



공개특허 10-2025-0053967



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0053967  
(43) 공개일자 2025년04월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 47/20* (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)  
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 39/39591* (2013.01)  
*A61K 47/12* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7011023(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월22일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7007477  
원출원일자(국제) 2018년08월22일  
심사청구일자 2021년08월20일
- (85) 번역문제출일자 2025년04월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/047508
- (87) 국제공개번호 WO 2019/040612  
국제공개일자 2019년02월28일
- (30) 우선권주장  
62/548,583 2017년08월22일 미국(US)

- (71) 출원인  
바이오젠 엠에이 인코포레이티드  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225
- (72) 벌명자  
란츠 스티븐 앤드류  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드  
굽타 카필  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

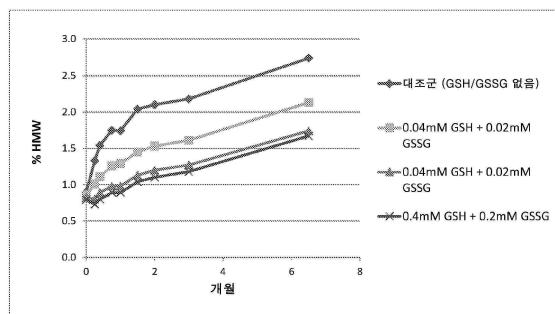
전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 항-베타 아밀로이드 항체를 함유하는 약제학적 조성물

### (57) 요약

항-베타 아밀로이드 (A $\beta$ ) 항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물은 제공된다. 이들 약제학적 조성물은 중추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착, 경도 인지 장애, 및 A $\beta$ -관련 질환 예컨대 알츠하이머 병의 치료에서 사용된다.

대 표 도 - 도7



(52) CPC특허분류

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/20* (2013.01)

*A61K 47/22* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*C07K 16/18* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/21* (2013.01)

(72) 발명자

**슬례 샷타누**

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트

225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

**주니 애드난**

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트  
225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

항-베타 아밀로이드 ( $A\beta$ ) 항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편이 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL 각각은 하기를 포함하는, 약제학적 조성물:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR), 여기서

VH-CDR1은 서열번호:1에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호:2에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR3은 서열번호:3에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어짐; 및

(b) VL CDR, 여기서

VL-CDR1은 서열번호:4에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호:5에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR3은 서열번호:6에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어짐, 그리고

상기 조성물이 5.2 내지 6.2의 pH를 갖음.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 조성물이 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 상기 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 조성물이 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 상기 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 조성물이 150 mg/ml의 농도에서 상기 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 조성물이 100 mg/ml의 농도에서 상기 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 75 mM 내지 175 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 150 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약

제학적 조성물.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 조성물이 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제 9 항에 있어서, 상기 조성물이 0.03% 내지 0.08%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제 9 항에 있어서, 상기 조성물이 0.05%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 조성물이 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제 13 항에 있어서, 상기 조성물이 20 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제 13 항에 있어서, 상기 완충제가 히스티딘인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제 16 항에 있어서, 히스티딘이 10 mM 내지 30 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제 16 항에 있어서, 히스티딘이 20 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 메티오닌을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

제 19 항에 있어서, 메티오닌이 0.01 mM 내지 150 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

제 19 항에 있어서, 메티오닌이 5 mM 내지 15 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

제 19 항에 있어서, 메티오닌이 10 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 조성물이 0.01% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제 23 항에 있어서, 상기 조성물이 3%의 농도에서 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 29

제 1 항에 있어서,

50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;

50 mM 내지 200 mM의 농도에서 Arg.HCl;

0 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌;

10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘;

0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80;

0 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함하고,

상기 조성물이 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

제 1 항에 있어서,

150 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;

150 mM의 농도에서 Arg.HCl;

10 mM의 농도에서 메티오닌;

20 mM의 농도에서 히스티딘; 및

0.05%의 농도에서 PS80를 포함하되,

상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 31

제 1 항에 있어서,

100 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;

150 mM의 농도에서 Arg.HCl;

10 mM의 농도에서 메티오닌;

20 mM의 농도에서 히스티딘; 및  
0.05%의 농도에서 PS80를 포함하되,  
상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

### 청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 하나의 항에 있어서,

- (i) 상기 VH가 서열번호:7에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어짐;
- (ii) 상기 VH가 서열번호:7에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어짐; 또는
- (iii) 상기 VH가 서열번호:7에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지는, 약제학적 조성물.

### 청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항-A $\beta$  항체가 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하며,

- (i) 상기 중쇄가 서열번호:9에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어짐;
- (ii) 상기 중쇄가 서열번호:9에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어짐; 또는
- (iii) 상기 중쇄가 서열번호:9에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지는, 약제학적 조성물.

### 청구항 34

증추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 35

인지 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 36

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 37

제 34 항 내지 제 36 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 상기 인간 대상체에게 피하로 투여되는, 방법.

### 청구항 38

제 34 항 내지 제 36 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 상기 인간 대상체에게 정맥내로 투여되는, 방법.

### 청구항 39

항-베타 아밀로이드 (A $\beta$ ) 항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편, 티올-함유 산화방지제, 및 아르기닌 하이드로클로라

이드 (Arg.HC1)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편이 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL이, 각각, 하기를 포함하고:

(a) VH 상보성 결정 영역 (CDR), 여기서

VH-CDR1은 서열번호:1에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR2는 서열번호:2에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VH-CDR3은 서열번호:3에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어짐; 및

(b) VL CDR, 여기서

VL-CDR1은 서열번호:4에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR2는 서열번호:5에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고;

VL-CDR3은 서열번호:6에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어짐, 그리고

상기 조성물이 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 조성물이 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 41

제 39 항에 있어서, 상기 조성물이 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 42

제 39 항에 있어서, 상기 조성물이 150 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 43

제 39 항에 있어서, 상기 조성물이 100 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 44

제 39 항 내지 제 43 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 46

제 44 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSSG인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 47

제 44 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH와 GSSG의 조합인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 48

제 39 항 내지 제 47 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 0.02 mM 내지 4 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 49**

제 39 항 내지 제 47 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 0.2 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 50**

제 39 항 내지 제 47 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 0.4 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 51**

제 39 항 내지 제 47 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 1 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 52**

제 47 항에 있어서, 상기 GSH가 0.4 mM의 농도이고 상기 GSSG가 0.2 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 53**

제 44 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 시스테인과 시스틴의 조합이고, 상기 시스테인이 0.4 mM의 농도이고 상기 시스틴이 0.2 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 54**

제 39 항 내지 제 53 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 55**

제 39 항 내지 제 53 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 75 mM 내지 175 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 56**

제 39 항 내지 제 53 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 150 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 57**

제 39 항 내지 제 56 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 58**

제 57 항에 있어서, 상기 조성물이 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 59**

제 57 항에 있어서, 상기 조성물이 0.03% 내지 0.08%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 60**

제 57 항에 있어서, 상기 조성물이 0.05%의 농도에서 PS80을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 61**

제 39 항 내지 제 60 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 62**

제 61 항에 있어서, 상기 조성물이 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 63**

제 61 항에 있어서, 상기 조성물이 20 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함하는, 약제학적 조성물

**청구항 64**

제 61 항에 있어서, 상기 완충제가 히스티딘인, 약제학적 조성물.

**청구항 65**

제 64 항에 있어서, 히스티딘이 10 mM 내지 30 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 66**

제 64 항에 있어서, 히스티딘이 20 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 67**

제 39 항 내지 제 66 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 68**

제 67 항에 있어서, 상기 조성물이 0.01% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 69**

제 67 항에 있어서, 상기 조성물이 1% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 70**

제 67 항에 있어서, 상기 조성물이 3%의 농도에서 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 71**

제 39 항 내지 제 70 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

**청구항 72**

제 39 항 내지 제 70 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

**청구항 73**

제 39 항 내지 제 70 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

**청구항 74**

제 39 항에 있어서,

50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;

50 mM 내지 200 mM의 농도에서 Arg.HCl;

0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제;

10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘;

0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80;  
 0 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함하되,  
 상기 조성물이 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

### 청구항 75

제 39 항에 있어서,  
 150 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;  
 150 mM의 농도에서 Arg.HCl;  
 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제;  
 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및  
 0.05%의 농도에서 PS80을 포함하되,  
 상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

### 청구항 76

제 39 항에 있어서,  
 100 mg/ml의 농도에서 상기 항-A $\beta$  항체 또는 상기 이의 A $\beta$ -결합 단편;  
 150 mM의 농도에서 Arg.HCl;  
 0.02 mM 내지 2 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제;  
 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및  
 0.05%의 농도에서 PS80을 포함하되,  
 상기 조성물이 5.5의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

### 청구항 77

제 74 항 내지 제 76 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

### 청구항 78

제 77 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH인, 약제학적 조성물.

### 청구항 79

제 77 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSSG인, 약제학적 조성물.

### 청구항 80

제 77 항에 있어서, 상기 티올-함유 산화방지제가 GSH와 GSSG의 조합인, 약제학적 조성물.

### 청구항 81

제 39 항 내지 제 80 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 메티오닌을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

### 청구항 82

제 81 항에 있어서, 메티오닌이 0.01 mM 내지 150 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

### 청구항 83

제 81 항에 있어서, 메티오닌이 5 mM 내지 20 mM의 농도인, 약제학적 조성물.

**청구항 84**

제 39 항 내지 제 83 항 중 어느 하나의 항에 있어서,

(i) 상기 VH가 서열번호:7에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어짐;

(ii) 상기 VH가 서열번호:7에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어짐; 또는

(iii) 상기 VH가 서열번호:7에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고 상기 VL이 서열번호:8에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지는, 약제학적 조성물.

