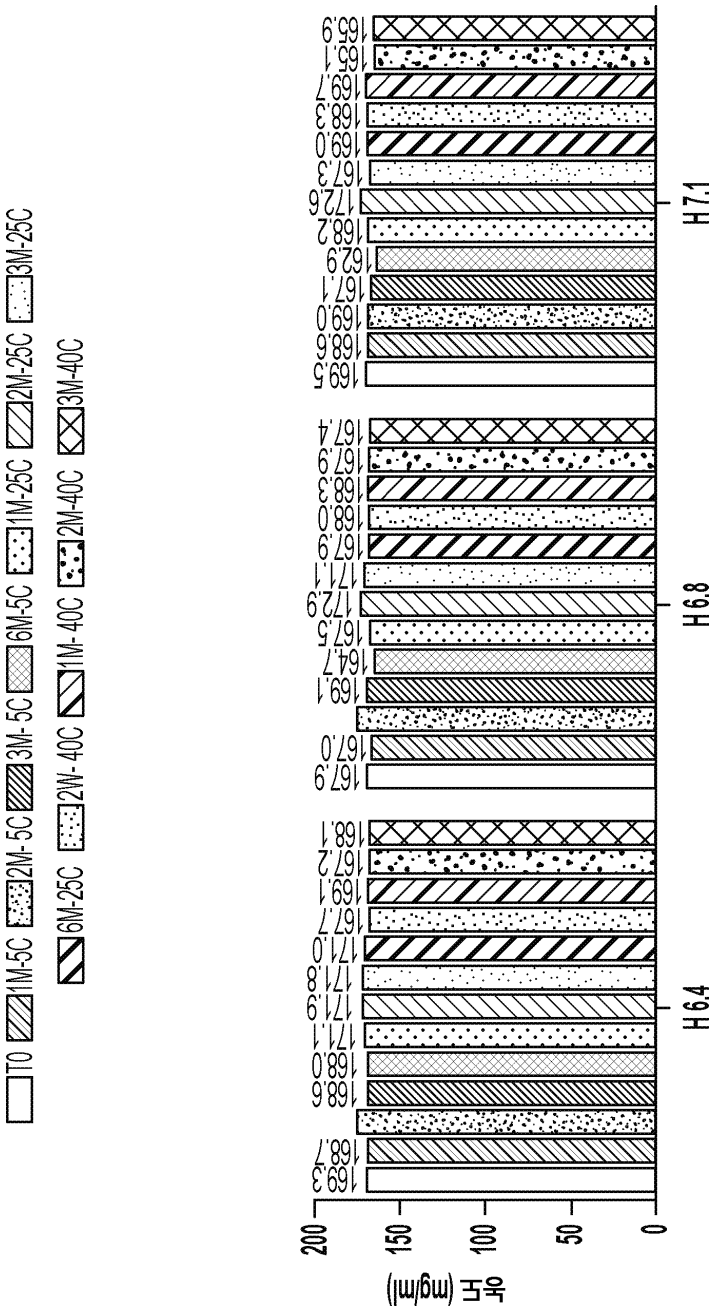
도면25a


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
% MWH
0
5
10
15
20
H6.4
H6.8
H7.1
3.4
3.9
4.0
4.1
4.1
3.7
3.6
3.6
3.9
5.4
10.7
15.4
3.3
3.9
3.9
4.0
4.0
3.7
3.6
3.5
3.5
3.8
5.5
10.3
13.6
3.3
3.4
3.5
3.6
3.4
3.2
3.1
3.0
2.9
3.5
5.2
10.8
15.3

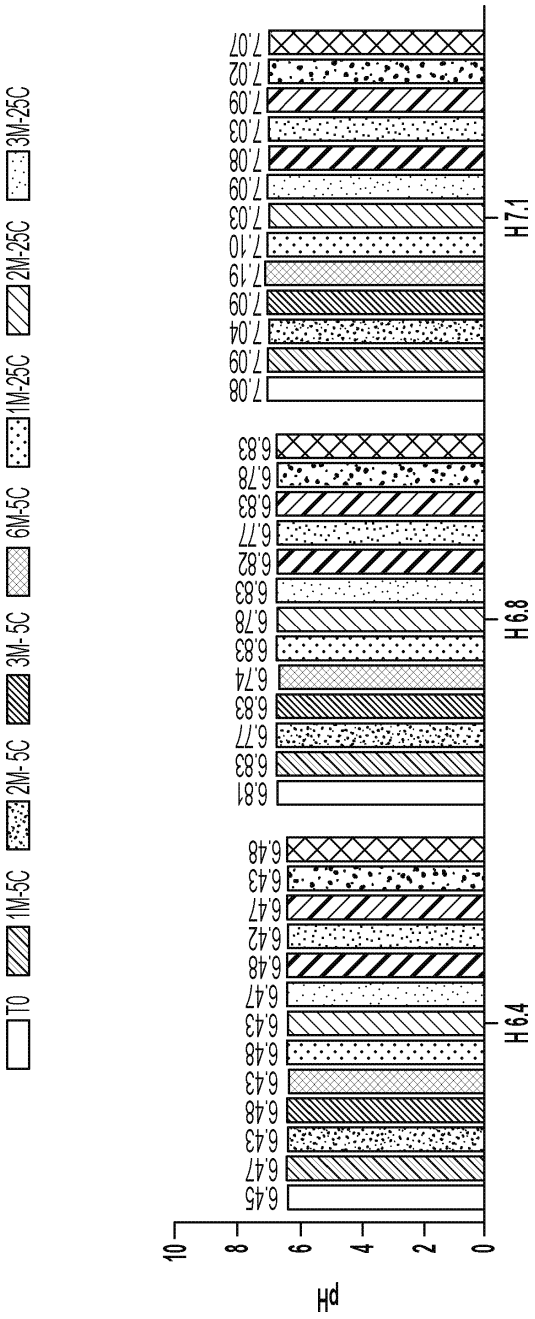
도면25b


T0
1M-5C
2M- 5C
3M- 5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
LMW %
1.5
1.0
0.5
0.0
H6.4
H6.8
H7.1

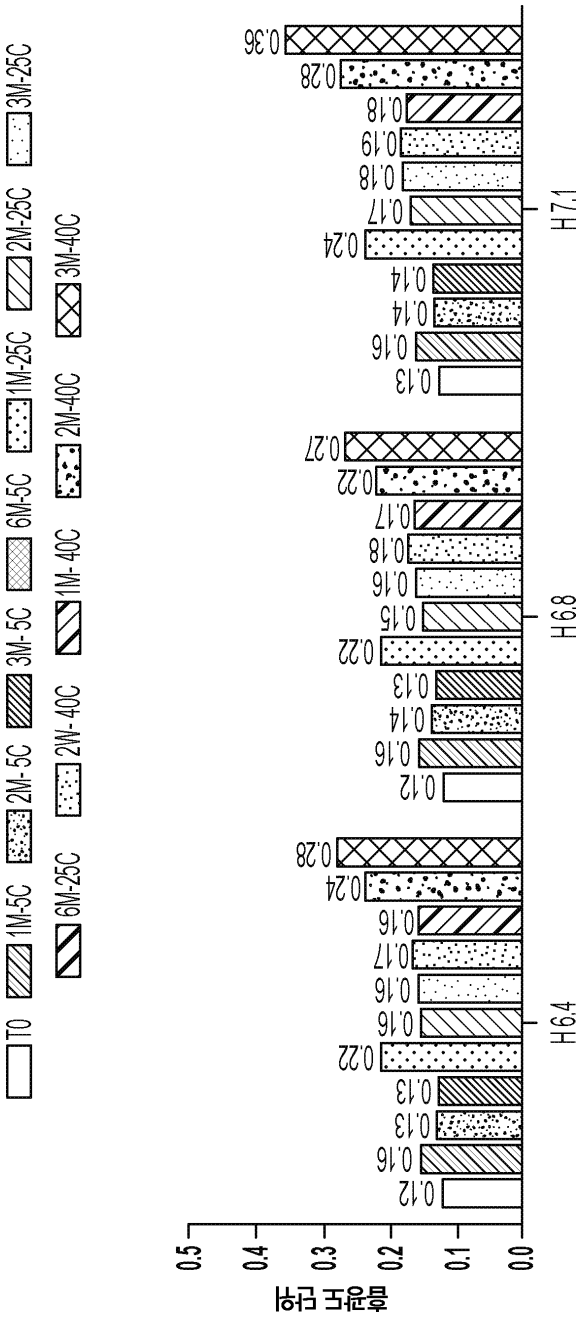
도면25c


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
200
150
100
50
0
H 6.4
H 6.8
H 7.1

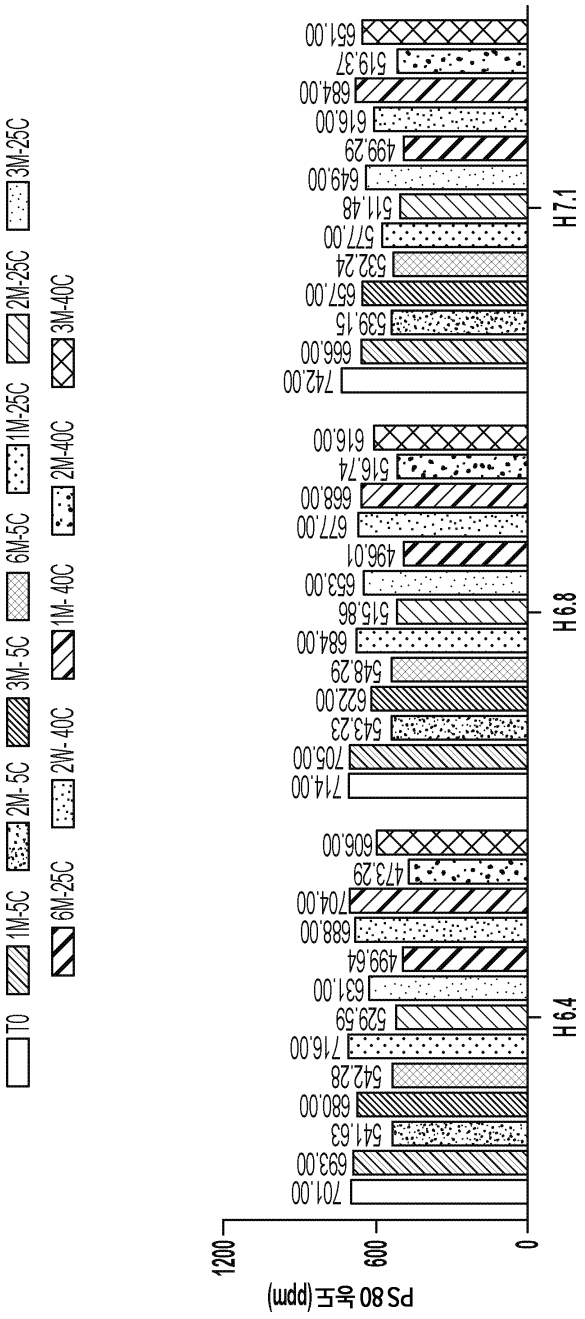
도면25d


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
pH
10
8
6
4
2
0
H7.1
H6.8
H6.4
7.07
7.02
7.09
7.03
7.08
7.09
7.03
7.10
7.19
7.09
7.04
7.09
7.08
6.83
6.78
6.83
6.77
6.82
6.83
6.78
6.83
6.74
6.83
6.77
6.83
6.81
6.48
6.43
6.47
6.42
6.48
6.47
6.43
6.48
6.43
6.48
6.43
6.47
6.45

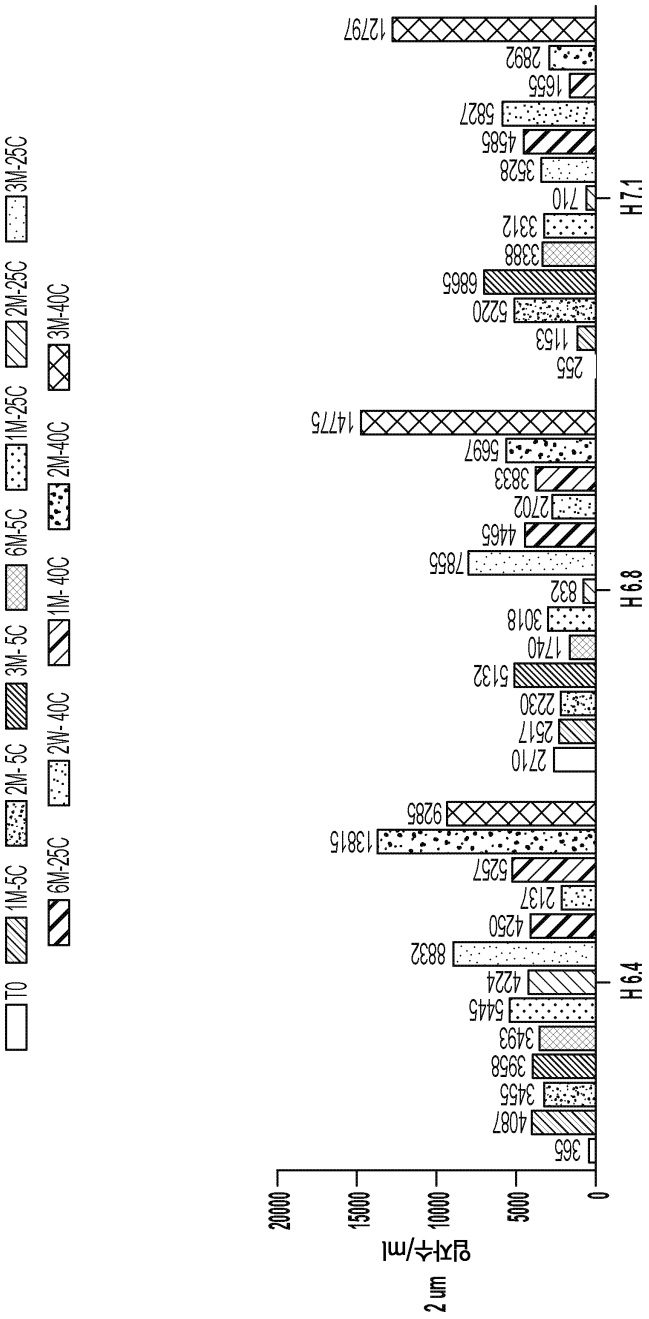
도면25e


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
6M-25C
2W-40C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
흡광도 단위
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
H6.4
H6.8
H7.1
0.12
0.16
0.13
0.22
0.13
0.16
0.17
0.16
0.24
0.28
0.12
0.16
0.14
0.13
0.22
0.15
0.16
0.18
0.17
0.22
0.27
0.13
0.16
0.14
0.14
0.24
0.17
0.18
0.19
0.18
0.28
0.36

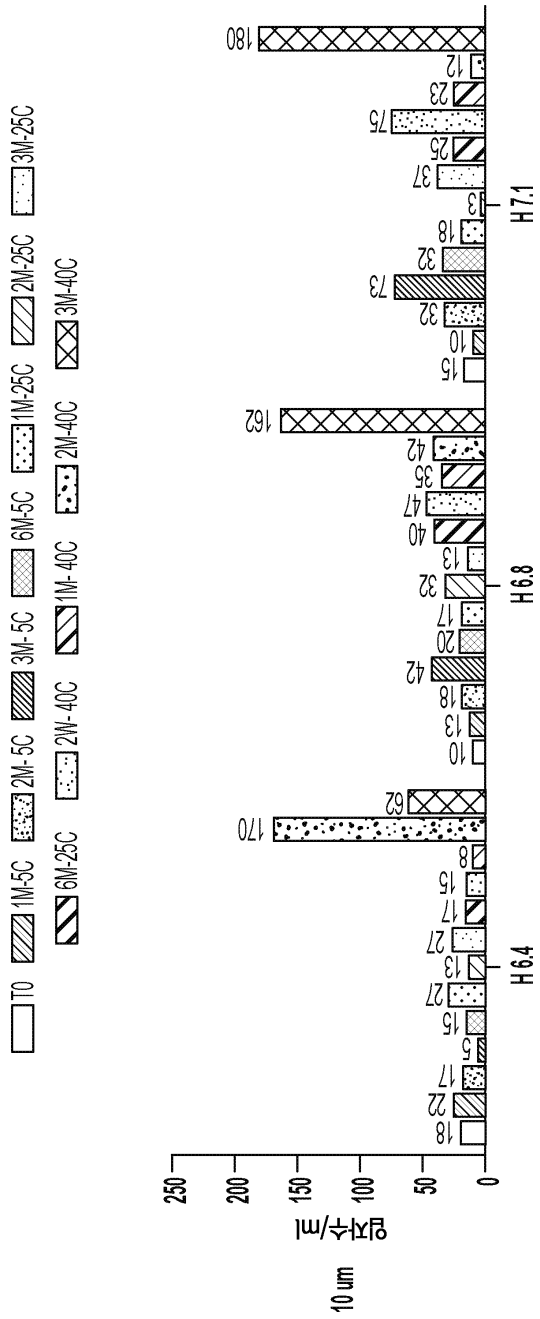
도면25f


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2M-40C
6M-25C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
3M-40C
PS 80 농도 (ppm)
1200
600
0
701.00
693.00
541.63
680.00
542.28
716.00
529.59
631.00
499.64
688.00
704.00
473.29
606.00
714.00
705.00
543.23
622.00
548.29
684.00
515.86
653.00
496.01
677.00
668.00
516.74
616.00
742.00
666.00
539.15
657.00
532.24
577.00
511.48
649.00
499.29
616.00
684.00
519.37
651.00
H6.4
H6.8
H7.1