**청구항 85**

제 39 항 내지 제 84 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항-A $\beta$  항체가 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하며,

(i) 상기 중쇄가 서열번호:9에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에 적어도 80% 동일한 서열로 이루어짐;

(ii) 상기 중쇄가 서열번호:9에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에 적어도 90% 동일한 서열로 이루어짐; 또는

(iii) 상기 중쇄가 서열번호:9에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지고 상기 경쇄가 서열번호:10에서 제시된 상기 아미노산 서열로 이루어지는, 약제학적 조성물.

**청구항 86**

종추 신경계에서 A $\beta$  이상 축적 또는 침착의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 39 항 내지 제 85 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 87**

경도 인지 장애의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 39 항 내지 제 85 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 88**

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 제 39 항 내지 제 85 항 중 어느 하나의 항에 따른 상기 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 89**

제 86 항 내지 제 88 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 상기 인간 대상체에게 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 90**

제 86 항 내지 제 88 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 상기 인간 대상체에게 정맥내로 투여되는, 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

관련 출원에 대한 교차 참조

[0001] 본원은 2017년 8월 22일 출원된, 미국 가출원 번호 62/548,583의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 내용은 참고로 본 명세서에 전체적으로 편입된다.

**[0003] 분야**

[0004] 본원은 일반적으로 항-베타 아밀로이드 ( $A\beta$ ) 항체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0005]  $A\beta$ 는 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 대사로부터 생성된 웨타이드이다. 몇 개의  $A\beta$  웨타이드 알로폼은 실존한다 (예를 들면,  $A\beta$ 40 및  $A\beta$ 42). 이들 단량체성 웨타이드는 고차 이량체 및 올리고머로 응집하기 위한 가변 추세를 갖는다. 원섬유형성의 과정을 통해, 가용성 올리고머는  $\beta$  주름진 시트 구조를 가지고 있는 불용성 침착물로 전이할 수 있다. 이들 침착물은 또한 아밀로이드 플라크로 지칭되고 우세하게 원섬유성 아밀로이드로 구성된다 (Hampel 등, *Exp Neurol.*, 223(2):334-46 (2010); Gregory and Halliday, *Neurotox Res.*, 7(1-2):29-41 (2005)).  $A\beta$ 의 양쪽 가용성 및 원섬유성 형태는  $A\beta$ 의 침착을 특징으로 하는 질환 예컨대 알츠하이머 병 (AD)에서 질환 과정에 기여하는 것처럼 보인다 (Meyer-Luehmann, *J Neurosci.*, 29(40):12636-40 (2009); Hock, *Dialogues Clin Neurosci.*, 5(1):27-33 (2003); Selkoe, *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 3(7). pii: a004457 (2011)).

[0006] 아밀로이드 플라크를 인지하는 항- $A\beta$  항체의 높은 혈청 역가를 가지고 있는 AD 환자는 항- $A\beta$  항체를 갖지 않는 환자에 비교된 경우 인지력 감퇴 및 장애의 더 느린 속도를 갖는다. 또한, 항- $A\beta$  항체의 높은 역가를 생기게 하는 환자는 장기간 후속조치 후 평가된 개선된 인지 성능 그리고 뇌  $A\beta$  플라크의 감소된 수를 보여준다. 이들 임상 데이터는 수동적인 면역요법 패러다임에서 항- $A\beta$  항체로 치료된 AD 환자가 감소된 인지 손상, 뇌  $A\beta$  침착물의 더 낮은 밀도, 및 감소된 인지 악화의 속도를 보여줄 것 같음을 시사한다.

[0007] 항- $A\beta$  항체, BIIB037은 당화된 인간 IgG1 중쇄 및 인간 카파 경쇄를 포함하는 완전하게 인간 항체이다. 재조합으로 발현된 BIIB037은 높은 명목 친화도로 인간  $A\beta$ 의 고분자량 응집체, 침작전대 원섬유에 결합한다. 면역조직화학에 의해, BIIB037은 인간 APP-발현 형질전환 마우스에서 유래된 인간 AD 뇌에서 그리고 뇌 조직에서  $A\beta$  플라크에 높은 친화도 결합을 보여준다. 인간  $A\beta$ 의 고분자량 응집체에 대한 BIIB037의 친화도 및 특이성은 면역침강, 면역블로팅, 및 면역조직화학에 의해 확인되었다. Tg2576 AD 형질전환 마우스에서, BIIB037 치료는 ELISA에 의해 평가된 바와 같이 뇌에서 측정가능한 약물 수준을 초래한다. Tg2576 마우스에서 BIIB037의 투여 이후, BIIB037에 대한 면역반응성은, BIIB037이 뇌 실질에 진입하고 그것의 표적에 결합하는 것을 시사하는, 뇌 실질 및 혈관 아밀로이드 침착물과의 회합에서 관측되었다. 하기임이 믿어진다: 전신으로 투여된 항- $A\beta$  항체 예컨대 BIIB037이 뇌에 들어가고,  $A\beta$ 의 침착물에 결합하고, Fc 수용체 의존적 기전에 의해 뇌로부터 그것의 청소능을 유발시키는 것으로 여겨진다. 뇌로부터  $A\beta$ 의 항체-매개된 제거는  $A\beta$  부담을 감소시키는 것으로 가정되어, 그것에 의해 뉴런 기능이상을 예방하고, 병리학의 진행을 느리게 하고 AD에서 인지력 감퇴의 속도를 감소시킨다.

**발명의 내용**

[0008] 본 개시내용은, 부분적으로, 중추 신경계에서  $A\beta$ 의 이상 축적 또는 침착, 경도 인지 장애, 및  $A\beta$ -관련 질환 예컨대 알츠하이머병의 치료에서 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 삼는다.

[0010] 일부 구현예에서, 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 BIIB037의 CDR를 포함한다. 일부 사례에서, BIIB037의 6개 CDR는 서열번호:1; 서열번호:2; 서열번호:3; 서열번호:4; 서열번호:5; 및 서열번호:6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0011] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항- $A\beta$  항체 또는 이의  $A\beta$ -결합 단편을 포함한다.

[0012] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mM 내지 175 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함

한다.

[0013] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 0.03% 내지 0.08%의 농도에서 PS80을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함한다. 특정 사례에서, 완충제는 히스티딘이다. 특정 사례에서, 완충제는 아세테이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 석시네이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 시트레이트이다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 20 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 15 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다.

[0016] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 5%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 1% 내지 4%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다.

[0017] 일부 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다.

[0018] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 50 mM 내지 200 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0 mM 내지 20 mM의 농도에서 메티오닌; 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘; 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80; 및 0 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다.

[0019] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 10 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다.

[0020] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 10 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다.

[0021] 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 90%

동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0022] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 추가의 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 중추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 경도 인지 장애의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 알츠하이머병의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 이들 양태의, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다. 이들 양태의, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 정맥내로 투여된다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편, 티올-함유 산화방지제, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HC1)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0028] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 BIIB037의 CDR를 포함한다. 일부 사례에서, BIIB037의 6개 CDR는 서열번호:1; 서열번호:2; 서열번호:3; 서열번호:4; 서열번호:5; 및 서열번호:6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0029] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 4 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 1 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 4 mM의 농도이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 GSH 및 0.2 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 4 mM의 농도에서 GSH 및 2 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 2 mM의 농도에서 GSH 및 1 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 시스테인 및 0.2 mM의 농도에서 시스틴이다.

[0031] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 Arg.HC1을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mM 내지 175 mM의 농도에서 Arg.HC1을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 Arg.HC1을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 0.03% 내지 0.08%의 농도에서 PS80을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다.

[0033]

일부 구현예에서, 조성물은 추가로 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함한다. 특정 사례에서, 완충제는 히스티딘이다. 특정 사례에서, 완충제는 아세테이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 석시네이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 시트레이트이다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다.

[0034]

일부 구현예에서, 조성물은 추가로 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 5%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 1% 내지 4%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다.

[0035]

일부 구현예에서, 조성물은 추가로 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 15 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

[0036]

특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 50 mM 내지 200 mM의 농도에서 Arg.HCl; 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘; 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80; 및 0 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

[0037]

특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

[0038]

특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

GSH와 GSSG의 조합이다.

[0039] 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0040] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 추가의 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편, 티올-함유 산화방지제, 메티오닌, 및 아르기닌 하이드로클로라이드 (Arg.HCl)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0042] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 BIIB037의 CDR를 포함한다. 일부 사례에서, BIIB037의 6개 CDR는 서열번호:1; 서열번호:2; 서열번호:3; 서열번호:4; 서열번호:5; 및 서열번호:6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0043] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다.

[0044] 일부 구현예에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 특정 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH 및 GSSG이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 4 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.02 mM 내지 2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 1 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 2 mM의 농도이다. 특정 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 4 mM의 농도이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 GSH 및 0.2 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 4 mM의 농도에서 GSH 및 2 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 2 mM의 농도에서 GSH 및 1 mM의 농도에서 GSSG이다. 특정 사례에서, 조성물에서 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 시스테인 및 0.2 mM의 농도에서 시스틴이다.

[0045] 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01 mM 내지 20 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 15 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 50 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 75 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 100 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 125 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 메티오닌을 포함한다.

- [0046] 일부 구현예에서, 조성물은 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 75 mM 내지 175 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 150 mM의 농도에서 Arg.HCl을 포함한다.
- [0047] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 폴리소르베이트-80 (PS80)을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 0.03% 내지 0.08%의 농도에서 PS80을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다.
- [0048] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 완충제를 포함한다. 특정 사례에서, 완충제는 히스티딘이다. 특정 사례에서, 완충제는 아세테이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 석시네이트이다. 특정 사례에서, 완충제는 시트레이트이다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘, 아세테이트, 석시네이트, 또는 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다.
- [0049] 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 5%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 1% 내지 4%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다.
- [0050] 일부 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다.
- [0051] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 5 mM 내지 150 mM의 농도에서 메티오닌; 50 mM 내지 200 mM의 농도에서 Arg.HCl; 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘; 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 PS80; 및 0 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.
- [0052] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 10 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.
- [0053] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 150 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.
- [0054] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 10 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH

를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

[0055] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편; 150 mM의 농도에서 Arg.HCl; 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제; 150 mM의 농도에서 메티오닌; 20 mM의 농도에서 히스티딘; 및 0.05%의 농도에서 PS80을 포함한다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 본 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물은 5.3 내지 5.7의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖는다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH, GSSG, GSH와 GSSG의 조합, 시스틴, 시스테인, 및 시스테인과 시스틴의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSSG이다. 일부 사례에서, 티올-함유 산화방지제는 GSH와 GSSG의 조합이다.

[0056] 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, VH는 서열번호:7의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 VL은 서열번호:8의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0057] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 80% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10에 적어도 90% 동일한 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 추가의 다른 사례에서, 중쇄는 서열번호:9의 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고 경쇄는 서열번호:10의 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다.

[0058] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 중추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 경도 인지 장애의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0060] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 인간 대상체에 있어서 알츠하이머병의 치료 방법을 특징으로 삼는다. 상기 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0061] 이들 양태의, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다. 이들 양태의, 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 정맥내로 투여된다.

[0062] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것에 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있어도, 예시적인 방법 및 물질은 아래 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특히 출원, 특히, 및 다른 참조문헌은 참고로 전체적으로 편입된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함하는, 본원이 지배할 것이다. 상기 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고 제한되기 위한 것은 아니다.

[0063] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구항들로부터 명백할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 4 주 동안 40°C에서 저장된 표시 제형에 대하여 %HMW를 묘사하는 막대 그래프이다.

도 2는 6 주 동안 40°C에서 저장된 표시 제형에 대하여 %HMW를 보여주는 그래프이다.

도 3은 25°C + 60% 상대 습도에서 저장된 경우 다양한 pH에서 %HMW 추세를 보여주는 그래프이다.

도 4는 25°C + 60% 상대 습도에서 저장된 경우 다양한 부형제에 대하여 %HMW를 보여주는 그래프이다.

도 5는 제형에 대하여 20°C에서의 점도를 보여주는 막대 그래프이다.

도 6은 실온에서 72 시간 후 폴리소르베이트-80 제형에 대하여 %HMW 결과를 묘사하는 막대 그래프이다.

도 7은 25°C 및 60% 상대 습도에서 아두카누맙 제형의 안정성에서 GSH와 GSSG의 조합의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 8은 25°C 및 60% 상대 습도에서 아두카누맙 제형의 안정성에서 시스테인과 시스틴의 조합의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 9는 티올-함유 부형제의 환원된 형태가 산화환원 쌍으로서 25°C 및 60% 상대 습도에서의 안정성에서 동일한 영향을 가짐을 보여주는 그래프이다.

도 10은 25°C 및 60% 상대 습도에서 아두카누맙 제형의 안정성에서 GSH와 조합된 경우 메티오닌이 제한된 이점을 제공함을 설명하는 그래프이다.

도 11은 25°C 및 60% 상대 습도에서의 안정성에서 GSH 및 상이한 항체 농도의 효과를 보여주는 한 쌍의 그래프이다.

도 12는 GSH의 저 농도조차 HMW 안정성을 개선할 수 있음을 보여주는 한 쌍의 그래프이다.

도 13은 4 mM에서의 GSH가 0.5 mM 내지 2 mM의 GSH로서 HMW 감소에서 동일한 영향을 가짐을 보여주는 그래프이다.

도 14는 25°C (최상부) 및 40°C (최하부)에서의 HMW 수준에서 증가하는 메티오닌의 효과를 보여주는 한 쌍의 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0065] 본원은 중추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착, 경도 인지 장애, 및 A $\beta$ -관련 질환 (예를 들면, 알츠하이머병)의 치료에서 항-A $\beta$  항체 및 이의 A $\beta$ -결합 단편을 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 용도를 제공한다.
- [0066] **아밀로이드 베타 (A $\beta$  또는 Abeta)**
- [0067] A $\beta$  웨타이드는 중요한 위험 인자이고 알츠하이머병의 개시 및 진행에서 중추적 역할을 한다. A $\beta$ 는 정상 개체에서 생산되지만, 일부 상황 하에서, 이 분자 응집체는 질환 진행을 초래한다.
- [0068] A $\beta$ 는 알츠하이머병을 가진 환자의 뇌에서 발견된 아밀로이드 플라크 형성에서 관여되는 36 내지 43개 아미노산의 웨타이드를 나타낸다. 유사한 플라크는 루이체 치매의 일부 변이체에서 그리고 봉입체 근염에서 나타난다. A $\beta$ 는 또한 뇌 아밀로이드 혈관병증에서 뇌 혈관을 코팅시키는 응집체를 형성한다.
- [0069] A $\beta$  웨타이드는 효소 베타 세크레타제 및 감마 세크레타제에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 절단으로 형성된다. A $\beta$  분자는 몇 개의 형태로 실존할 수 있는 가요성 가용성 올리고머를 형성하기 위해 응집할 수 있다. 몇 개의 A $\beta$  웨타이드 알로폼, A $\beta$ 40 및 A $\beta$ 42는 실존한다. 인간 아밀로이드  $\beta$  웨타이드의 아미노산 서열 (1-40)은 아래 제공된다:
- [0070] DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV(서열번호:11)
- [0071] 인간 아밀로이드  $\beta$  웨타이드의 아미노산 서열 (1-42)는 아래 제공된다:
- [0072] DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA(서열번호:12)
- [0073] A $\beta$  웨타이드의 가용성 올리고머 형태는 알츠하이머병의 발병에서 원인균인 것으로 생각된다.
- [0074] **항-A $\beta$  항체**
- [0075] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에서 사용된 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 "BIIIB037" 또는 아두카누맙으로서 지칭된 항체의 3개 중쇄 가변 도메인 상보성 결정 영역 (CDR)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 BIIIB037의 3개 경쇄 가변 도메인 CDR를 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 BIIIB037의 3개 중쇄 가변 도메인 CDR 및 3개 경쇄 가변 도메인 CDR를 포함한다.
- [0076] BIIIB037은 당화된 인간 IgG1 중쇄 및 인간 카파 경쇄를 포함하는 완전하게 인간 항체이다. BIIIB037은 서열번

호:9에서 묘사된 성숙한 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호:10에서 묘사된 성숙한 경쇄 아미노산 서열로 이루어진다.

[0077] BIIB037의 VH 및 VL은 미국 특허 번호 8,906,367에서 기재된 항체 NI-101.12F6A의 VH 및 VL의 아미노산 서열에 동일한 아미노산 서열을 갖는다 (참고, 표 2-4; 참고로 전체적으로 본 명세서에 편입됨). 구체적으로, 항체 BIIB037은 표 1 (VH) 및 표 2 (VL)에서 묘사된 VH 및 VL 가변 영역, 표 3에서 묘사된 상응하는 상보성 결정 영역 (CDR), 및 표 4 (H) 및 표 5 (L)에서 묘사된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항원 결합 도메인을 갖는다.

### 표 1

표 1: 항-A $\beta$  항체 BIIB037의  $V_H$  영역의 아미노산 서열 (밀줄친 VH CDR (카밧 정의)).

가변 중쇄 서열
QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFAFS <u>SYGMH</u> WVRQA PGKGLEWVA <u>V</u> <u>I</u> WFDGTTKYY TDSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARD <u>R</u> GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSS (서열번호:7)

### 표 2

표 2: 항-A $\beta$  항체 BIIB037의  $V_L$  영역의 아미노산 서열 (밀줄친 VL CDRs (카밧 정의)).

가변 경쇄 서열 (카파 또는 람다)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCR <u>ASQ</u> SIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FT <u>LT</u> ISLQP EDFATYYC <u>Q</u> SYSTPLTFGG G <u>TK</u> VE1KR (서열번호:8)

### 표 3

표 3: 항-A $\beta$  항체 BIIB037의  $V_H$  및  $V_L$  영역의 카밧 명명법에서 CDR 단백질 서열의 명칭.

CDR	가변 중쇄	가변 경쇄
CDR1	SYGMH (서열번호:1)	RASQSISSYLN (서열번호:4)
CDR2	VIWFDGTTKYYTDSVKG (서열번호:2)	AASSLQS (서열번호:5)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (서열번호:3)	QQSYSTPLT (서열번호:6)

BIIB037의 성숙한 중쇄의 아미노산 서열은 아래 표 4에서 제공된다.

### 표 4

표 4: 항-A $\beta$  항체 BIIB037의 중쇄의 아미노산 서열 (밀줄친 중쇄 CDR (카밧 정의)).

중쇄 서열
QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFAFS <u>SYGMH</u> WVRQA PGKGLEWVA <u>V</u> <u>I</u> WFDGTTKYY TDSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARD <u>R</u> GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYLSL SVVTPSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTPCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDEPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSSL SPG (서열번호:9)

BIIB037의 성숙한 경쇄의 아미노산 서열은 아래 표 5에서 제공된다.

## 표 5

표 5: 항-A $\beta$  항체 BIIB037의 경쇄의 아미노산 서열 (밑줄친 경쇄 CDR (카밧 정의)).

경쇄 서열
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTVKEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE <u>C</u> (서열번호:10)

[0084] 일부 양태에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:1에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VH CDR1, 서열번호:2에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VH CDR2; 및 서열번호:3에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:4에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VL CDR1, 서열번호:5에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VL CDR2; 및 서열번호:6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VL CDR3을 포함한다.

[0085] 특정 양태에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:1 내지 6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 CDR를 포함한다.

[0086] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:7에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합하고 BIIB037의 VH 도메인의 아미노산 서열 (서열번호:7)에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:7로부터, 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 VH 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합한다.