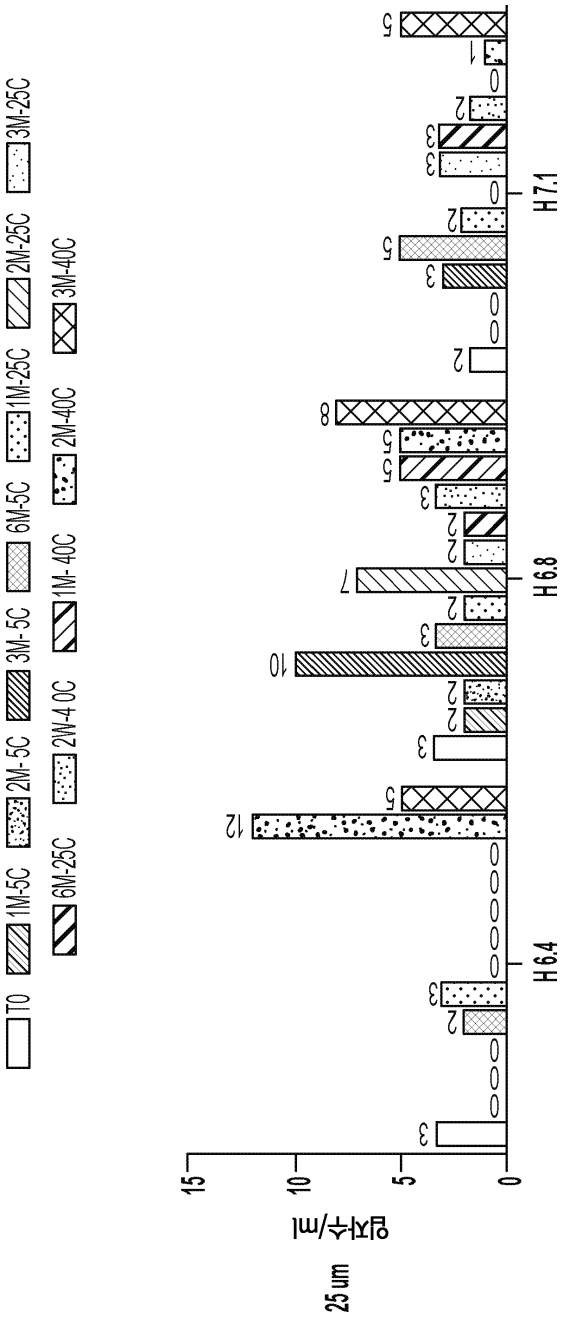
도면25ga


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
2 um
입자수/ml
20000
15000
10000
5000
0
H 6.4
H 6.8
H 7.1
365
4087
3455
3958
3493
5445
4224
8832
4250
2137
5257
13815
9285
2710
2517
2230
5132
1740
3018
832
7855
4465
2702
3833
5697
14775
255
1153
5220
6865
3388
3312
710
3528
4586
5827
1655
2892
12797

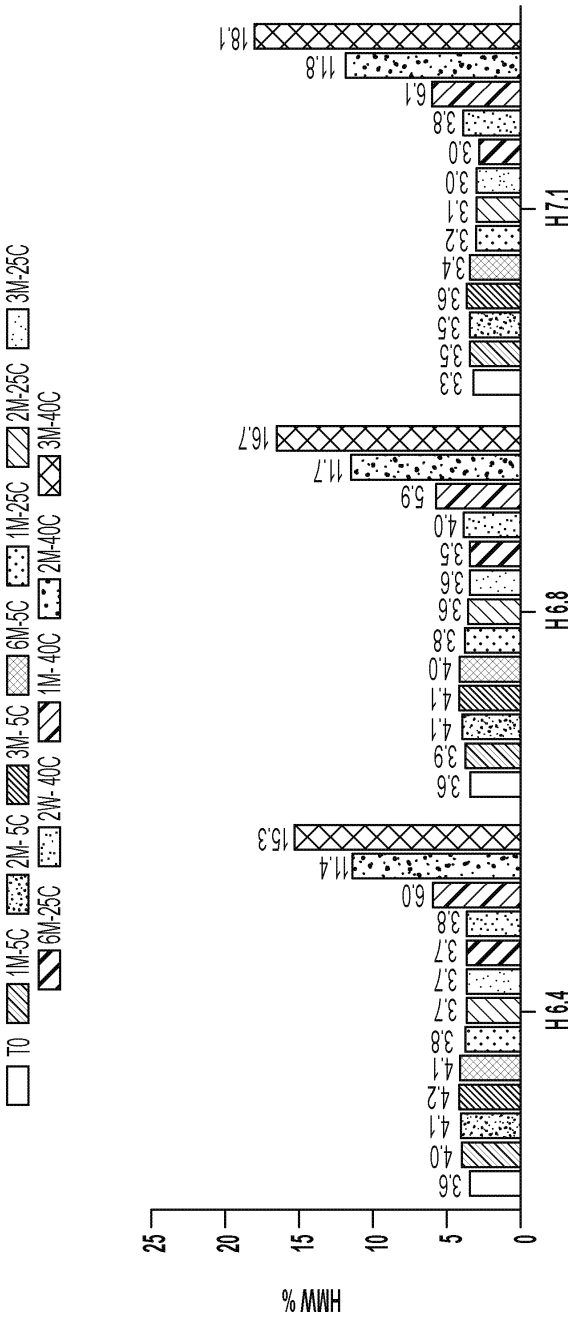
도면25gb


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
10 um
입자수/ml
250
200
150
100
50
0
H6.4
H6.8
H7.1

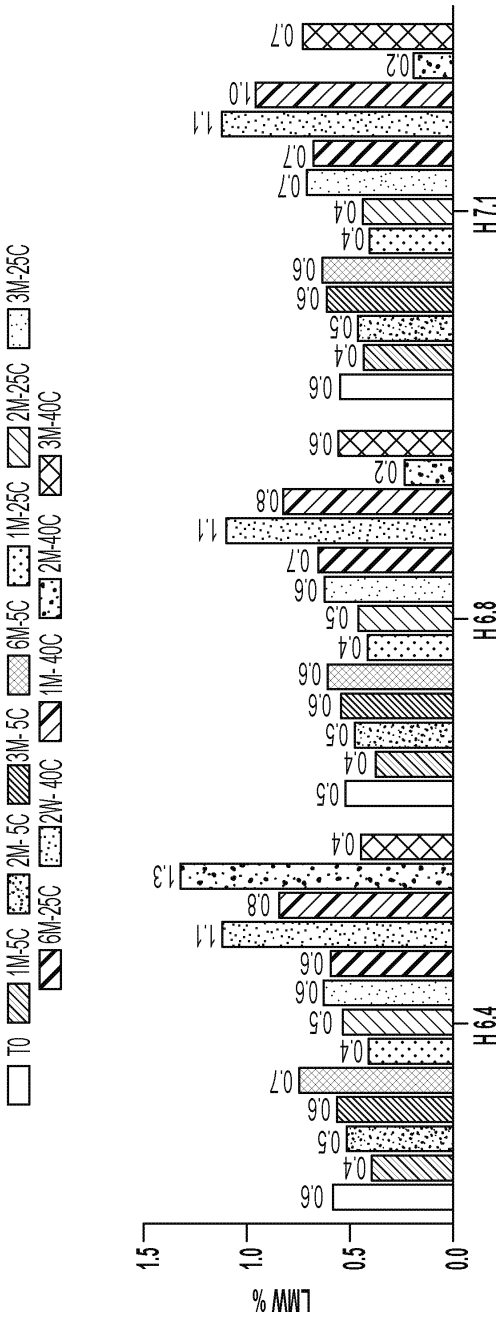
도면25gc


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2M-4 0C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
25 um
입자수/ml
0
5
10
15
H6.4
H6.8
H7.1

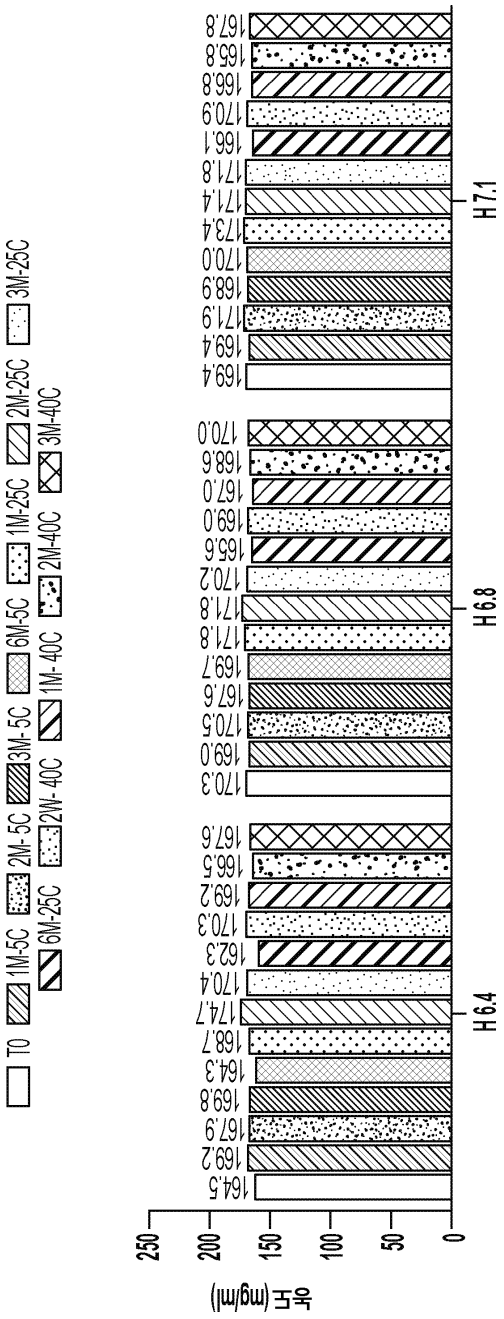
도면26a


T0
1M-5C
6M-25C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
6M-5C
2M-40C
1M-25C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
HMW %
25
20
15
10
5
0
H6.4
H6.8
H7.1

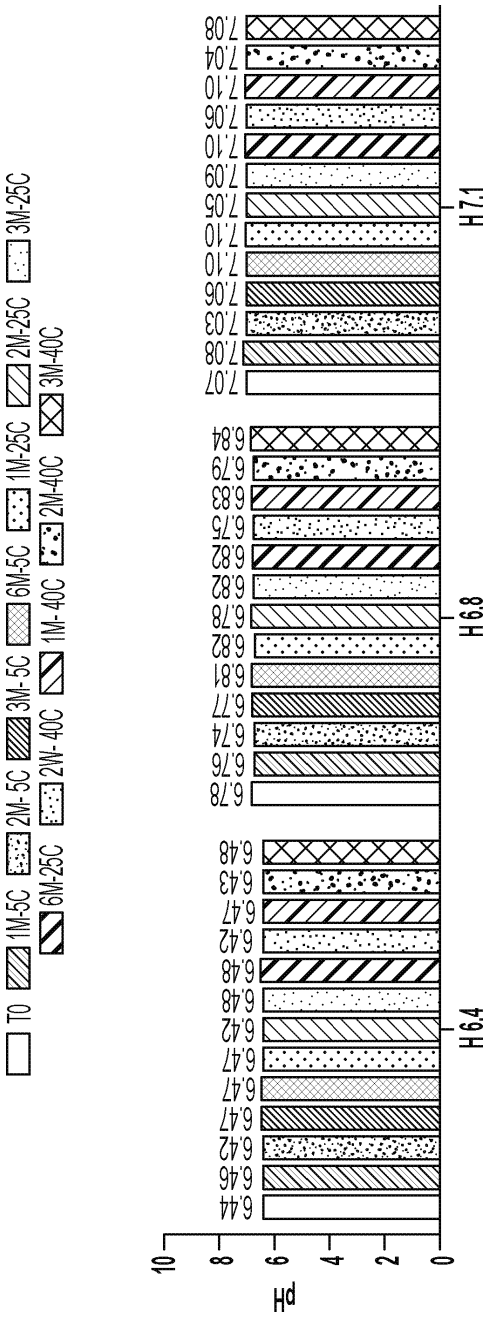
도면26b


T0
1M-5C
6M-25C
2M- 5C
2W- 40C
3M- 5C
1M- 40C
6M-5C
2M-40C
1M-25C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
LMW %
1.5
1.0
0.5
0.0
H6.4
H6.8
H7.1

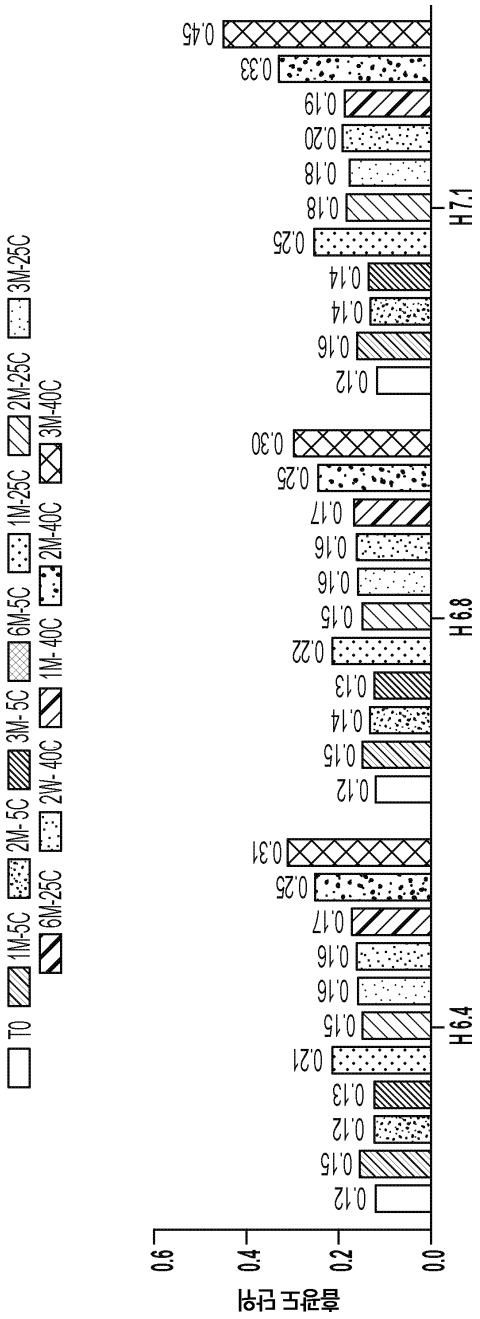
도면26c


T0
1M-5C
6M-25C
2M- 5C
2W- 40C
3M- 5C
1M- 40C
6M-5C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
농도(mg/ml)
250
200
150
100
50
0
164.5
169.2
167.9
169.8
164.3
168.7
174.7
170.4
162.3
170.3
169.2
166.5
167.6
170.3
169.0
170.5
167.6
169.7
171.8
171.8
H6.4
H6.8
H7.1
170.2
165.6
169.0
167.0
168.6
170.0
169.4
169.4
171.9
168.9
170.0
173.4
171.4
171.8
166.1
170.9
166.8
165.8
167.8