[0087] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:8에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합하고 BIIB037의 VL 도메인의 아미노산 서열 (서열번호:8)에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:8로부터, 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합한다.

[0088] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:7에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 VH 및 서열번호:8에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합하고 (i) BIIB037의 VH 도메인의 아미노산 서열 (서열번호:7)에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:7 및/또는 서열번호:8로부터, 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합한다.

[0089] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:9에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 중쇄 (HC)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웹타이드에 선택적으로 결합하고 서열번호:9의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:9로부터 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 HC를 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포

함하는 또는 상기로 이루어지는 펩타이드에 선택적으로 결합한다.

[0091] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:10에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 경쇄 (LC)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 펩타이드에 선택적으로 결합하고 서열번호:10의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:10으로부터 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 LC를 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 펩타이드에 선택적으로 결합한다.

[0092] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:9에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 HC 및 서열번호:10에서 제시된 아미노산 서열을 가지고 있는 LC를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 펩타이드에 선택적으로 결합하고 (i) 서열번호:9의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:9로부터 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 HC; 및 (ii) 서열번호:10의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일한, 또는 서열번호:10으로부터 적어도 1 내지 5개의 아미노산 잔기에서, 그러나 40, 30, 20, 15, 또는 10개 미만, 잔기에서 상이한 LC를 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 펩타이드에 선택적으로 결합한다.

[0093] 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 IgG1 아이소타입의 것이다. 또 다른 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 IgG2 아이소타입의 것이다. 추가의 또 다른 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 IgG3 아이소타입의 것이다. 추가의 또 다른 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 IgG4 아이소타입의 것이다. 추가 구현예에서, 항체는, 예를 들면, 인간 카파 또는 인간 람다 경쇄로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 IgG1/인간 카파 항체이다. 일부 사례에서, 중쇄 불변 영역은 인간 또는 인간 불변 영역의 변형된 형태이다. 특정 사례에서 인간 불변 영역은 적어도 1개 및 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 치환을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 인간 Fc 영역은 변형된 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체의 불변 영역은 원하는 기능성 특성 (예를 들면, 변경된 효과기 기능 또는 반감기, 감소된 당화)를 부여하기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기의 돌연변이에 의해 변형된다. 예를 들어, N-연결된 당화 부위는 Fc 영역 (예를 들면, 인간 IgG1 Fc 영역)의 N-연결된 당화를 예방 또는 감소시키기 위해 치환될 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 전장 (전체의) 항체 또는 실질적으로 전장이다. 단백질은 적어도 하나의, 및 바람직하게는 둘의, 완전한 중쇄, 및 적어도 하나의, 및 바람직하게는 둘의, 완전한 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 A $\beta$ -결합 단편이다. 일부 사례에서, A $\beta$ -결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')2, Facb, Fv, 단일 사슬 Fv (scFv), sc(Fv)2, 또는 디아바디이다.

[0095] 항체, 예컨대 BIIB037, 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은, 예를 들어, 인용된 아미노산 서열을 인코딩하는 합성 유전자를 제조 및 발현시킴으로써 또는 인간 생식계열 유전자를 돌연변이시켜 인용된 아미노산 서열을 인코딩하는 유전자를 제공함으로써 만들어질 수 있다. 또한, 이 항체 및 다른 항-A $\beta$  항체는, 예를 들면, 하나 이상의 하기 방법을 사용하여 생산될 수 있다.

#### 항체의 생산 방법

[0097] 항-A $\beta$  항체 또는 A $\beta$ -결합 단편은 박테리아 또는 진핵 세포에서 생산될 수 있다. 일부 항체, 예를 들면, Fab는, 박테리아 세포, 예를 들면, *E. coli* 세포에서 생산될 수 있다. 항체는 또한 진핵 세포 예컨대 전환된 세포주 (예를 들면, CHO, 293E, COS)에서 생산될 수 있다. 게다가, 항체 (예를 들면, scFv)는 하기에서 발현될 수 있다: 효모 세포 예컨대 *Pichia* (참고, 예를 들면, Powers 등, *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)), *Hanseula*, 또는 *Saccharomyces*. 관심의 항체를 생산하기 위해, 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 작제되고, 발현 벡터속에 도입되고, 그 다음 적합한 숙주 세포에서 발현된다. 본 명세서에 기재된 A $\beta$  항체의 VH 및/ 또는 VL, HC 및/또는 LC를 포함하는 항-A $\beta$  항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 당업자에 의해 쉽게 구상될 것이다. 표준 분자 생물학 기술은 재조합 발현 벡터를 생산하는데, 숙주 세포를 전이시키는데, 형질전환체로 선택하는데, 숙주 세포를 배양하는데 그리고 항체를 회수하는데 사용된다.

[0098]

항-A $\beta$  항체 또는 A $\beta$ -결합 단편이 박테리아 세포 (예를 들면, *E. coli*)에서 발현되어야 한다면, 발현 벡터는 박테리아 세포에서 벡터의 증폭을 허용하는 특성을 가져야 한다. 추가로, *E. coli* 예컨대 JM109, DH5 $\alpha$ , HB101, 또는 XL1-Blue가 숙주로서 사용되는 경우, 벡터는 프로모터, 예를 들어, lacZ 프로모터 (Ward 등, 341:544-546 (1989), araB 프로모터 (Better 등, *Science*, 240:1041-1043 (1988)), 또는 *E. coli*에서 효율적인 발현을 허용할 수 있는 T7 프로모터를 가져야 한다. 그와 같은 벡터의 예는, 예를 들어, M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "QIAexpress system" (QIAGEN), pEGFP, 및 pET를 포함한다 (이 발현 벡터가 사용되는 경우, 숙주는 바람직하게는 BL21 발현 T7 RNA 중합효소이다). 발현 벡터는 항체 분비용 신호 서열을 함유할 수 있다. *E. coli*의 주변세포질속에 생산을 위하여, *peIB* 신호 서열 (Lei 등, *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987))은 항체 분비용 신호 서열로서 사용될 수 있다. 박테리아 발현을 위하여, 염화칼슘 방법 또는 전기천공 방법은 박테리아 세포속에 발현 벡터를 도입하는데 사용될 수 있다.

[0099]

항체가 동물 세포 예컨대 CHO, COS, 및 NIH3T3 세포에서 발현되어야 한다면, 발현 벡터는 이들 세포에서 발현에 필요한 프로모터, 예를 들어, SV40 프로모터 (Mulligan 등, *Nature*, 277:108 (1979)), MMLV-LTR 프로모터, EF1 $\alpha$  프로모터 (Mizushima 등, *Nucleic Acids Res.*, 18:5322 (1990)), 또는 CMV 프로모터를 포함한다. 면역글로불린 또는 이의 도메인을 인코딩하는 핵산 서열에 더하여, 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주 세포 (예를 들면, 복제의 기원) 및 선택가능한 마커 유전자에서 벡터의 복제를 조절하는 서열을 운반할 수 있다. 선택가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 수월하게 한다 (참고 예를 들면, 미국특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017). 예를 들어, 전형적으로 선택가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포 상에서 약물, 예컨대 G418, 하이그로마이신, 또는 메토트렉세이트에 대한 저항을 부여한다. 선택가능한 마커를 가진 벡터의 예는 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, 및 pOP13을 포함한다.

[0100]

일 구현예에서, 항체는 포유동물 세포에서 생산된다. 항체 발현용 예시적인 포유동물 숙주 세포는 (예를 들면, Kaufman and Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621에서 기재된 바와 같이, DHFR 선택가능한 마커와 사용된, Urlaub and Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220에서 기재된, dhfr-CHO 세포를 포함하는) 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포), 인간 배아 신장 293 세포 (예를 들면, 293, 293E, 293T), COS 세포, NIH3T3 세포, 림프구성 세포주, 예를 들면, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, 및 형질전환 동물, 예를 들면, 형질전환 포유동물로부터 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 유선 상피성 세포이다.

[0101]

항체 발현용 예시적인 시스템에서, 항-A $\beta$  항체 (예를 들면, BIIIB037)의 항체 중쇄 및 항체 경쇄 둘 모두를 인코딩하는 재조합 발현 벡터는 인산칼슘-매개된 형질감염에 의해 dhfr-CHO 세포속에 도입된다. 재조합 발현 벡터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자 각각은 유전자의 전사의 높은 수준을 구동시키기 위해 향상제/프로모터 조절 인자 (예를 들면, SV40, CMV, 아데노바이러스 및 기타 등등으로부터 유래됨, 예컨대 CMV 향상제/AdMLP 프로모터 조절 인자 또는 SV40 향상제/AdMLP 프로모터 조절 인자)에 작동가능하게 연결된다. 재조합 발현 벡터는 또한 DHFR 유전자를 운반하여, 이는 메토트렉세이트 선택/증폭을 사용하여 벡터로 형질감염된 CHO 세포의 선택을 허용한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포는 항체 중쇄 및 경쇄의 발현을 허용하도록 배양되고 항체는 배양 배지로부터 회수된다.

[0102]

항체는 또한 형질전환 동물에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 미국특허 번호 5,849,992는 형질전환 포유동물의 유선에서 항체의 발현 방법을 기재한다. 밀크-특이적 프로모터 그리고 관심의 항체를 인코딩하는 핵산 그리고 분비용 신호 서열을 포함하는 이식유전자는 삭제된다. 그와 같은 형질전환 포유동물의 암컷에 의해 생산된 밀크는 그안에 분비된, 관심의 항체를 포함한다. 항체는 밀크로부터 정제될 수 있거나, 일부 적용을 위하여, 직접적으로 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 하나 이상의 핵산을 포함하는 동물은 또한 제공된다.