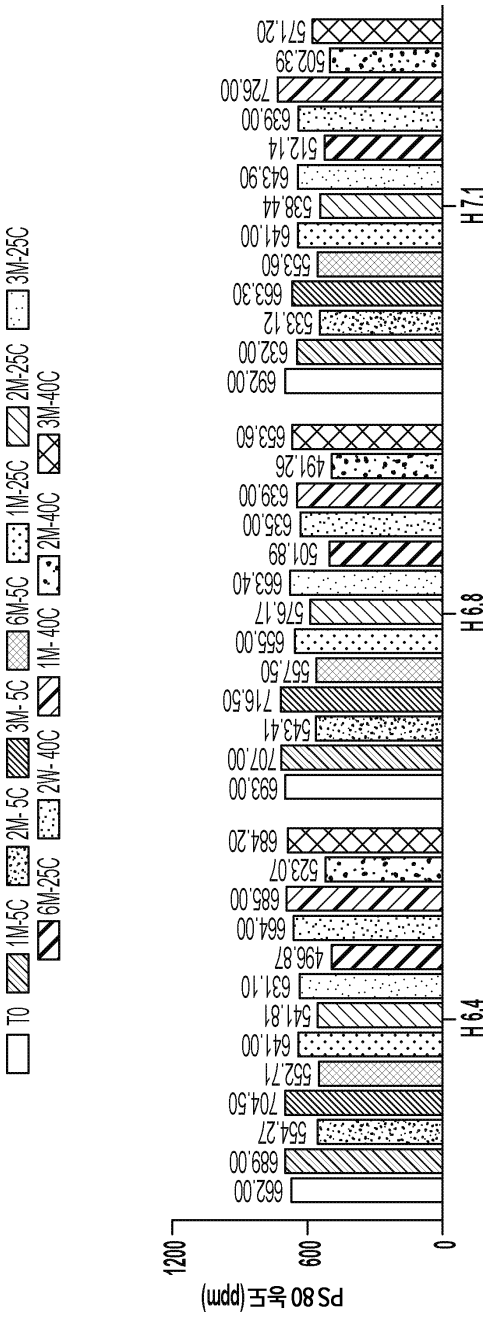
도면26d


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
pH
10
8
6
4
2
0
H7.1
H6.8
H6.4
6.44
6.46
6.42
6.47
6.47
6.42
6.47
6.48
6.48
6.42
6.48
6.43
6.48
6.78
6.76
6.74
6.77
6.81
6.82
6.78
6.82
6.82
6.75
6.83
6.79
6.84
7.07
7.08
7.03
7.06
7.10
7.10
7.05
7.09
7.10
7.06
7.10
7.04
7.08

도면26e


T0
1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
6M-5C
1M-40C
2M-40C
1M-25C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
흡광도 단위
0.0
0.2
0.4
0.6
H6.4
H6.8
H7.1
0.12
0.15
0.12
0.13
0.21
0.15
0.16
0.16
0.17
0.25
0.31
0.12
0.15
0.14
0.13
0.22
0.15
0.16
0.16
0.17
0.25
0.30
0.12
0.16
0.14
0.14
0.25
0.18
0.18
0.20
0.19
0.33
0.45

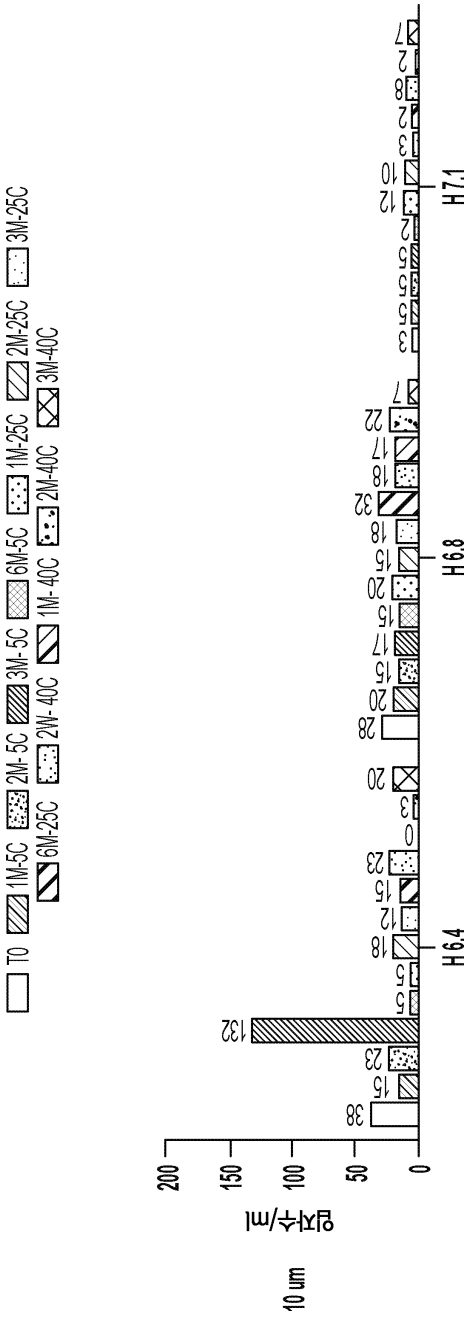
도면26f


T0
1M-5C
6M-25C
2M- 5C
2W- 40C
3M- 5C
1M- 40C
6M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
PS 80 농도 (ppm)
1200
600
0
662.00
689.00
554.27
704.50
562.71
641.00
541.81
631.10
496.87
664.00
685.00
523.07
684.20
693.00
707.00
543.41
716.50
557.50
655.00
576.17
663.40
501.89
635.00
639.00
491.26
653.60
692.00
632.00
533.12
653.30
553.60
641.00
538.44
643.90
512.14
639.00
726.00
502.39
571.20
H6.4
H6.8
H7.1

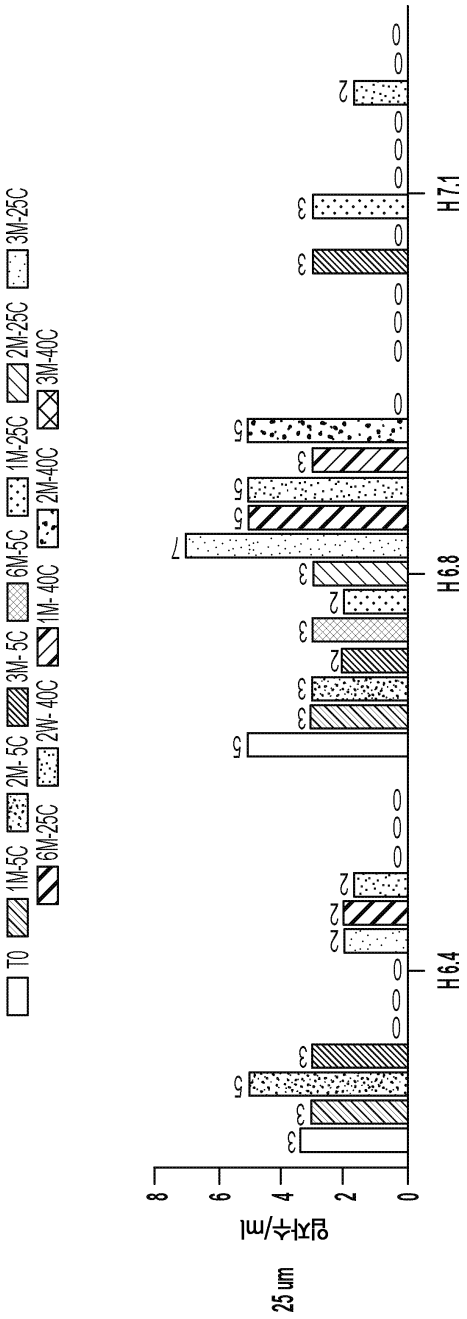
도면26ga


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
2 um
입자수/ml
4000
3000
2000
1000
0
640
205
323
2997
333
160
380
H6.4
350
277
137
170
117
222
70
92
248
165
193
97
115
H6.8
110
147
95
92
117
123
35
123
70
167
133
72
H7.1
83
67
185
67
43
67
72

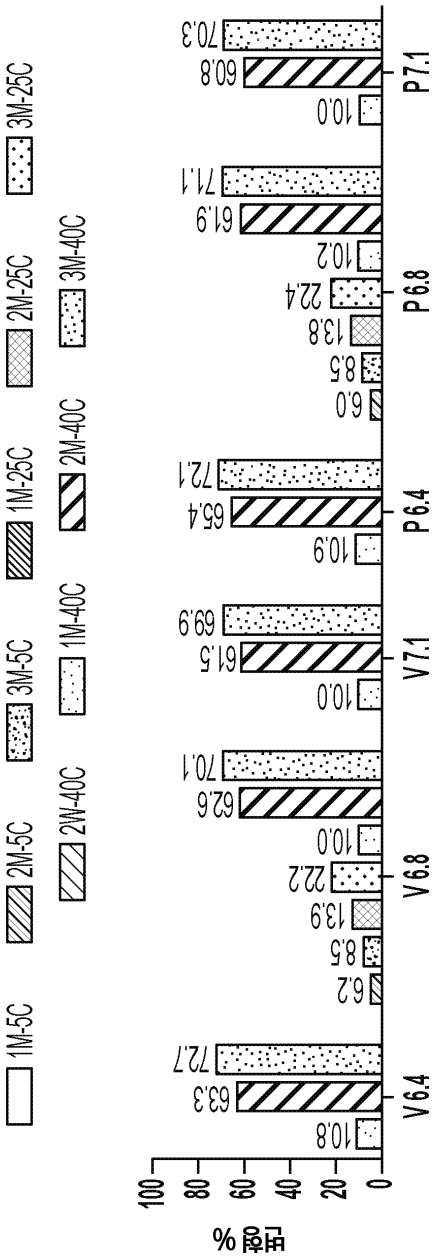
도면26gb


T0
1M-5C
2M- 5C
3M- 5C
6M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
6M-25C
2W- 40C
1M- 40C
2M-40C
3M-40C
입자수/ml
200
150
100
50
0
10 um
H6.4
H6.8
H7.1

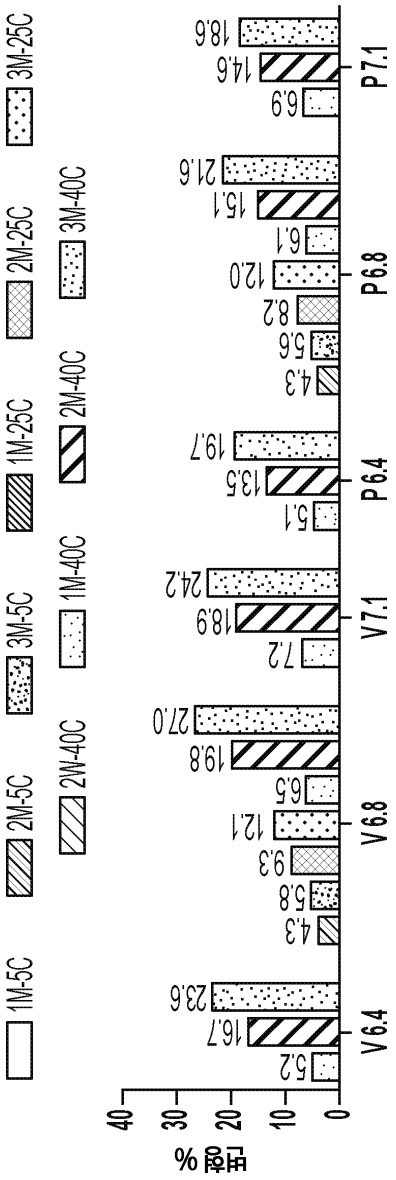
도면26gc


T0
1M-5C
6M-25C
2M- 5C
2W- 40C
3M- 5C
1M- 40C
6M-5C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
25 um
입자수/ml
0
2
4
6
8
H6.4
H6.8
H7.1

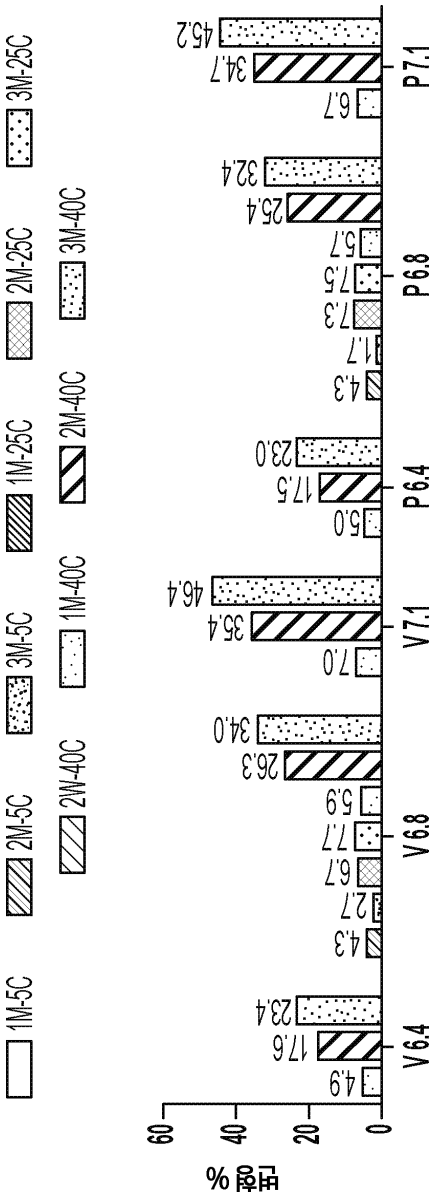
도면27a


1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
변형 %
100
80
60
40
20
0
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4
P6.8
P7.1
10.8
63.3
72.7
6.2
8.5
13.9
22.2
10.0
62.6
70.1
10.0
61.5
69.9
10.9
65.4
72.1
6.0
8.5
13.8
22.4
10.2
61.9
71.1
10.0
60.8
70.3

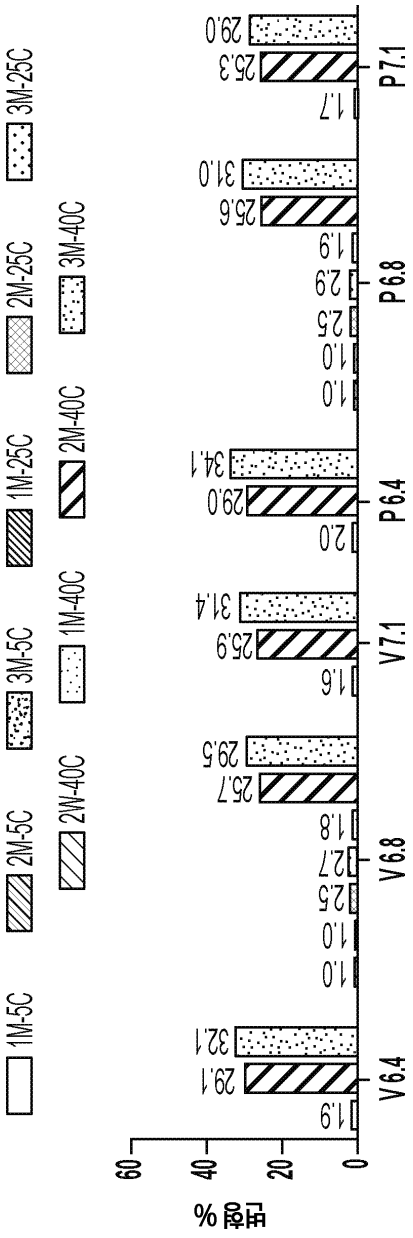
도면27b


1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
변형 %
0
10
20
30
40
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4
P6.8
P7.1
5.2
16.7
23.6
4.3
5.8
9.3
12.1
6.5
19.8
27.0
7.2
18.9
24.2
5.1
13.5
19.7
4.3
5.6
8.2
12.0
6.1
15.1
21.6
6.9
14.6
18.6

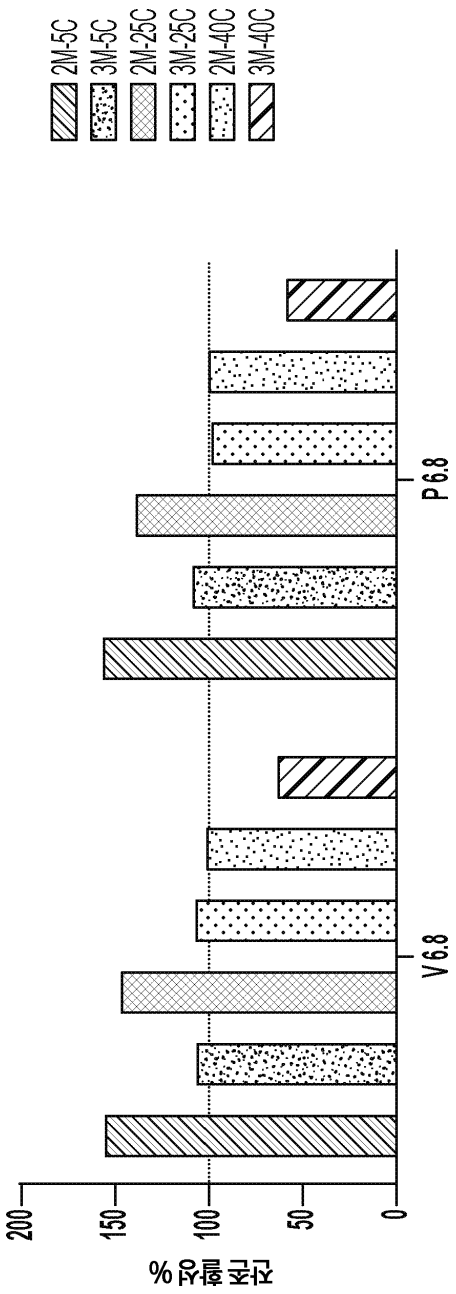
도면27c


1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
변형 %
0
20
40
60
V 6.4
V 6.8
V 7.1
P6.4
P6.8
P7.1
4.9
17.6
23.4
4.3
2.7
6.7
7.7
5.9
26.3
34.0
7.0
35.4
46.4
5.0
17.5
23.0
4.3
1.7
7.3
7.5
5.7
25.4
32.4
6.7
34.7
45.2

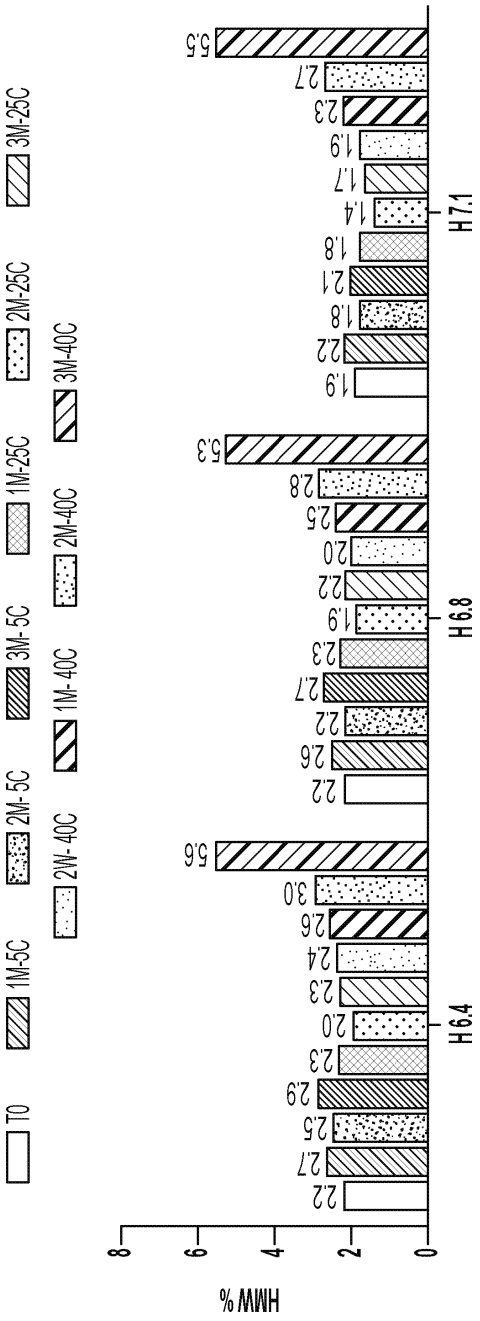
도면27d


1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
변형 %
0
20
40
60
V6.4
V6.8
V7.1
P6.4
P6.8
P7.1

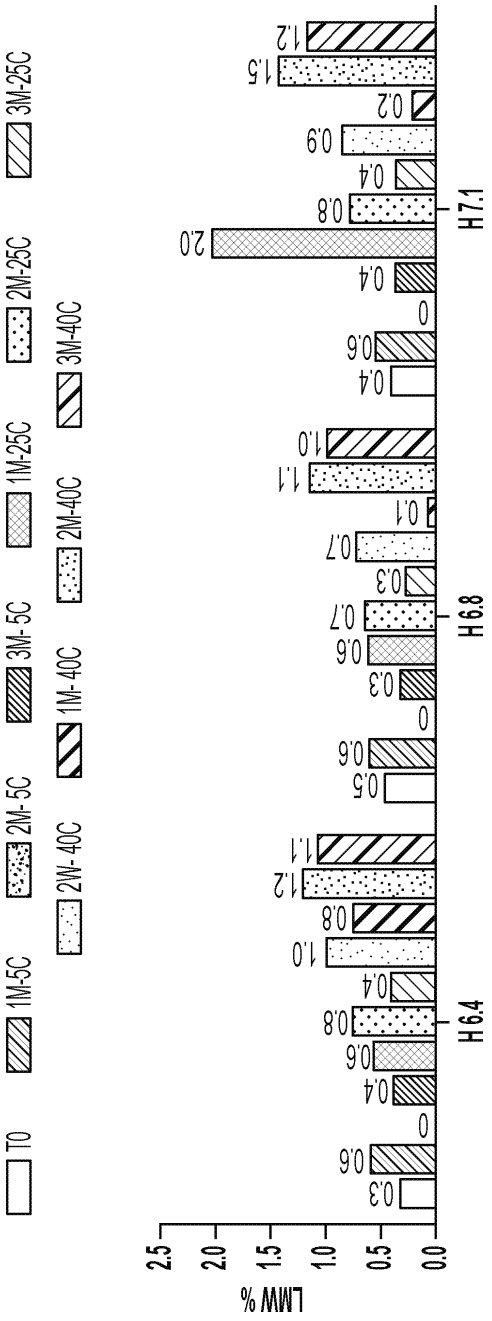
도면27e


2M-5C
3M-5C
2M-25C
3M-25C
2M-40C
3M-40C
P6.8
V6.8
200
150
100
50
0
잔존 활성 %

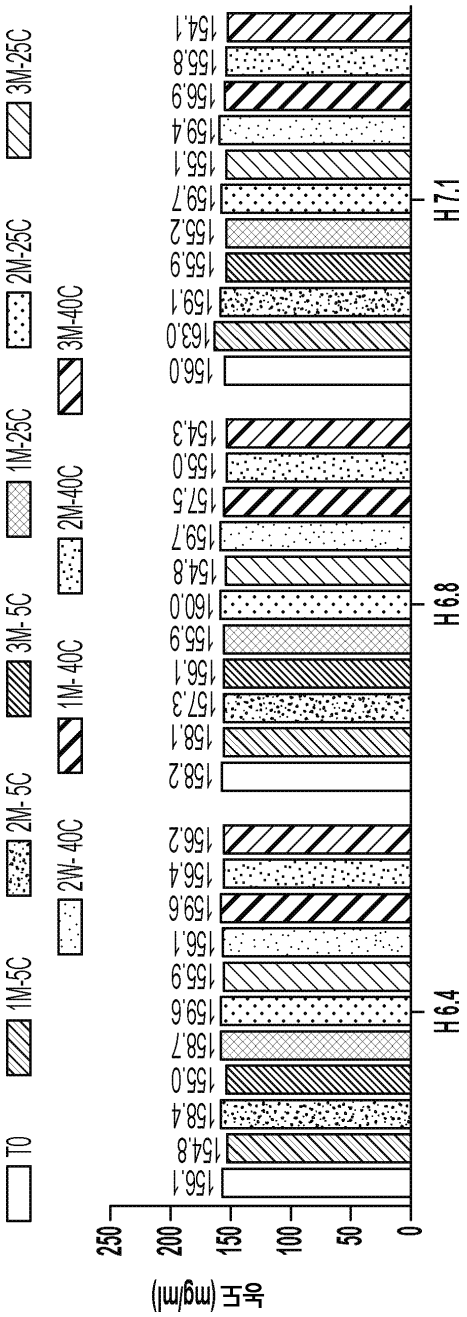
도면28a


T0
1M-5C
2W- 40C
2M- 5C
1M- 40C
3M- 5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
%MWH
0
2
4
6
8
H6.4
H6.8
H7.1

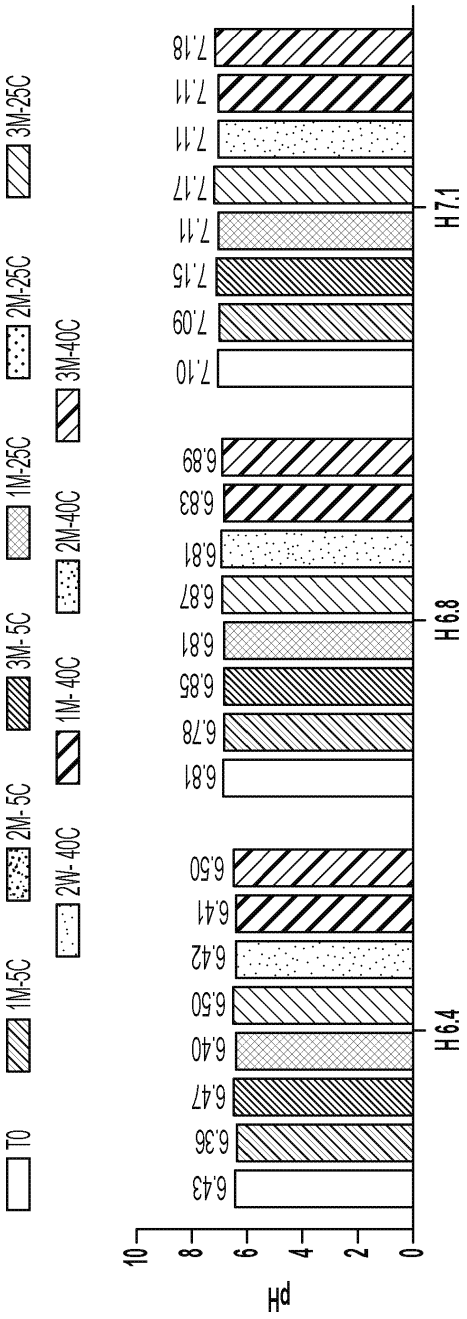
도면28b


T0
1M-5C
2M-5C
2W-40C
3M-5C
1M-40C
1M-25C
2M-40C
2M-25C
3M-40C
3M-25C
LMW %
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
H6.4
H6.8
H7.1

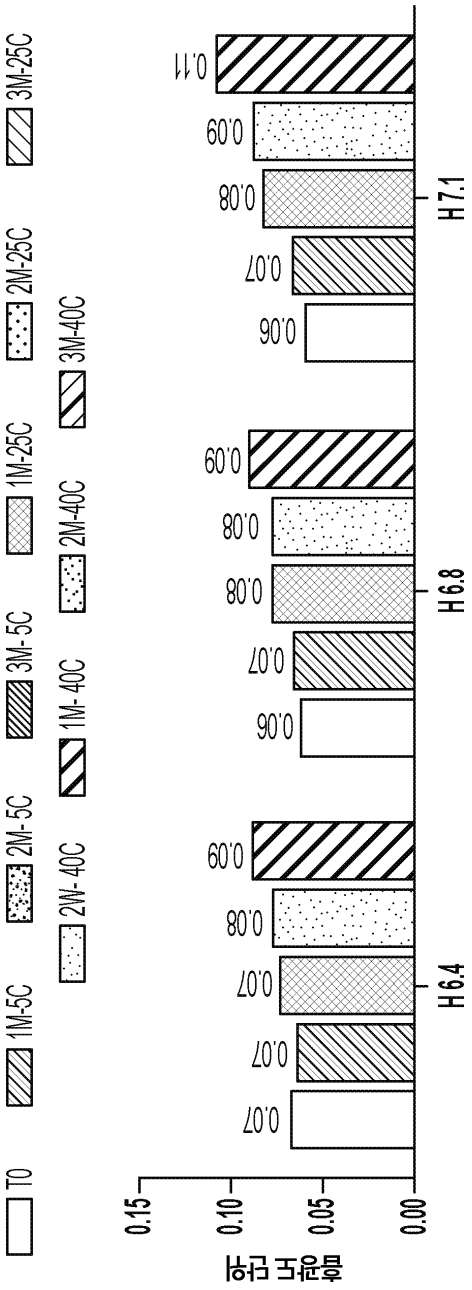
도면28c


T0
1M-5C
2M-5C
3M-5C
1M-25C
2M-25C
3M-25C
2W-40C
1M-40C
2M-40C
3M-40C
농도 (mg/ml)
250
200
150
100
50
0
H6.4
H6.8
H7.1
156.1
154.8
158.4
155.0
158.7
159.6
155.9
156.1
159.6
156.4
156.2
158.2
158.1
157.3
156.1
155.9
160.0
154.8
159.7
157.5
155.0
154.3
156.0
163.0
159.1
155.9
155.2
159.7
155.1
159.4
156.9
155.8
154.1

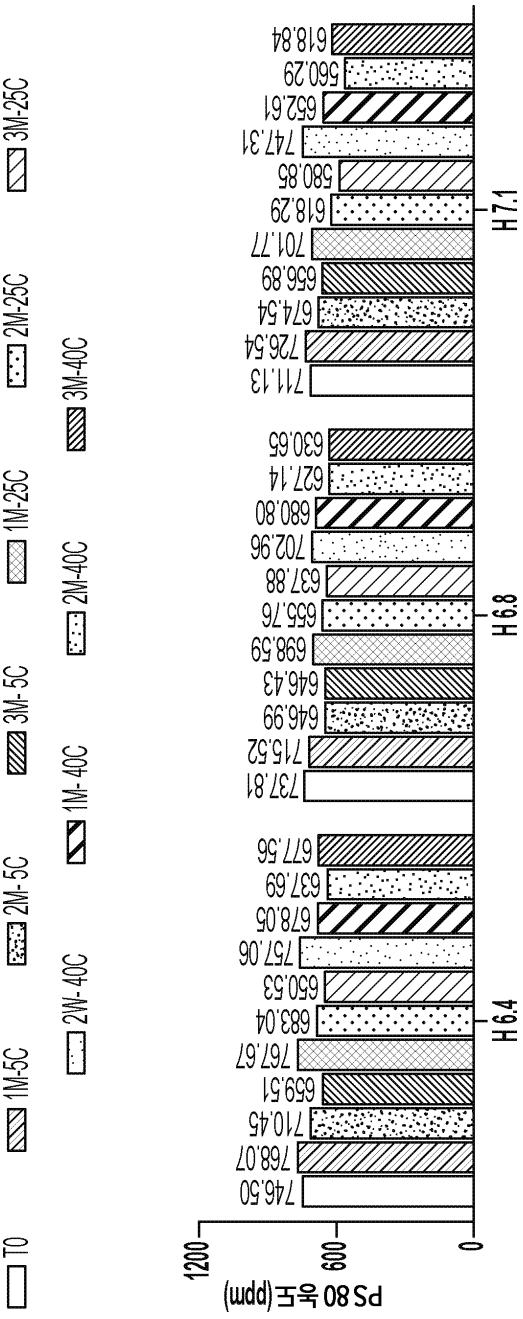
도면28d


T0
1M-5C
2W-40C
2M-5C
1M-40C
3M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
pH
10
8
6
4
2
0
6.43
6.36
6.47
6.40
6.50
6.42
6.41
6.50
6.81
6.78
6.85
6.81
6.87
6.81
6.83
6.89
7.10
7.09
7.15
7.11
7.17
7.11
7.11
7.18
H6.4
H6.8
H7.1

도면28e


TO
1M-5C
2M-5C
2M-40C
1M-40C
3M-5C
1M-25C
2M-40C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
흡광도 단위
0.15
0.10
0.05
0.00
H6.4
H6.8
H7.1
0.07
0.07
0.07
0.09
0.08
0.07
0.06
0.09
0.08
0.08
0.07
0.06
0.09
0.08
0.07
0.06
0.11

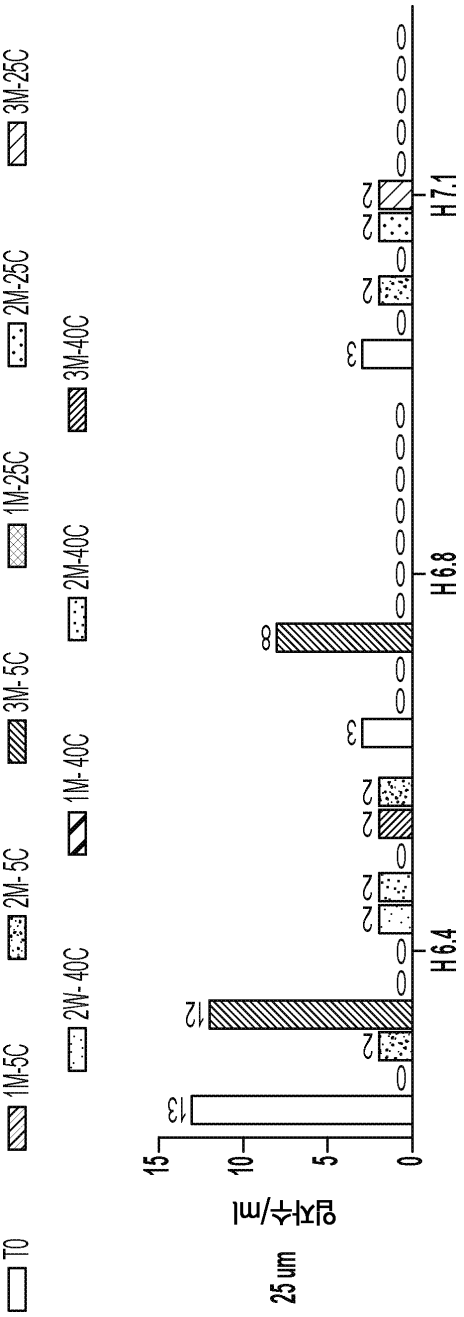
도면28f


T0
1M-5C
2W-40C
2M-5C
1M-40C
3M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
PS 80 농도 (ppm)
1200
600
0
746.50
768.07
710.45
659.51
767.67
683.04
650.53
757.06
678.05
637.69
677.56
737.81
715.52
646.99
646.43
698.59
655.76
637.88
702.96
680.80
627.14
630.65
711.13
726.54
674.54
656.89
701.77
618.29
580.85
747.31
652.61
660.29
618.84
H6.4
H6.8
H7.1