[0103]

본 개시내용의 항체는 숙주 세포의 내부 또는 외부 (예컨대 배지)로부터 단리될 수 있고 실질적으로 순수한 및 균질한 항체로서 정제될 수 있다. 항체 정제에 통상적으로 사용된 단리 및 정제용 방법은 항체의 단리 및 정제에 사용될 수 있고 임의의 특정 방법에 제한되지 않는다. 항체는, 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 여과, 한외여과, 염석, 용매 침전, 용매 추출, 중류, 면역침강, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, 등전점 전기영동, 투석, 및 재결정화를 적절하게 선택 및 배합시킴으로써 단리 및 정제될 수 있다. 크로마토그래피는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피, 및 흡착 크로마토그래피 (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak 등, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). 크로마토그래피는 액상 크로마토그래피 예컨대 HPLC 및 FPLC를 사용하여 수행될 수 있다. 친화성 크로마토그래피에 사용된 칼럼은 단백질 A 칼럼 및 단백질 G 칼럼을 포함한다. 단백질 A 칼럼을 사용하는 칼럼의 예는 Hyper D, POROS, 및 Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences)를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이들 정제 방법을 사용

하여 고도로 정제되는 항체를 포함한다.

[0104] **항-A $\beta$  항체 조성물**

본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)을 제공한다. 예를 들어, 항-A $\beta$  항체 조성물은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하고, 여기서 상기 VH는 H-CDR를 포함하고 상기 VL은 B11B037의 L-CDR를 포함한다. 특정 사례에서, 중쇄 CDR (H-CDR)는 서열번호:1, 서열번호:2, 및 서열번호:3에서 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 상기로 이루어지고; 경쇄 CDR (L-CDR)는 서열번호:4, 서열번호:5, 및 서열번호:6에서 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 상기로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 (i) 서열번호:7에서 제시된 아미노산 서열에 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VH; 및 (ii) 서열번호:8에서 제시된 아미노산 서열에 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 VL을 포함하는 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 (i) 서열번호:9에서 제시된 아미노산 서열에 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 중쇄; 및 (ii) 서열번호:10에서 제시된 아미노산 서열에 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 또는 상기로 이루어지는 경쇄를 포함하는 항-A $\beta$  항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 A $\beta$ 의 아미노산 1-16개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웨타이드에 선택적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체는 인간 A $\beta$ 의 아미노산 3-6개를 포함하는 또는 상기로 이루어지는 웨타이드에 선택적으로 결합한다.

특정 구현예에서, 이들 조성물은 높은 농도 항-A $\beta$  항체 조성물이다. "높은 농도 항-A $\beta$  항체 조성물"은 50 mg/ml 초과 300 mg/ml 미만의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는 조성물을 의미한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 50 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 75 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 75 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 100 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 추가의 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 125 mg/ml 내지 225 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 125 mg/ml 내지 175 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 240 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 225 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 200 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 175 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 특정 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 150 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 다른 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 125 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 100 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함한다.

본 명세서에 기재된 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 다양한 형태들 중 임의의 하나일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체 용액 (예를 들면, 주입가능 및 불용성 용액), 분산물, 또는 혼탁액을 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 좌우될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 멸균 주입가능 또는 불용성 용액의 형태이다.

멸균 주입가능 용액은 성분들 중 하나 또는 조합을 가진 요구된 양으로 본 명세서에 기재된 항체를 편입시키고, 이어서 여과된 멸균에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 염기성 분산매 및 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 본 명세서에 기재된 항체를 편입시킴으로써 제조된다. 멸균 주입가능 용액의 제조용 멸균 분말의 경우에서, 예시적인 제조 방법은 본 명세서에 기재된 항체의 분말 플러스 이의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 원하는 성분을 산출하는 진공 건조 및 냉동 건조이다. 용액의 적절한 유체성은, 예를 들어, 코팅물 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에서 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0109] 항-A $\beta$  항체 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 추가로 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

[0110] 일 구현예에서, 부형제는 그 부형제가 없는 약제학적 조성물에서 항체의 응집 및/또는 점도에 비교하여 조성물에서 항체의 응집 및/또는 점도를 저하/감소시킨다. 특정 구현예에서, 그와 같은 부형제는 아르기닌이다. 일 사례에서, 부형제는 L-아르기닌 하이드로클로라이드이다. 아르기닌 (예를 들면, L-아르기닌 하이드로클로라이드)는 40 mM 내지 260 mM, 50 mM 내지 250 mM, 50 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 150 mM, 50 mM 내지 125 mM, 50 mM 내지 100 mM, 75 mM 내지 250 mM, 75 mM 내지 200 mM, 75 mM 내지 150 mM, 또는 75 mM 내지 100 mM의 농도에서 조성물에 포함될 수 있다. 특정 구현예에서 아르기닌 (예를 들면, Arg.HCl)은 50 mM 내지 250 mM의 농도에서 조성물에 존재한다. 다른 구현예에서, 아르기닌 (예를 들면, Arg.HCl)은 50 mM 내지 200 mM의 농도에서 조성물에 존재한다. 특정 사례에서, 아르기닌 (예를 들면, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 80 mM, 100 mM, 120 mM, 125 mM, 130 mM, 135 mM, 140 mM, 145 mM, 150 mM, 220 mM, 또는 260 mM의 농도에서 조성물에 포함될 수 있다. 특정 사례에서, 아르기닌 (예를 들면, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 100 mM의 농도에서 조성물에 포함될 수 있다. 또 다른 특정 사례에서, 아르기닌 (예를 들면, 아르기닌 하이드로클로라이드)는 150 mM의 농도에서 조성물에 포함될 수 있다.

[0111] 때때로, 아르기닌을 함유하는 용액은 실온 또는 더 높은 온도 (예를 들면, 40°C)에서 인큐베이션 후 가시적 입자를 만들어낸다. 수크로스의 첨가는 가시적 입자의 형성을 감소 또는 예방할 수 있다. 게다가, 수크로스는 하위 가시적 미립자의 카운트를 저하시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 0.05% 내지 5%, 0.05% 내지 4%, 0.05% 내지 3%, 1% 내지 5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3%, 2% 내지 5%, 2% 내지 4%, 또는 2% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 또는 5%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 1%의 농도에서 수크로스를 포함한다.

[0112] 일 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 조성물은 메티오닌을 포함한다. 일 사례에서, 메티오닌은 0.5 mM 내지 150 mM의 농도에서 조성물에 포함된다. 또 다른 사례에서, 메티오닌은 0.5 mM 내지 25 mM의 농도에서 조성물에 포함된다. 추가의 또 다른 사례에서, 메티오닌은 5 mM 내지 150 mM의 농도에서 조성물에 포함된다. 일 사례에서, 메티오닌은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM 또는 25 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM, 또는 150 mM의 농도에서 조성물에 포함된다. 특정 사례에서, 메티오닌은 10 mM의 농도에서 조성물에 포함된다. 또 다른 특정 사례에서, 메티오닌은 150 mM의 농도에서 조성물에 포함된다.

[0113] 항체 생성물 제조는 몇 개의 단계 예컨대, 예를 들면, 원료 의약품 및 벌크 제형, 여과, 선적, 풀링, 충전, 동결건조, 점검, 패키징, 및 저장을 포함할 수 있는 복합 공정이다. 이들 단계 동안, 항체는 스트레스, 예를 들면, 진탕, 온도, 광노출, 및 산화의 많은 상이한 형태를 가질 수 있다. 이들 유형의 스트레스는 항체의 변성 및 응집으로 이어질 수 있고, 이는 생성물 품질을 악화시키고 심지어 생산 배치의 순실로 이어질 수 있다. 진탕은 항체 치료제가 제조 공정의 과정 동안 거치게 되는 흔한 육체적 스트레스들 중 하나이다. 진탕은, 예를 들면, 혼합, 한외여과/정용여과, 펌핑, 선적, 및 충전 동안 발생한다. 진탕-유도된 스트레스에 대해 항체 조성물을 보호하기 위해, 조성물은 폴리소르베이트를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.01% 내지 0.5%, 0.01% 내지 0.1%, 0.01% 내지 0.09%, 0.01% 내지 0.08%, 0.01% 내지 0.07%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.04%, 또는 0.01% 내지 0.03%의 농도에서 폴리소르베이트-80을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.02% 내지 0.08%의 농도에서 폴리소르베이트-80을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 또는 0.1%의 농도에서 폴리소르베이트-80을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 0.05%의 농도에서 폴리소르베이트-80을 포함한다.

[0114] 임의의 항체 조성물은 양호한 완충 수용력을 제공하는 완충제로부터 유익하다. 특정 구현예에서, 항체 조성물은 완충 제제로서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 35 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 25 mM, 15 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 40 mM, 15 mM 내지 30 mM, 또는 15 mM 내지 25 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 35 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 또는 35 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 조성물은 완충 제제로서 아세테이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 35 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 25 mM, 15 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 40 mM, 15 mM 내지 30 mM, 또는 15 mM 내지 25 mM의 농도에서 아세테이트를 포함한다. 특정 구현예에서,

조성물은 5 mM 내지 35 mM의 농도에서 아세테이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 아세테이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 또는 35 mM의 농도에서 아세테이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 아세테이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 조성물은 완충 제제로서 석시네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 35 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 25 mM, 15 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 40 mM, 15 mM 내지 30 mM, 또는 15 mM 내지 25 mM의 농도에서 석시네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 35 mM의 농도에서 석시네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 석시네이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 또는 35 mM의 농도에서 석시네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 석시네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 조성물은 완충 제제로서 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 35 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 25 mM, 10 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 10 mM 내지 25 mM, 15 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 40 mM, 15 mM 내지 30 mM, 또는 15 mM 내지 25 mM의 농도에서 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 mM 내지 35 mM의 농도에서 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 시트레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 또는 35 mM의 농도에서 시트레이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 20 mM의 농도에서 시트레이트를 포함한다.