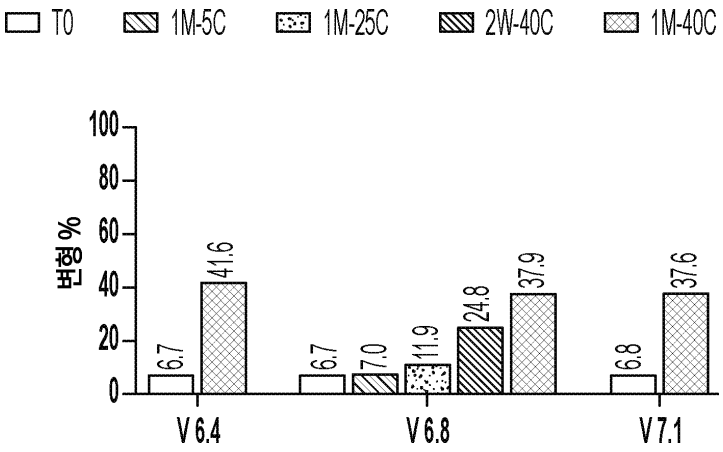
도면28ga


T0
1M-5C
2M-5C
1M-40C
3M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
2W-40C
2 um
10 um
입자수/ml
H6.4
H6.8
H7.1

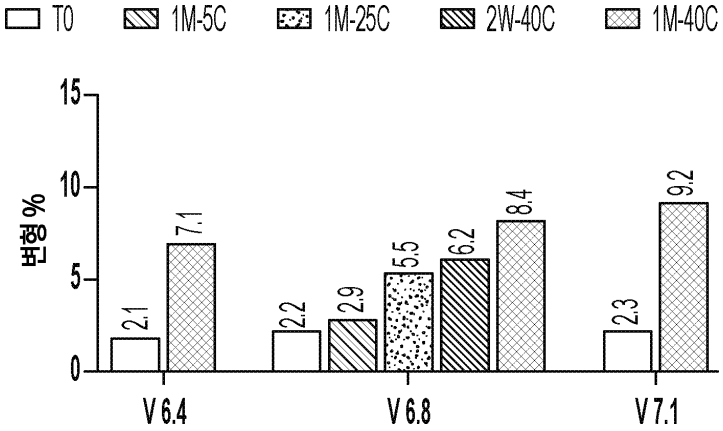
도면28gb


T0
1M-5C
2W-40C
2M-5C
1M-40C
3M-5C
2M-40C
1M-25C
3M-40C
2M-25C
3M-25C
25 um
입자수/ml
15
10
5
0
13
12
2
3
8
H6.4
H6.8
H7.1

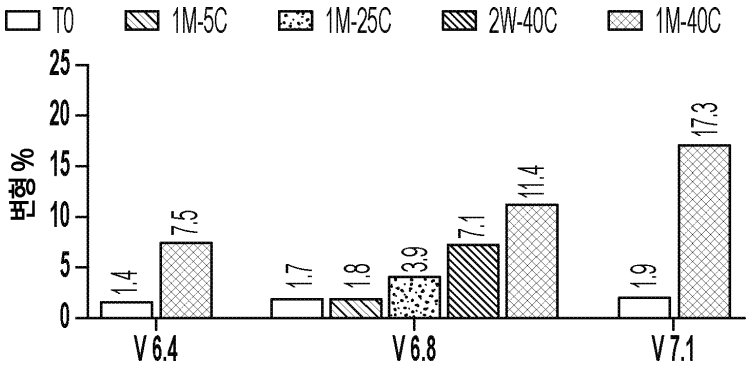
도면29a



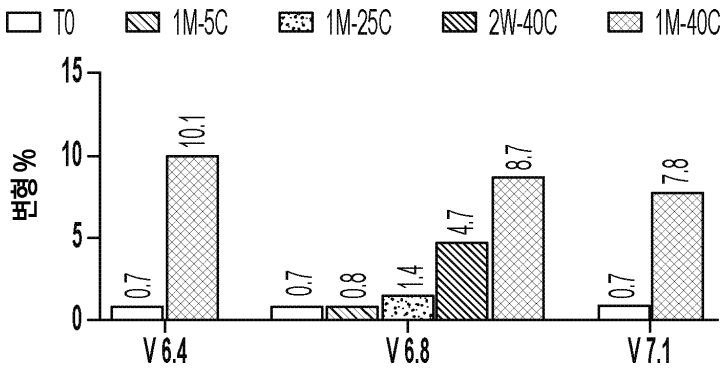
도면29b



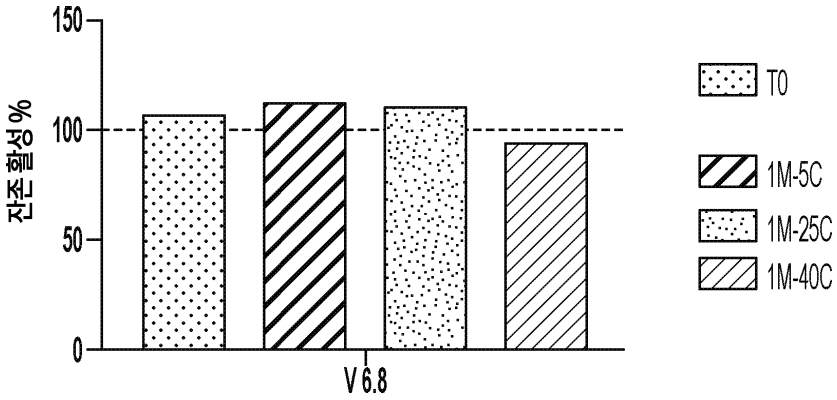
도면29c



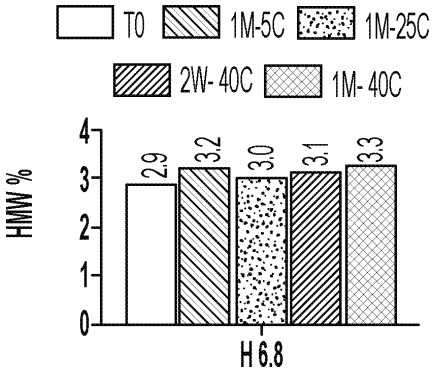
도면29d



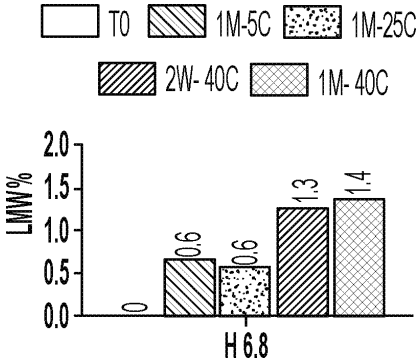
도면29e



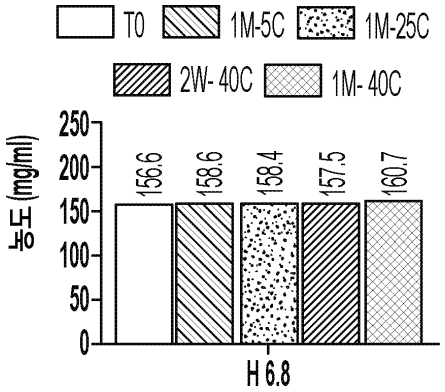
도면30a



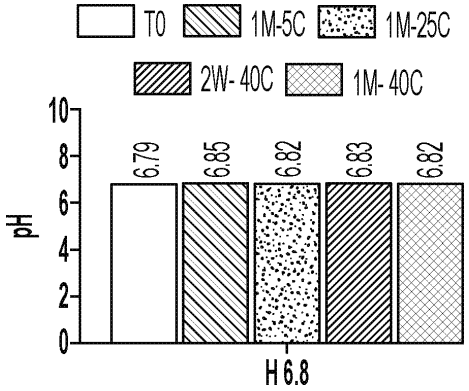
도면30b



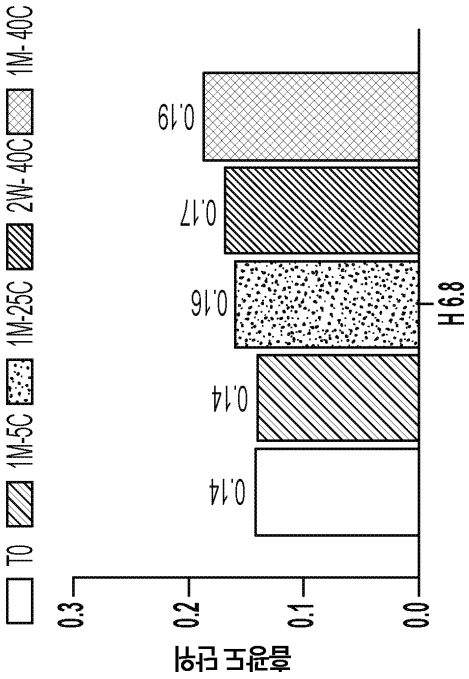
도면30c



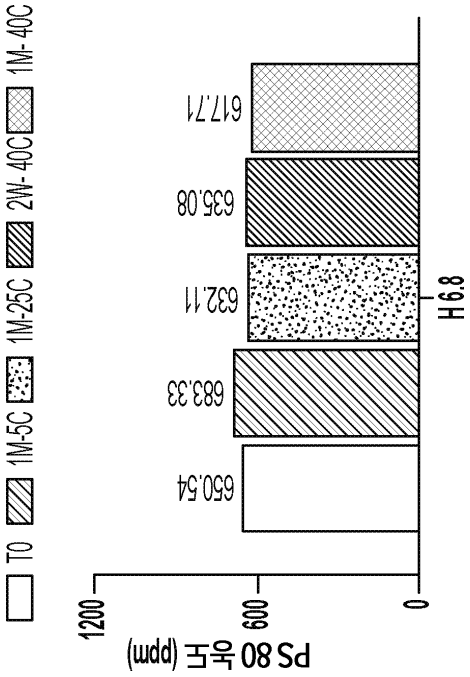
도면30d



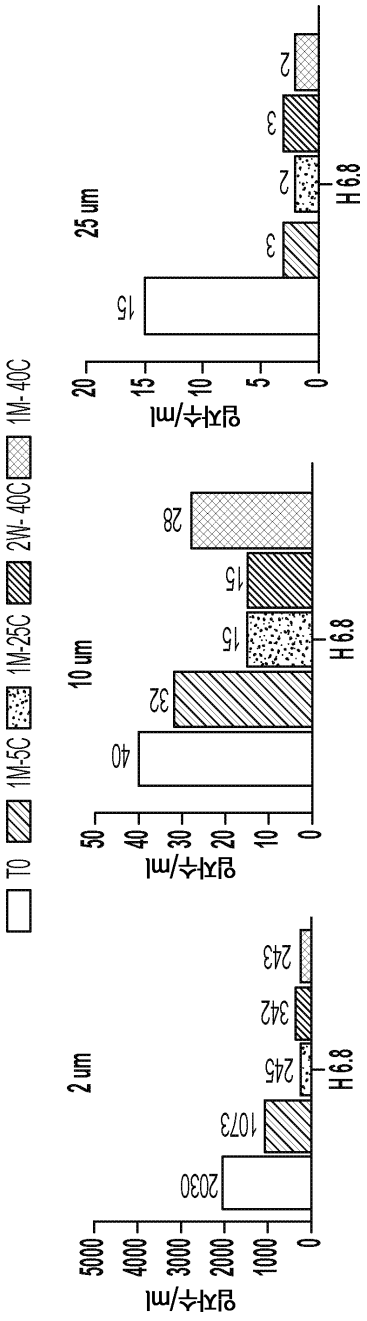
도면30e



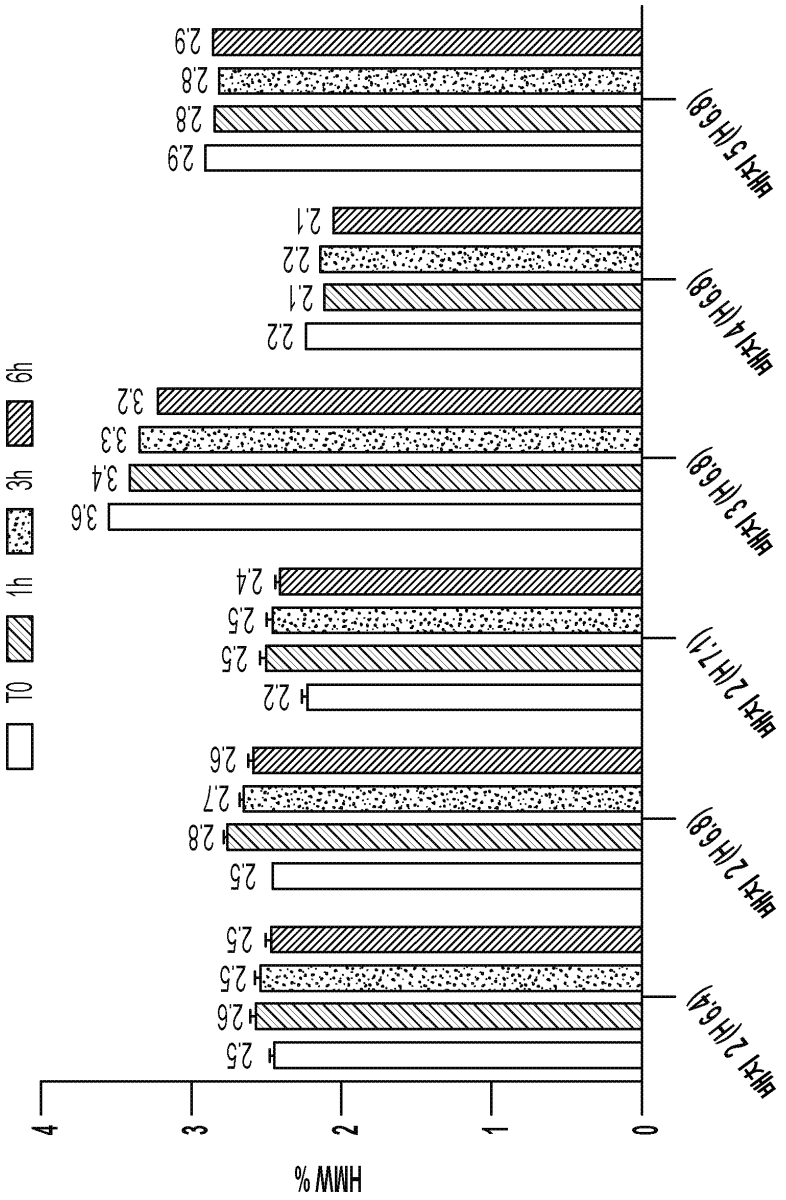
도면30f


T0
1M-5C
1M-25C
2W-40C
1M-40C
650.54
683.33
632.11
635.08
617.71
H6.8
0
600
1200
PS 80 농도 (ppm)

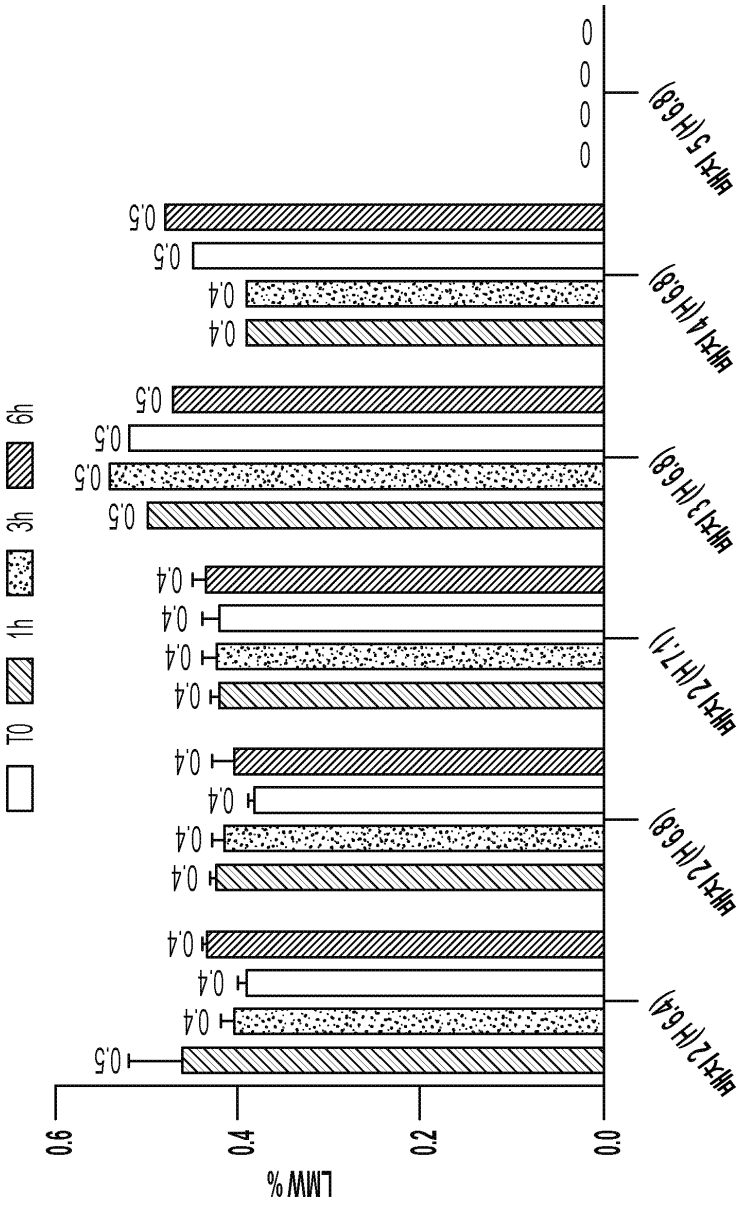
도면30g


T0
1M-5C
1M-25C
2W- 40C
1M- 40C
입자수/ml
2 um
2030
1073
245
342
243
H 6.8
10 um
40
32
15
15
28
H 6.8
25 um
15
3
2
3
2
H 6.8