[0115] 항체 조성물의 pH는 5.0 내지 6.5일 수 있다. 특정 사례에서, 항체 조성물의 pH는 5.2 내지 6.2일 수 있다. 특정 사례에서, 항체 조성물의 pH는 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 또는 6.5이다. 특정 구현예에서, 항체 조성물의 pH는 5.5이다.

[0116] 특정 사례에서, A $\beta$  조성물은 하기를 포함한다: 아르기닌 (예를 들면, Arg.HCl). 다른 사례에서, A $\beta$  조성물은 하기를 포함한다: 아르기닌 (예를 들면, Arg.HCl) 및 메티오닌.

[0117] 특정 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), 및 PS80 (예를 들면, 0.05%)를 포함하고, 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM, 150 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), 및 PS80 (예를 들면, 0.05%)를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM, 150 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), PS80 (예를 들면, 0.05%), 및 수크로스 (최대 3%)를 포함하고, 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드, 메티오닌, 히스티딘, PS80, 및 수크로스를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는다. 이들 구현예의 모두에서, 항-A $\beta$  항체는 100 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 존재한다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체는 150 mg/ml의 농도에서 존재한다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체는 100 mg/ml의 농도에서 존재한다.

[0118] 일부 사례에서, 항-A $\beta$  조성물은 하기의 농도에서 티올-함유 산화방지제 (예를 들면, 환원된 글루타티온 (GSH), 산화된 글루타티온 (GSSG), GSH + GSSG, 시스테인, 시스틴, 시스테인 + 시스틴)을 포함한다: 0.02 mM 내지 4 mM (예를 들면, 0.02, 0.03, 0.05, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 또는 4.0 mM). 그와 같은 티올-함유 산화방지제는 이롭지 않은 또는 미스브릿징된 디설파이드 결합을 절단시킬 수 있고 양호한 또는 적절하게 브릿징된 디설파이드 결합의 형성을 촉진시킬 수 있다. 이것은 항체 또는 이의 단편의 천연 확인의 안정화를 초래할 것이고 응집 속도를 늦출 것이다. 이들 분자의 산화방지제 특성은 응집으로 이어지는 산화 공정을 늦출 수 있다. 일부 사례에서, 조성물은 0.4 mM의 농도에서 GSH를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 0.2 mM의 농도에서 GSSG를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 0.4 mM의 농도에서 GSH 및 0.2 mM의 농도에서 GSSG를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 4 mM의 농도에서 GSH 및 2 mM의 농도에서 GSSG를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 2 mM의 농도에서 GSH 및 1 mM의 농도에서 GSSG를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 0.4 mM의 농도에서 시스테인을 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 0.2 mM의 농도에서 시스틴을 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 0.4 mM의 농도에서 시스테인 및 0.2 mM의 농도에서 시스틴을 포함한다.

[0119] 특정 구현예에서, A $\beta$  조성물은 아르기닌 (예를 들면, Arg.HCl), 티올-함유 산화방지제, 및 메티오닌을 포함한다.

[0120]

특정 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), 티올-함유 산화방지제 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스테인 및 시스테인 (예를 들면, 0.02 mM 내지 4 mM), 및 PS80 (예를 들면, 0.05%)를 포함하고, 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM, 150 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), 티올-함유 산화방지제 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스테인 (예를 들면, 0.02 mM 내지 4 mM), 및 PS80 (예를 들면, 0.05%)를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드 (예를 들면, 150 mM), 메티오닌 (예를 들면, 10 mM, 150 mM), 히스티딘 (예를 들면, 20 mM), PS80 (예를 들면, 0.05%), 티올-함유 산화방지제 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스테인 (예를 들면, 0.02 mM 내지 4 mM), 및 수크로스 (최대 3%)를 포함하고, 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, A $\beta$  조성물은 L-아르기닌 하이드로클로라이드, 메티오닌, 히스티딘, PS80, 티올-함유 산화방지제 예컨대 GSH, GSSG, GSH 및 GSSG, 시스테인, 시스테인, 또는 시스테인 및 시스테인, 및 수크로스를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는다. 이들 구현예의 모두에서, 항-A $\beta$  항체는 100 mg/ml 내지 165 mg/ml의 농도에서 존재한다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체는 150 mg/ml의 농도에서 존재한다. 일부 사례에서, 항-A $\beta$  항체는 100 mg/ml의 농도에서 존재한다.

[0121]

특정 구현예에서, 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 50 mg/ml 내지 250 mg/ml의 농도에서 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편, 50 mM 내지 200 mM의 농도에서 아르기닌 (예를 들면, L-아르기닌 하이드로클로라이드), 1 mM 내지 150 mM (예를 들면, 1 mM 내지 20 mM)의 농도에서 메티오닌; 0.01% 내지 0.1%의 농도에서 폴리소르베이트-80, 10 mM 내지 30 mM의 농도에서 히스티딘, 및 0% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 일부 사례에서, 조성물은 5.2 내지 6.2의 pH를 갖는다. 다른 사례에서, 조성물은 5.2 내지 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 BIIB037의 하기를 포함하는 VH 및 VL을 포함한다: CDR (예를 들면, 서열번호:1, 2, 3, 4, 5, 및 6). 특정 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 하기를 포함하는 VH 및 VL을 포함한다: 서열번호:7 및 8, 각각. 일부 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 하기를 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다: 서열번호:9 및 10, 각각. 일부 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖고 150 mg/ml의 농도에서 BIIB037 또는 이의 BIIB037-결합 단편, 150 mM의 농도에서 L-아르기닌 하이드로클로라이드, 10 mM 또는 150 mM의 농도에서 메티오닌, 0.05%의 농도에서 폴리소르베이트-80, 및 20 mM (16.2 mM L-히스티딘 HC1 일수화물, 3.8 mM L-히스티딘 유리 염기)의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 추가로 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제 (예를 들면, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스테인 + 시스테인)을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 추가로 0.01% 내지 3%의 농도에서 수크로스를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 BIIB037의 CDR (예를 들면, 서열번호:1, 2, 3, 4, 5, 및 6)를 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:7 및 8, 각각을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물의 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편은 서열번호:9 및 10, 각각을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0122]

일 구현예에서, 조성물은 5.5의 pH를 갖고 150 mg/ml의 농도에서 BIIB037 또는 이의 BIIB037-결합 단편, 150 mM의 농도에서 L-아르기닌 하이드로클로라이드, 0.02 mM 내지 4 mM의 농도에서 티올-함유 산화방지제 (예를 들면, GSH, GSSG, GSH + GSSG, 시스테인, 시스테인, 시스테인 + 시스테인), 0.05%의 농도에서 폴리소르베이트-80, 및 20 mM의 농도에서 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 GSH이다. 일부 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 GSH 및 0.2 mM의 농도에서 GSSG이다. 일부 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 4 mM의 농도에서 GSH 및 2 mM의 농도에서 GSSG이다. 일부 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 2 mM의 농도에서 GSH 및 1 mM의 농도에서 GSSG이다. 또 다른 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 시스테인이다. 또 다른 구현예에서, 티올-함유 산화방지제는 0.4 mM의 농도에서 시스테인 및 0.2 mM의 농도에서 시스테인이다.

### 치료 방법

[0123]

BIIB037은, 플라크를 포함하는, A $\beta$ 의 응집된 형태를 인식한다. 시험관내 특성규명 연구는 항체 BIIB037이 A $\beta$  응집체에서 존재하는 형태적 에피토프를 인식함을 확립하였고, 이의 축적은 알츠하이머병 (AD)의 발생 및 진행을 기저로 한다고 믿어진다. 생체내 약리학 연구는 유사한 특성을 가진 항체 (ch12F6A)의 젖과 IgG2a 키메라 버전이, AD의 마우스 모델인, 노화된 Tg2576 마우스의 뇌에서 아밀로이드 플라크 부담을 상당히 감소시킴을 나타낸다. 실질 아밀로이드에서의 감소는, 특정 항-A $\beta$  항체에 대하여 보고된 바와 같이, 혈관 아밀로이드에서의 변화에 의해 동반되지 않았다.

- [0125] 본 명세서에 개시된 조성물은 필요로 하는 인간 대상체의 중추 신경계에서 A $\beta$ 의 이상 축적 또는 침착의 치료에 유용하다. 본 명세서에 개시된 조성물은 필요로 하는 인간 대상체에서 경도 인지 장애의 치료에 또한 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어들 "치료한다", "치료하는", 또는 "치료"는 일반적으로 원하는 약리적 및/ 또는 생리적 효과 수득을 의미한다.
- [0126] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 필요로 하는 인간 대상체에서 AD의 치료에 유용하다. 다른 구현 예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 필요로 하는 인간 대상체에서 AD의 예방에 유용하다.
- [0127] 본 명세서에 개시된 조성물은 하기에 사용될 수 있다: (a) AD에 취약할 수 있지만, 그것을 가진 것으로서 아직 진단되지 않은 대상체에서의 발생으로부터 AD의 예방; (b) AD의 억제, 예를 들면 그것의 발생의 저지; (c) AD의 완화, 예를 들면 AD의 퇴행 야기; 또는 (d) 치료를 받지 않은 경우 기대된 생존에 비교하여 지속적 생존.
- [0128] 필요로 하는 인간 대상체는 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편의 치료 유효량 또는 용량이 투여된다. 치료 유효량은 AD와 연관된 증상 또는 병태를 개선하는데 충분한 항체의 양을 지칭한다. 항체의 치료적 효능 및 독성은 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 이상적으로, 항체는 알츠하이머병의 사례에서 정상 거동 및/ 또는 인지 특성을 회복하는데, 또는 적어도 환자에서 AD의 진행을 지연 또는 예방하는데 충분한 양으로 이용된다.
- [0129] 일부 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는 조성물은 인간 대상체에게 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 항-A $\beta$  항체 또는 이의 A $\beta$ -결합 단편을 포함하는 조성물은 인간 대상체에게 피하로 투여된다.
- [0130] 하기는 본 발명의 실시의 예이다. 이들은 어떤 식으로든 본 발명의 범위 제한으로서 해석되지 않는다.
- [0131] 실시예
- [0132] 실시예 1: 최적의 제형을 위하여 스크리닝된 pH 및 완충제
- [0133] 하기 제형은 최적의 완충제 및 pH를 결정하기 위해 제조 및 스크리닝되었다.

표 6

표 6: pH 및 완충제 스크린 제형

완충제	pH	부형제	단백질 농도
20mM 아세테이트	4.5	150mM L-아르기닌 HCl 0.05% 폴리소르베이트-80	155 - 165 mg/mL
	5.0		
	5.5		
20mM 석시네이트	4.5		
	5.0		
	5.5		
	6.0		
20mM 히스티딘	5.5		
	6.0		
	6.5		
20mM 시트레이트	5.0		
	5.5		
	6.0		
	6.5		

- [0135] 제형은 4 주 동안 40°C + 75% 상대 습도 (RH)에서 저장되었다 (도 1).
- [0136] 결론:
- [0137] 1) 히스티딘 완충제는 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트 완충제에 비교된 백분율 고분자량 종 (% HMW)에서 최저 변화를 보여주었다.
- [0138] 2) 추세는 5.5 내지 6.5의 pH 범위에 걸쳐서 일관되었다.
- [0139] 실시예 2:HMW 제어를 위한 최적의 부형제로서 아르기닌
- [0140] 하기 제형은 최적의 안정화 부형제(들)을 결정하기 위해 제조되었다. 대부분은, 어느 한쪽 단독으로 또는 또 다른 부형제와 함께 사용된다.

른 부형제와 조합으로, L-아르기닌 HCl을 함유한다. 2개의 제형은 아르기닌을 함유하지 않았고 단지 당 (수크로스 또는 트레할로스)를 함유하였다.

표 7

표 7: 부형제 스크린 제형

부형제 (모두는 20mM 히스티딘 및 0.05% 폴리소르베이트-80 을 함유한다)	pH	단백질 농도
150 mM L-아르기닌 HCl	6.0	220 -230 mg/mL
150 mM L-아르기닌 HCl	5.5	
100 mM L-아르기닌 HCl	5.5	
100 mM L-아르기닌 HCl + 3% 수크로스	5.5	
100 mM L-아르기닌 HCl + 3% 수크로스	6.0	
100 mM L-아르기닌 HCl + 50 mM NaCl	5.5	
75 mM L-아르기닌 HCl + 75 mM 글루타메이트	5.5	
150 mM L-아르기닌 HCl + 10 mM 메티오닌	5.5	
150 mM L-아르기닌 HCl + 10 mM 메티오닌	6.0	
300 mM 수크로스	5.5	
300 mM 트레할로스	5.5	
50 mM L-아르기닌 HCl + 4.5% 수크로스	5.5	

[0142] 제형은 40°C + 75% RH에서 저장되었고 6 주 동안 %HMW에 대하여 시험되었다 (도 2).

[0143] 결론:

[0144] 1) 아르기닌을 함유하는 제형 (실선)은 아르기닌 없는 제형 (파선)보다 양호하게 수행하였다.

[0145] 2) 아르기닌 + 메티오닌 조합 (플롯에서 가장 낮은 2개의 실선)은 아르기닌 단독 및 다른 부형제와 조합으로 아르기닌보다 양호하게 수행하였다.

[0146] 3) 양쪽 pH 5.5 및 6.0에서 제조된 제형은 항상 pH 5.5에서 더욱 양호하게 수행하였다.

#### 실시예 3: pH 및 단백질 농도에 대한 제형의 강건성

[0147] 추가 제형 최적화는 중심 제형에 기초한 다양한 제형 제조 (표 8) 및 다양한 품질 속성에 대한 스크리닝에 의해 수행되었다.

표 8

표 8: 최적화 스크린 제형 (중심 제형으로부터 변동은 회색으로 강조된다).

제형 변동	[단백질] mg/mL	pH	원충제 (20mM)	아르기닌 (mM)	메티오닌 (mM)	수크로스 (%)	PS-80 (%)
중심 제형	220	5.7	His	150	10		0.05
중심 @ 165mg/mL	165	5.7	His	150	10		0.05
중심 @ 280mg/mL	280	5.7	His	150	10		0.05
중심 @ pH 5.2	220	5.2	His	150	10		0.05
중심 @ pH 6.2	220	6.2	His	150	10		0.05
100mM 아르기닌 있는 중심	220	5.7	His	100	10		0.05
메티오닌 없는 중심	220	5.7	His	150	0		0.05
100mM 아르기닌 + 3% 수크로스 있는 중심	220	5.7	His	100	0	3	0.05
20mM 시트레이트 있는 중심	220	5.7	시트레이트	150	10		0.05

[0150] 도 3은 25°C + 60% 상대 습도에서 저장된 경우 다양한 pH에서 %HMW 추세를 보여준다. 경시적으로 %HMW의 증가 속도는 이 pH 범위에 걸쳐서 일관된다.

[0151] 도 4는 25°C + 60% 상대 습도에서 저장된 경우 다양한 부형제에 대하여 %HMW 추세를 보여준다. %HMW의 증가 속

도는 안정화 부형제가 150mM L-아르기닌 HCl + 10mM 메티오닌, 100mM L-아르기닌 HCl + 10mM 메티오닌 없는 150mM L-아르기닌 HCl, 또는 100mM L-아르기닌 HCl + 3% 수크로스이든 아니든 일관된다.

**[0152] 실시예 4: 아르기닌은 제형의 점도를 낮춘다**

각각의 제형의 점도는 주위 온도 (20°C)에서 측정되었다. 단백질 농도는 점도에서 상당한 영향을 갖고, 한편 제형 레시피에서 다른 변동은 영향을 갖지 않았다. 점도 < 50cP는 제조 공정 및 투여 경로 옵션에 최적이다. 아르기닌계 제형은 높은 단백질 농도 (~220mg/mL)에서 일관되게 저점도 (~20cP)를 제공한다 (도 5).

**[0154] 실시예 5: 폴리소르베이트-80 농도에 대한 제형의 강건성**

하기 제형은 제형에서 계면활성제 (폴리소라베이트-80)의 최적의 수준을 평가하기 위해 제조되었다.

**표 9**

**표 9: 계면활성제 스크린 제형**

단백질 농도 (mg/mL)	pH	완충제	부형제	% 폴리소르베이트-80
160	5.7	20mM 히스티딘	150mM L-아르기닌 HCl + 10mM 메티오닌	0.00%
				0.005%
				0.01%
				0.03%
				0.05%
				0.075%
				0.10%

[0157] 진탕 연구는 육체적 스트레스 동안 생성물 안정성을 유지하는데 필요한 계면활성제의 적절한 수준을 결정하기 위해 수행되었다. 표 9에서 제형은 3 mL 유리 바이알 및 1 mL 유리 스테이크-바늘 주사기속에 분배되었고, 그 다음 실온에서 72 시간 동안 650rpm에 진탕되었다. 미진탕된 대조군은 동일한 시간 및 온도 동안 유리 바이알에서 저장되었다.

[0158] %HMW 결과는 모든 진탕된 제형에 걸쳐서 일관되었다 (도 6). 미진탕된 대조군 바이알은 0.05% 내지 0.00%의 % 폴리소르베이트-80 드롭스로서 HMW에서 점진적인 증가를 보여준다. 모든 결과는 방법의 가변성 (노이즈) 이내 ( $\pm 0.2\%$ )이고 실제 차이일 수 없다. 안정성은 넓은 범위의 % 폴리소르베이트-80에 걸쳐서 비교할만하다.

**[0159] 실시예 6: 티올 기 함유 부형제는 아두카누맙 제형의 응집 안정성을 개선한다**

[0160] 아두카누맙 제형에 티올 기 함유 부형제의 첨가는 저장 동안 고분자량 종의 발생에 의해 결정된 바와 같이 응집을 감소시킨다.

[0161] 대조군 아두카누맙 제형은 165mg/mL 아두카누맙, 20mM 히스티딘, 150 mM L-아르기닌 HCl, 10mM 메티오닌, 0.05% 폴리소르베이트-80, pH 5.5를 갖는다. 대조군 제형은 하기 티올 기 함유 부형제로 스파이킹되었다:GSH 및 GSSG. 제형은 60% 상대 습도에서 25°C에 저장되었다. 도 7에서 나타낸 바와 같이, GSH 및 GSSG의 첨가는 저장 동안 HMW 종의 발생을 감소시킨다.

[0162] 아두카누맙의 동일한 대조군 제형은 시스테인 및 시스틴으로 스파이킹되었다. 이를 제형은 60% 상대 습도에서 25°C에 또한 저장되었다. GSH 및 GSSG의 경우에서와 같이, 시스테인 및 시스틴의 첨가는 저장 동안 HMW 종의 발생을 억압한다 (도 8).

**[0163] 실시예 7: 티올 기 함유 부형제의 환원된 형태는 HMW 제어에서 산화환원 쌍반응 효과적이다**

[0164] 티올 기 함유 부형제의 환원된 형태 단독의 첨가는 산화환원 쌍의 첨가와 동일한 영향을 갖는다.

[0165] 대조군 아두카누맙 제형은 165 mg/mL 아두카누맙, 20 mM 히스티딘, 150 mM L-아르기닌 HCl, 10 mM 메티오닌, 0.05% 폴리소르베이트-80, pH 5.5를 함유한다. 이 제형은 GSH + GSSG, GSH 단독, 또는 GSSG 단독으로 스파이킹되었다. 제형은 60% 상대 습도에서 25°C에 저장되었다. 도 9에서 나타낸 바와 같이, GSH, GSSG, 및 GSH+ GSSG 모두의 첨가는 HMW 종의 형성을 감소시켰다.