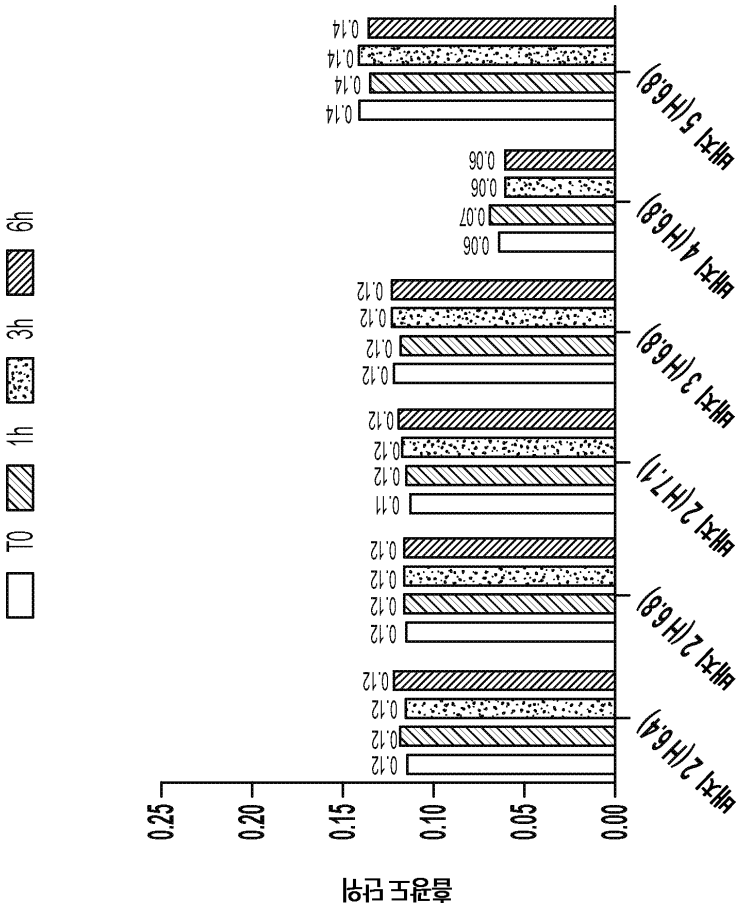
도면31a


T0
1h
3h
6h
HMW %
0
1
2
3
4
배치 2(pH 6.4)
2.5
2.6
2.5
2.5
배치 2(pH 6.8)
2.8
2.7
2.6
배치 2(pH 7.1)
2.2
2.5
2.5
2.4
배치 3(pH 6.8)
3.6
3.4
3.3
3.2
배치 4(pH 6.8)
2.2
2.1
2.2
2.1
배치 5(pH 6.8)
2.9
2.8
2.8
2.9

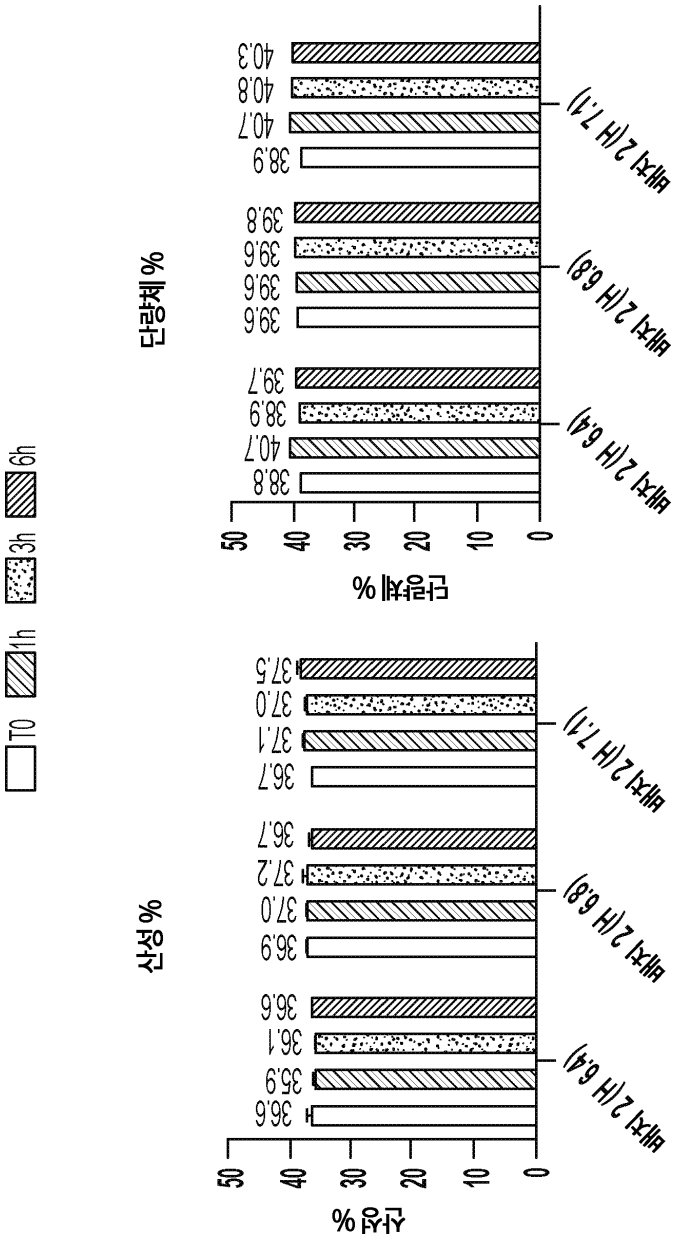
도면31b


T0
1h
3h
6h
LMW %
0.0
0.2
0.4
0.6
배치5(H68)
배치4(H68)
배치3(H68)
배치2(H71)
배치2(H68)
배치2(H64)

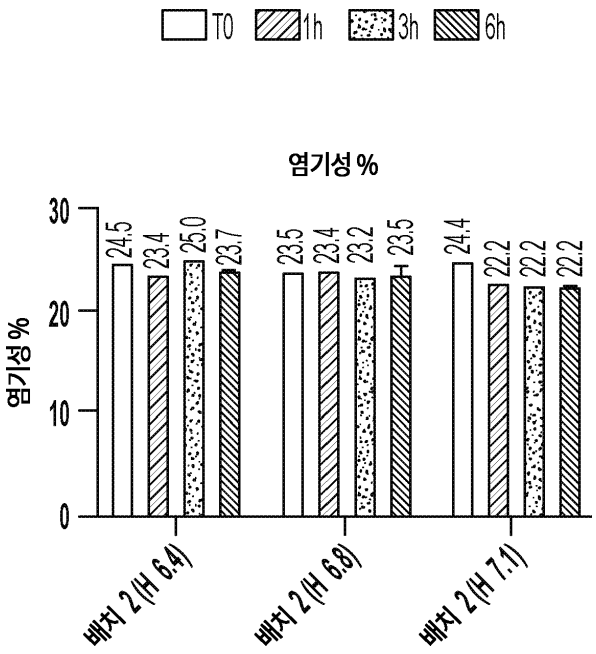
도면31c


T0
1h
3h
6h
흡광도 단위
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
배치 5(H 6.8)
배치 4(H 6.8)
배치 3(H 6.8)
배치 2(H 7.1)
배치 2(H 6.8)
배치 2(H 6.4)
0.14
0.14
0.14
0.14
0.06
0.06
0.07
0.06
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.11
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12
0.12

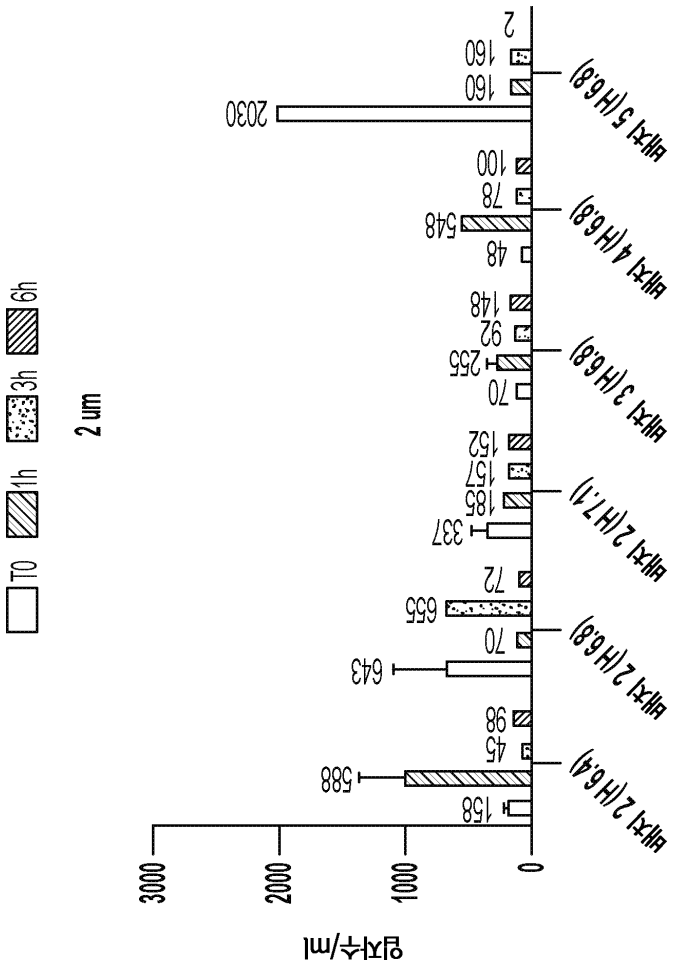
도면31da


T0
1h
3h
6h
단량체 %
0
10
20
30
40
50
38.8
40.7
38.9
39.7
39.6
39.6
39.6
39.8
38.9
40.7
40.8
40.3
배치 2 (H 6.4)
배치 2 (H 6.8)
배치 2 (H 7.1)
산성 %
0
10
20
30
40
50
36.6
35.9
36.1
36.6
36.9
37.0
37.2
36.7
36.7
37.1
37.0
37.5
배치 2 (H 6.4)
배치 2 (H 6.8)
배치 2 (H 7.1)

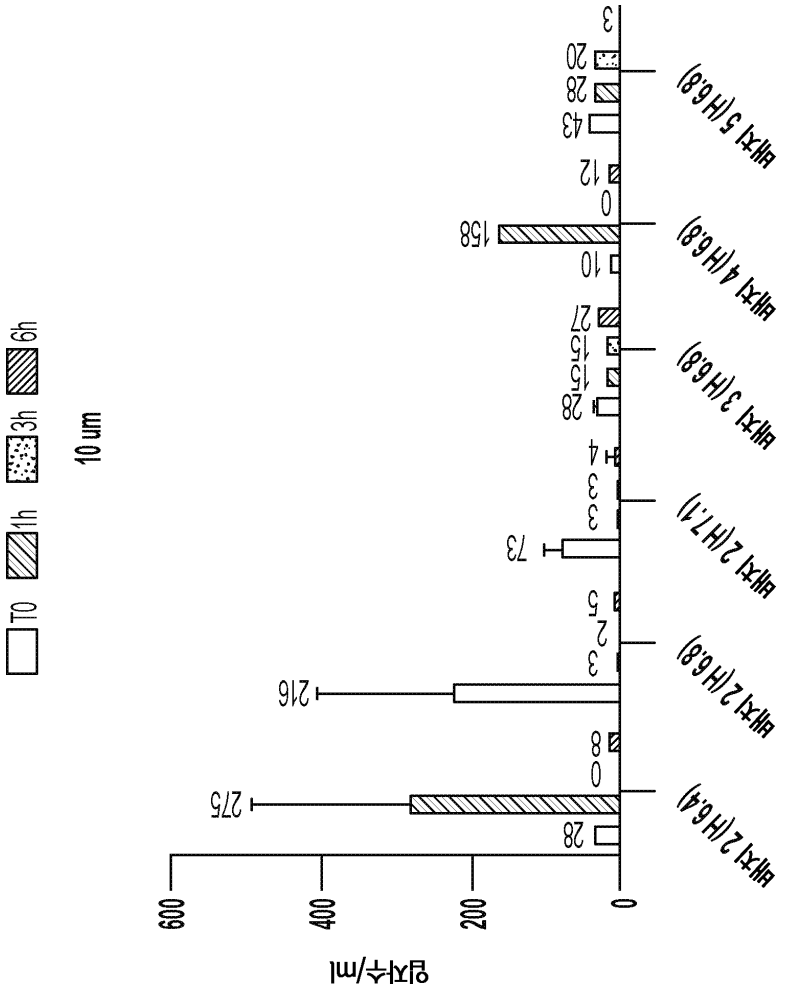
도면31db



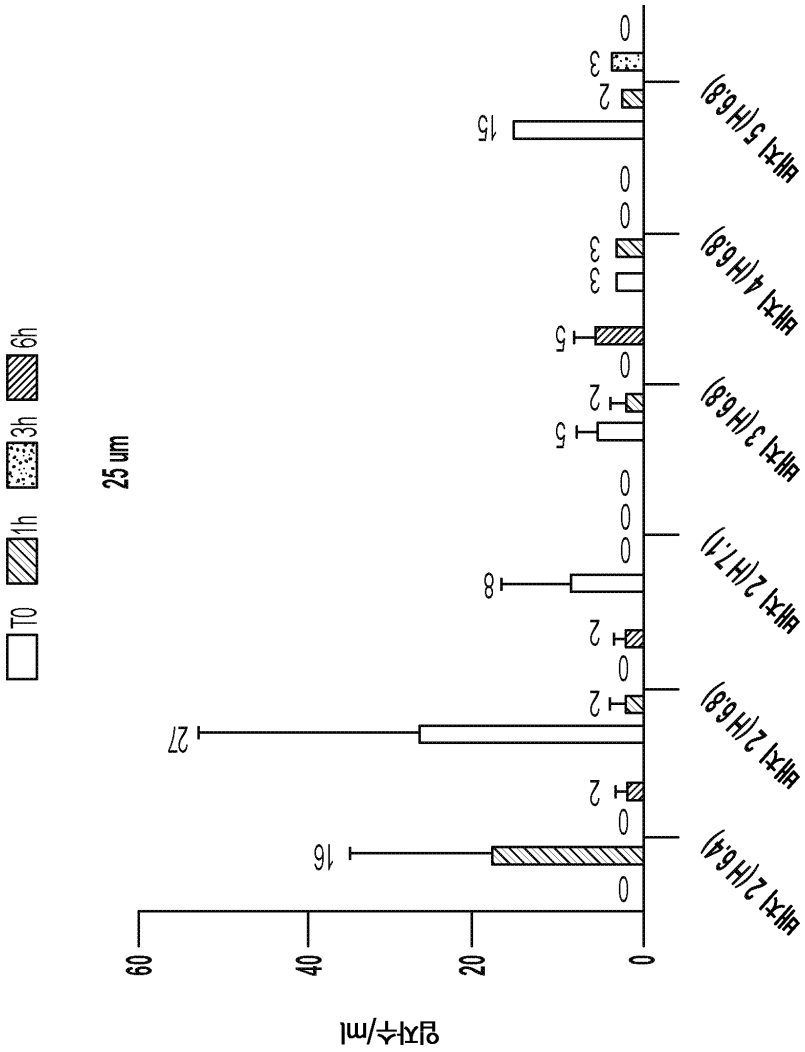
도면31ea



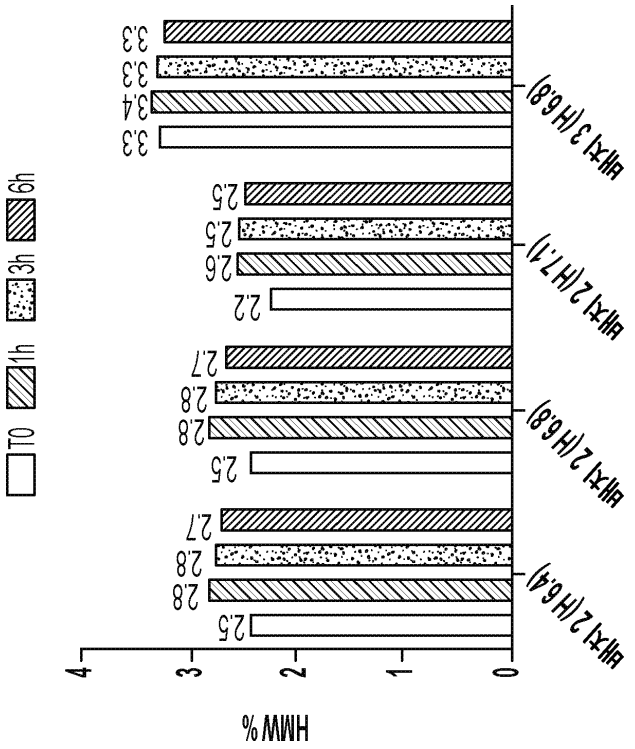
도면31eb


T0
1h
3h
6h
10 um
입자수/ml
0
200
400
600
배치 2(H6.4)
배치 2(H6.8)
배치 2(H7.1)
배치 3(H6.8)
배치 4(H6.8)
배치 5(H6.8)
28
275
0
8
216
3
2
5
73
3
3
4
28
15
15
27
10
158
0
12
43
28
20
3

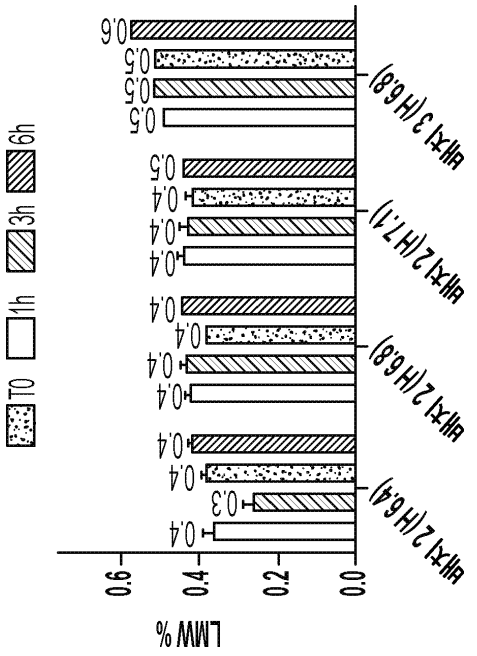
도면31ec


T0
1h
3h
6h
25 um
입자수/ml
0
20
40
60
배치 2(H6.4)
배치 2(H6.8)
배치 2(H7.1)
배치 3(H6.8)
배치 4(H6.8)
배치 5(H6.8)

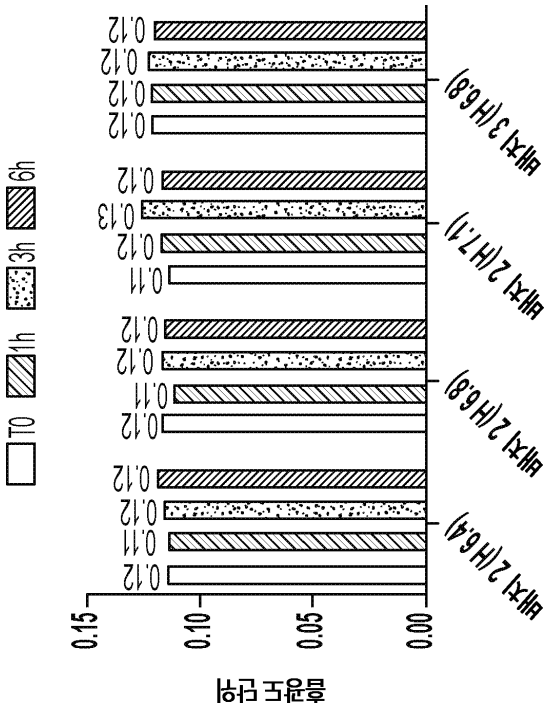
도면32a


HMW %
0
1
2
3
4
T0
1h
3h
6h
버퍼2 (H 6.4)
버퍼2 (H 6.8)
버퍼2 (H 7.1)
버퍼3 (H 6.8)
2.5
2.8
2.8
2.7
2.5
2.8
2.8
2.7
2.2
2.6
2.5
2.5
3.3
3.4
3.3
3.3

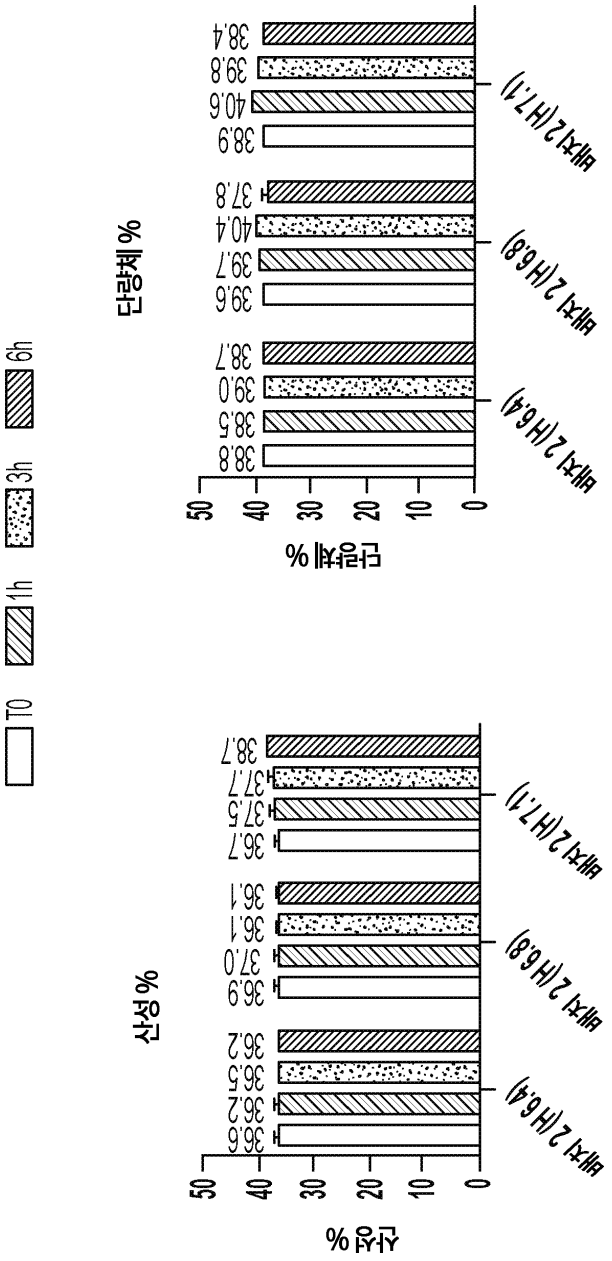
도면32b


LMW %
0.0
0.2
0.4
0.6
T0
1h
3h
6h
버퍼2 (H 6.4)
버퍼2 (H 6.8)
버퍼2 (H 7.1)
버퍼3 (H 6.8)
0.4
0.3
0.4
0.4
0.4
0.4
0.4
0.4
0.4
0.4
0.5
0.5
0.5
0.6

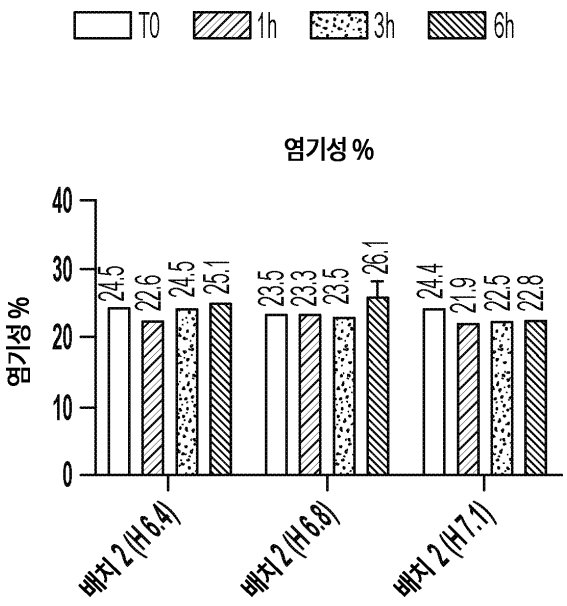
도면32c


T0
1h
3h
6h
0.15
0.10
0.05
0.00
흡광도 단위
배치 2 (pH 6.4)
배치 2 (pH 6.8)
배치 2 (pH 7.1)
배치 3 (pH 6.8)
0.12
0.11
0.12
0.12
0.12
0.12
0.11
0.12
0.12
0.11
0.12
0.12
0.12
0.13
0.12
0.12

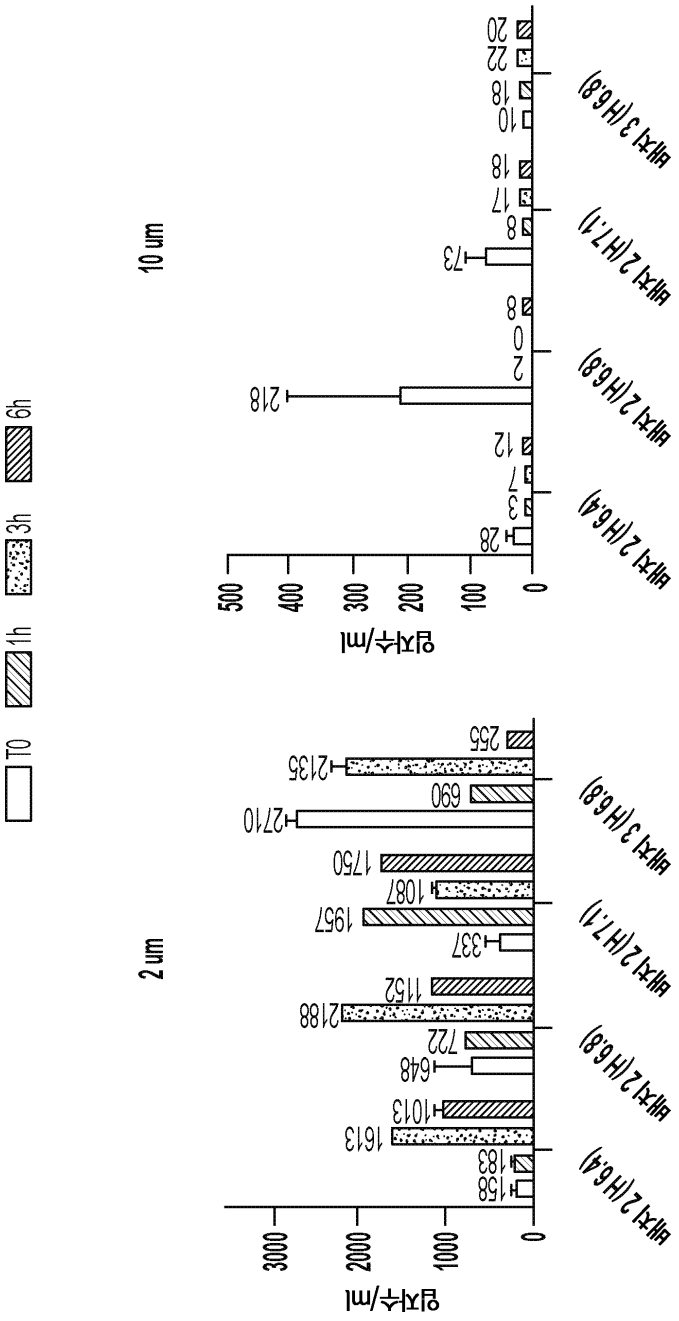
도면32da


T0
1h
3h
6h
단량체 %
단량체 %
0
10
20
30
40
50
38.8
38.5
39.0
38.7
39.6
39.7
40.4
37.8
38.9
40.6
39.8
38.4
배지 2 (H 6.4)
배지 2 (H 6.8)
배지 2 (H 7.1)
산성 %
산성 %
0
10
20
30
40
50
36.6
36.2
36.5
36.2
36.9
37.0
36.1
36.1
36.7
37.5
37.7
38.7
배지 2 (H 6.4)
배지 2 (H 6.8)
배지 2 (H 7.1)

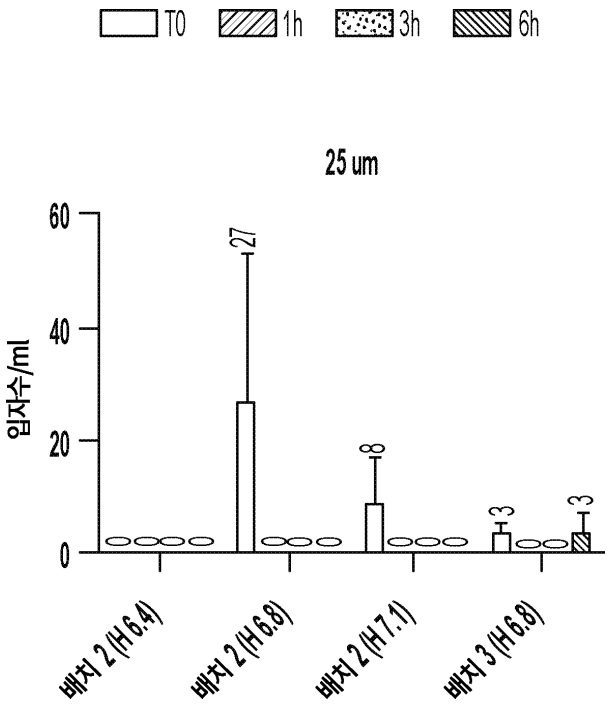
도면32db


T0
1h
3h
6h
염기성 %
40
30
20
10
0
염기성 %
24.5
22.6
24.5
25.1
23.5
23.3
23.5
26.1
24.4
21.9
22.5
22.8
배치 2 (H 6.4)
배치 2 (H 6.8)
배치 2 (H 7.1)

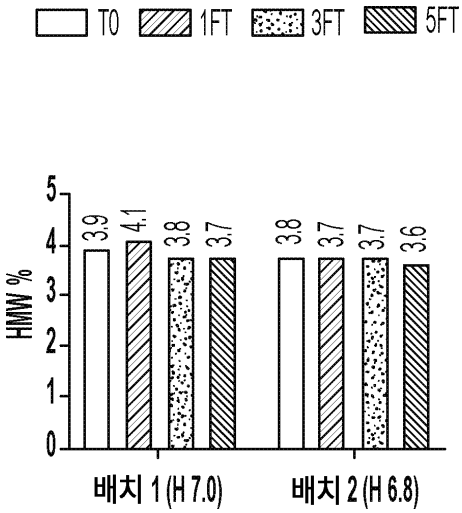
도면32ea


T0
1h
3h
6h
2 um
10 um
입자수/ml
0
1000
2000
3000
100
200
300
400
500
실시예 2(H6.4)
실시예 2(H6.8)
실시예 2(H7.1)
실시예 3(H6.8)
158
183
1613
1013
648
722
2188
1152
337
1957
1087
1750
2710
690
2135
255
28
3
7
12
218
0
2
8
73
8
17
18
10
18
22
20

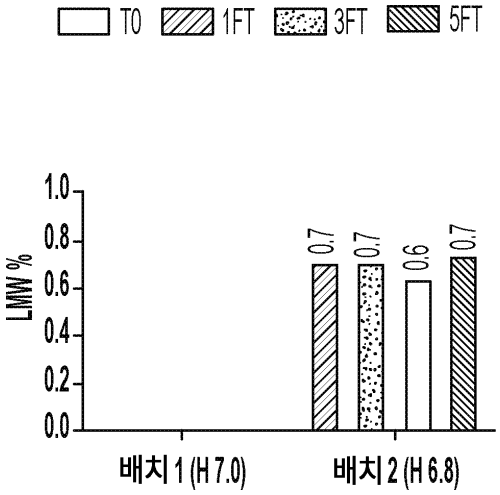
도면32eb



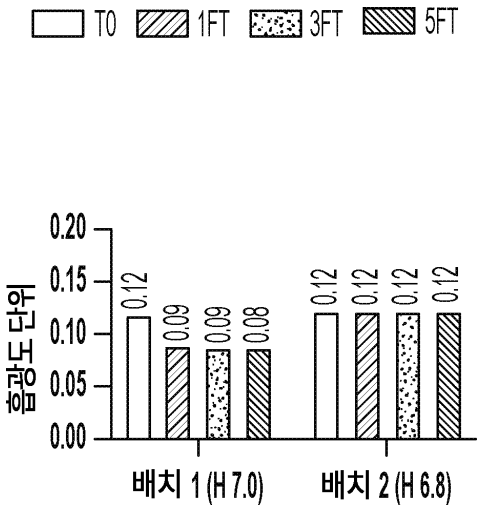
도면33a



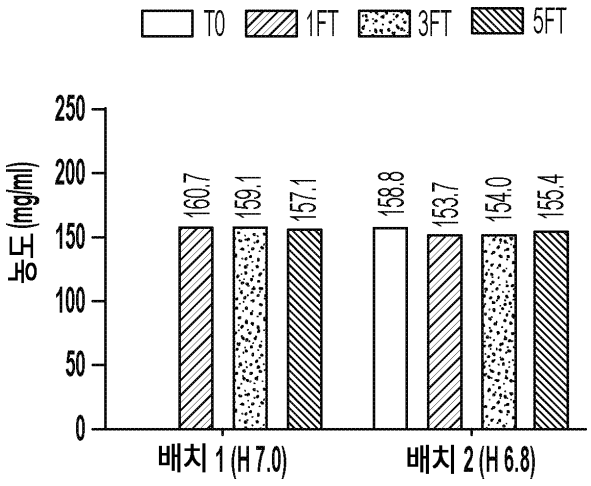
도면33b



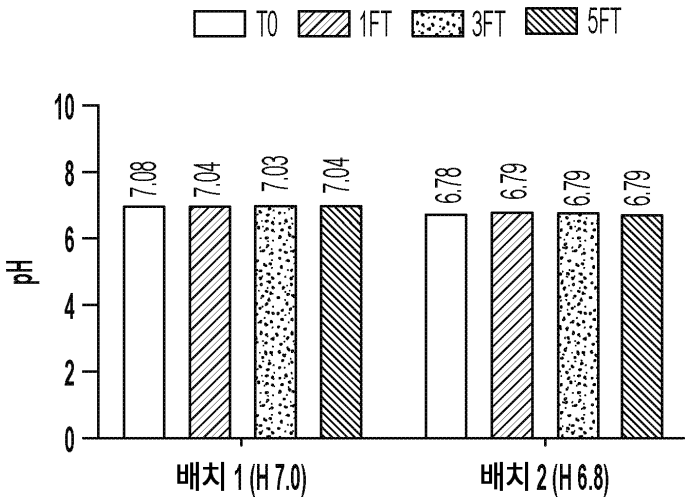
도면33c



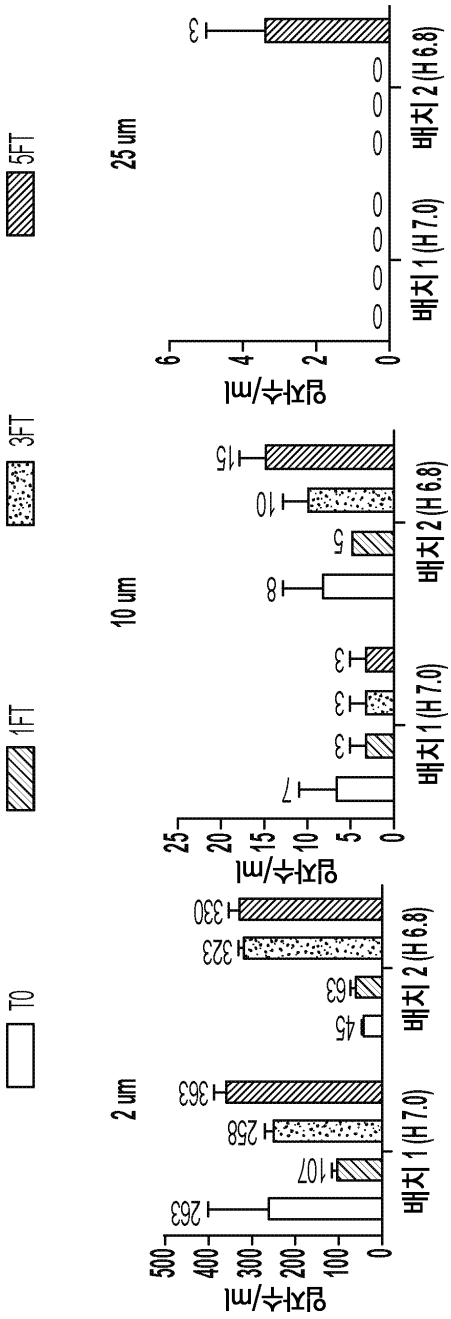
도면33d



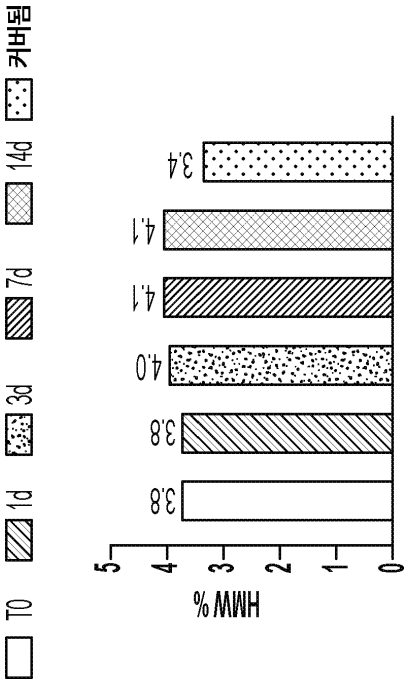
도면33e


T0
1FT
3FT
5FT
pH
10
8
6
4
2
0
7.08
7.04
7.03
7.04
6.78
6.79
6.79
6.79
배치 1 (H 7.0)
배치 2 (H 6.8)

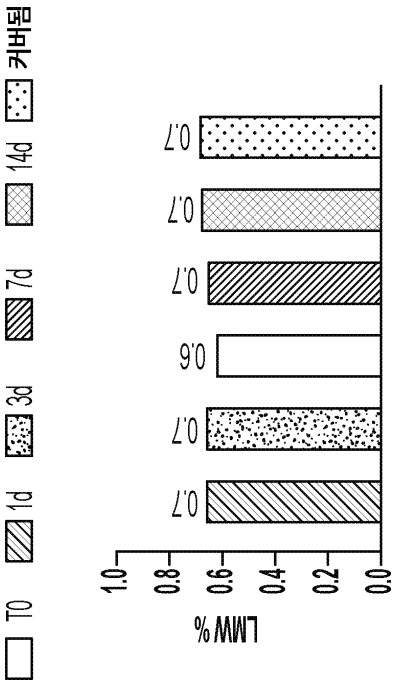
도면33f


T0
1FT
3FT
5FT
2 um
10 um
25 um
입자수/ml
배치 1 (H 7.0)
배치 2 (H 6.8)
263
107
258
363
45
63
323
330
7
3
3
3
8
5
10
15
3

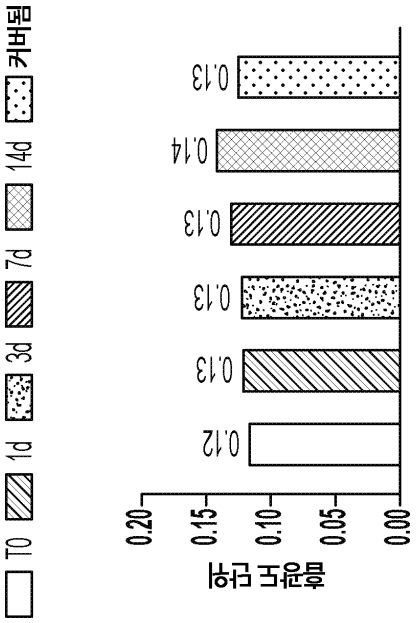
도면34a


커버됨
14d
7d
3d
1d
T0
HMW %
0
1
2
3
4
5
3.8
3.8
4.0
4.1
4.1
3.4

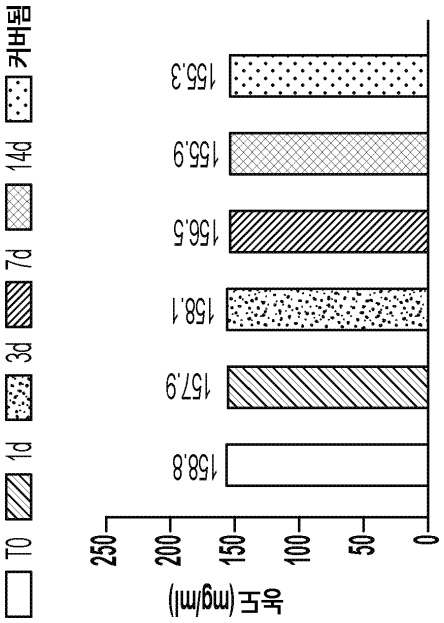
도면34b


커버됨
14d
7d
3d
1d
T0
LMW %
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.7
0.7
0.6
0.7
0.7
0.7

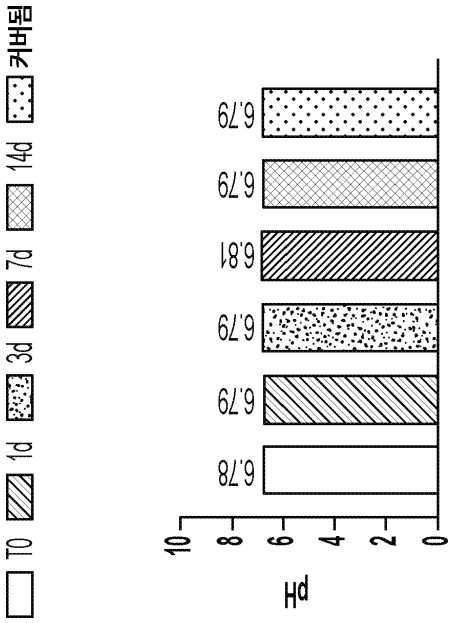
도면34c


T0
1d
3d
7d
14d
커버됨
흡광도 단위
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.12
0.13
0.13
0.13
0.14
0.13

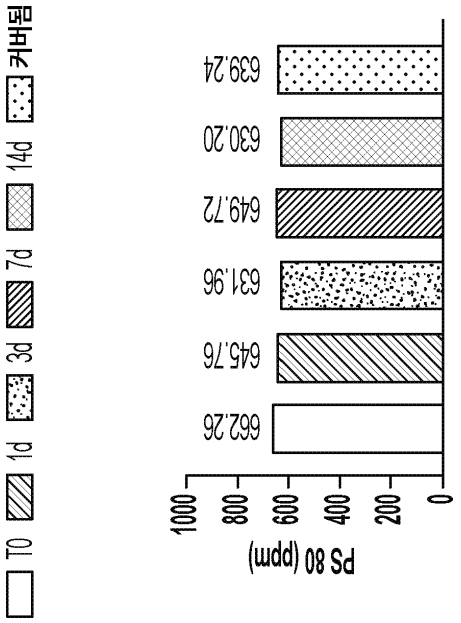
도면34d


T0
1d
3d
7d
14d
커버됨
농도 (mg/ml)
0
50
100
150
200
250
158.8
157.9
158.1
156.5
155.9
155.3

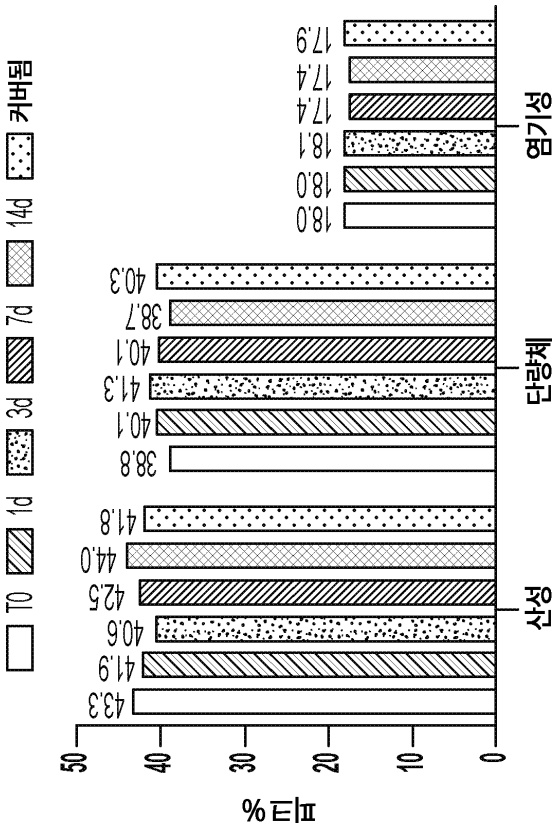
도면34e


T0
1d
3d
7d
14d
커버됨
pH
0
2
4
6
8
10
6.78
6.79
6.79
6.81
6.79
6.79

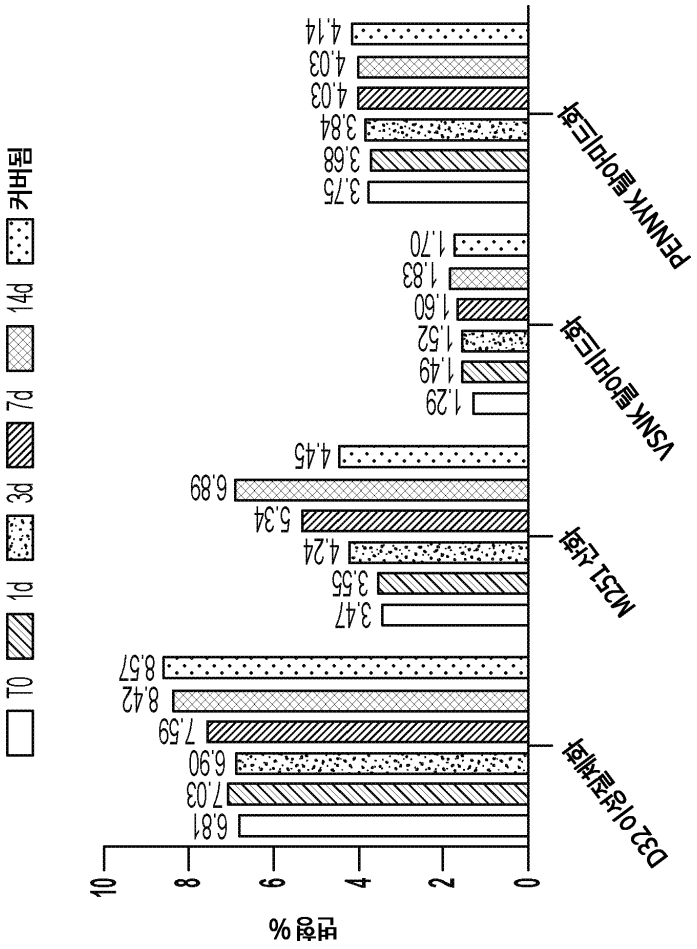
도면34f


T0
1d
3d
7d
14d
커버됨
PS 80 (ppm)
0
200
400
600
800
1000
662.26
645.76
631.96
649.72
630.20
639.24

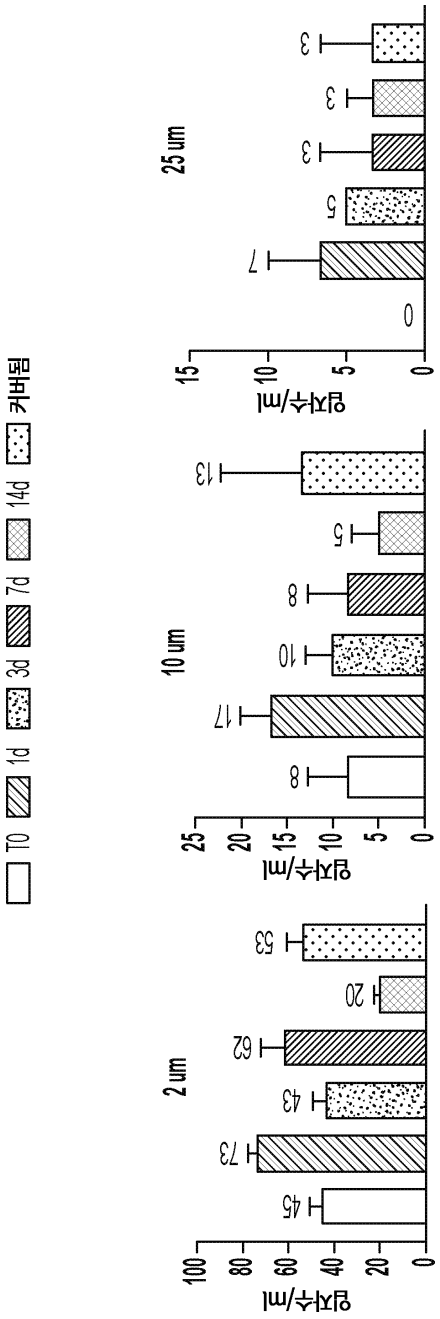
도면34g


커버됨
14d
7d
3d
1d
T0
%피크
50
40
30
20
10
0
산성
단량체
염기성
43.3
41.9
40.6
42.5
44.0
41.8
38.8
40.1
41.3
40.1
38.7
40.3
18.0
18.0
18.1
17.4
17.4
17.9

도면34h


커버됨
14d
7d
3d
1d
T0
변형 %
0
2
4
6
8
10
D32 이상절제술
6.81
7.03
6.90
7.59
8.42
8.57
M251 신술
3.47
3.55
4.24
5.34
6.89
4.45
VSNK 혈아미드술
1.29
1.49
1.52
1.60
1.83
1.70
PENNK 혈아미드술
3.75
3.68
3.84
4.03
4.03
4.14

도면34i


TO
1d
3d
7d
14d
커버됨
입자수/ml
2 um
45
73
43
62
20
53
10 um
8
17
10
8
5
13
25 um
0
7
5
3
3
3

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.