**[0166] 실시예 8: 티올 함유 부형제는 HMW 제어에서 메티오닌보다 양호하다**

- [0167] 메티오닌의 첨가는 GSH 단독으로 관측된 안정성을 증가시키지 않는다.
- [0168] 대조군 아두카누맙 제형은 165mg/mL 아두카누맙, 20mM 히스티딘, 150mM L-아르기닌 HCl, pH 5.5를 갖는다. GSH 또는 GSH + 메티오닌은 대조군 제형에 첨가되었다. 이들 제형은 60% 상대 습도에서 25°C에 저장되었다. 메티오닌의 첨가는 GSH 단독으로 관측된 HMW 종에서 감소에 임의의 부가적 이점을 제공하지 않았다 (도 10).
- [0169] 실시예 9: 다중 단백질 및 GSH 농도에서 티올-함유 부형제 제형에 대한 강건성
- [0170] GSH의 첨가가 있는 HMW 종에서의 감소는 단백질의 다중 농도 및 GSH의 다중 농도에서 관측되었다.
- [0171] 아두카누맙 (165 또는 200 mg/mL 아두카누맙, 20 mM 히스티딘, 150 mM L-아르기닌 HCl, 10 mM 메티오닌, 0.05% 폴리소르베이트-80, pH 5.5)는 GSH의 다양한 농도로 60% 상대 습도에서 25°C에 저장되었다. 도 11에서 나타낸 바와 같이, GSH는, 단백질 농도 최대 200 mg/ml에서, 0.2 mM 내지 1.0 mM의 농도에서 HMW 종 형성을 억압한다.
- [0172] 실시예 10: 티올-함유 부형제는 초저 농도에서 HMW 제어에 효과적이다
- [0173] 0.02 mM만큼 낮은 티올-함유 부형제의 농도는 다양한 농도에서 아두카누맙의 안정성을 개선하였다.
- [0174] 아두카누맙 (165 또는 225 mg/mL 아두카누맙, 20mM 히스티딘, 150mM L-아르기닌 HCl, 10mM 메티오닌, 0.05% 폴리소르베이트-80, pH 5.5)는 GSH의 다양한 농도로 60% 상대 습도에서 25°C에 저장되었다. 도 12에서 나타낸 바와 같이, GSH는 최대 225 mg/ml 아두카누맙을 함유하는 제형에서 0.02 mM만큼 낮은 농도에서 HMW 종 형성을 억압한다.
- [0175] 실시예 11: HMW에서 티올-함유 부형제 증가의 효과
- [0176] 이 실험은 HMW 감소에서 GSH의 농도 증가의 영향을 평가하기 위해 수행되었다.
- [0177] 모든 시험된 제형은 210 mg/mL 아두카누맙, 20 mM 히스티딘, 150 mM 아르기닌, 10 mM 메티오닌, 및 0.05% 폴리소르베이트-80을 함유하였고, 다만 GSH 농도만큼 상이하였다. 시험된 GSH 농도는 0 mM, 0.5 mM, 1 mM, 2 mM, 및 4 mM이었다. 샘플은 최대 4.5 개월 동안 25°C, 60% 상대 습도에서 저장되었다.
- [0178] 데이터는 4mM에서의 GSH가 0.5 mM 내지 2 mM의 GSH와 HMW 감소에서 동일한 영향을 가짐을 보여주었다 (참고, 도 13).
- [0179] 실시예 12: HMW에서 메티오닌 농도 증가의 효과
- [0180] 이 실험은 HMW 감소에서 메티오닌의 농도 증가의 영향을 평가하기 위해 수행되었다.
- [0181] 모든 시험된 제형은 165 mg/mL 아두카누맙, 20 mM 히스티딘, 150 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트-80을 함유하였고, 다만 도 14에서 나타낸 바와 같이 메티오닌 또는 GSH의 농도만큼 상이하였다. 샘플은 최대 3.5 개월 동안 25°C, 60% 상대 습도 (최상부) 및 40°C, 75% 상대 습도 (최하부)에서 저장되었다.
- [0182] 이 실험은 150 mM까지 메티오닌 농도 증가가 10 mM 메티오닌에 비교된 HMW를 감소시켰음을 보여주었다.
- [0183] 실시예 13: 사이노몰구스 원숭이에게 정맥내 및 피하 주사에 의해 투여된 경우 BIIIB037의 4-주 내성 및 독성역학 연구
- [0184] 이 연구의 목적은 3마리 사이노몰구스 원숭이/그룹에 4 주 동안 1주 1회 정맥내 (IV) 또는 피하 (SC) 주사에 의해 제공된 경우 BIIIB037 (20 mM 히스티딘 완충제 [16.2 mM L-히스티딘 일수화물, 3.8 mM L-히스티딘 유리염기], 150 mM L-아르기닌 하이드로클로라이드 (HCl), 10 mM 메티오닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80 pH 5.5내 150 mg/mL 농도)의 내성을 결정하는 것이었다. 게다가, 시험품의 독성역학 특성은 결정되었다.
- [0185] 4 주 동안 1주 1회 300 mg/kg/용량으로 BIIIB037의 양쪽 IV 및 SC 투여 (시간 0부터 시간 t까지 농도-시간 곡선 하 22 일째 면적 [AUC0-t]: IV 및 SC, 각각에 대한 324,000  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  및 243,000  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )는 체중 또는 음식 소비에서 임상 관찰, 또는 역효과 없음을 초래하였다. SC 주입 부위 관찰은 (제4 주입 부위 단독과 연관된) 유망한 절차-관련된 온건한 초점 중성구 및 단핵 세포 침윤 및 출혈에 의해 동반된, 비-부정적인, 매우 약간의 홍반 및/또는 부종으로 이루어진 제3 및 제4 주 투여 이후 1마리의 SC 주입된 동물에 제한되었다. 절대 % 생체 이용률은 아두카누맙 SC 투여 이후 양호한 흡수 동력학을 나타내는 SD 1 및 SD 22에서 AUC  $\tau$ 에 대하여 56.7% 내지 75.1% 범위이었다. 평균 TK 파라미터의 요약은 표 10에서 제시된다.

[0186]

표 10: 4-주 IV 및 SC 슛컷 사이노폴구스 원승이 연구에서 평균 독성역학 파라미터의 요약

용량	300 mg/kg IV	300 mg/kg SC
동물의 수	M (3)	M (3)
<b>1 일째</b>		
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	6,930	1,180
$AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	236,000	134,000
$T_{max}$ (h)	0.083	12 또는 24
<b>22 일째</b>		
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	7,070	2,490
$AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	324,000	243,000
$T_{max}$ (h)	0.083 내지 2	12 내지 24
$AUC_{\tau} = AUC_{0-t}$ (P037-16-01 연구 리포트에서 사용된 TK 파라미터) = 시간 0부터 마지막 농도까지 농도-시간 곡선하 면적; $C_{max}$ = 최대 관측된 농도, $T_{max}$ 에서 발생; SD = 연구 일수; $T_{max}$ = 최대 관측된 농도의 시간		

[0187]

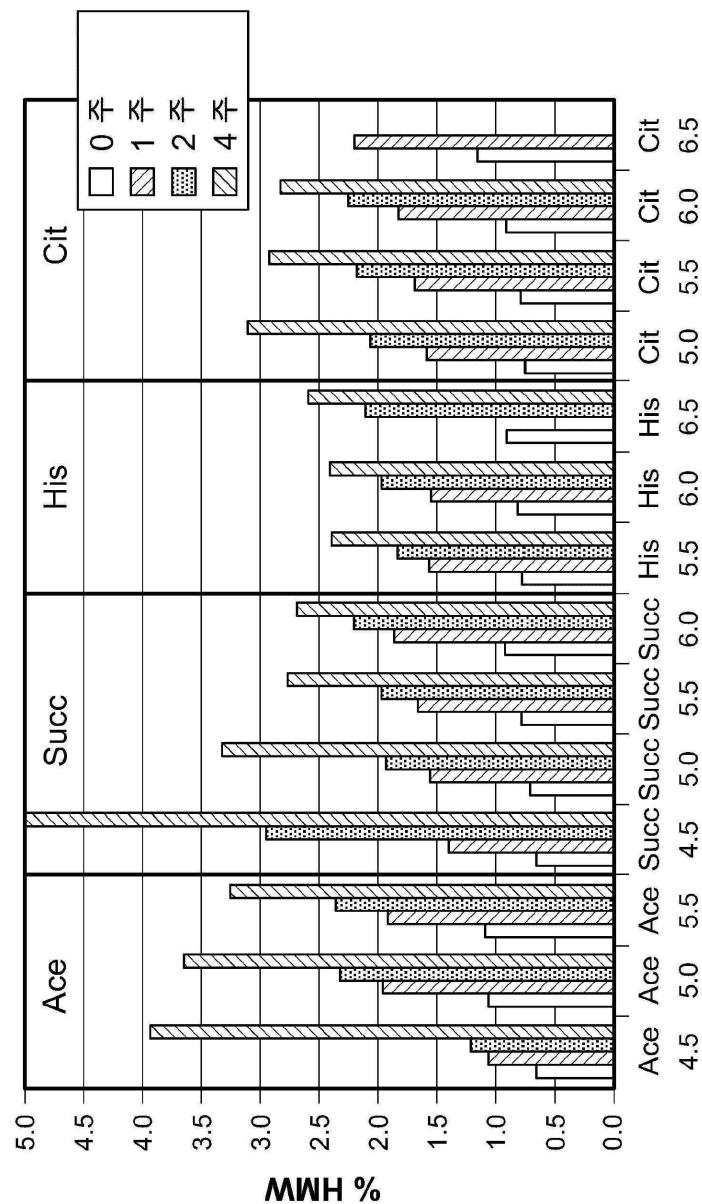
다른 구현예

[0188]

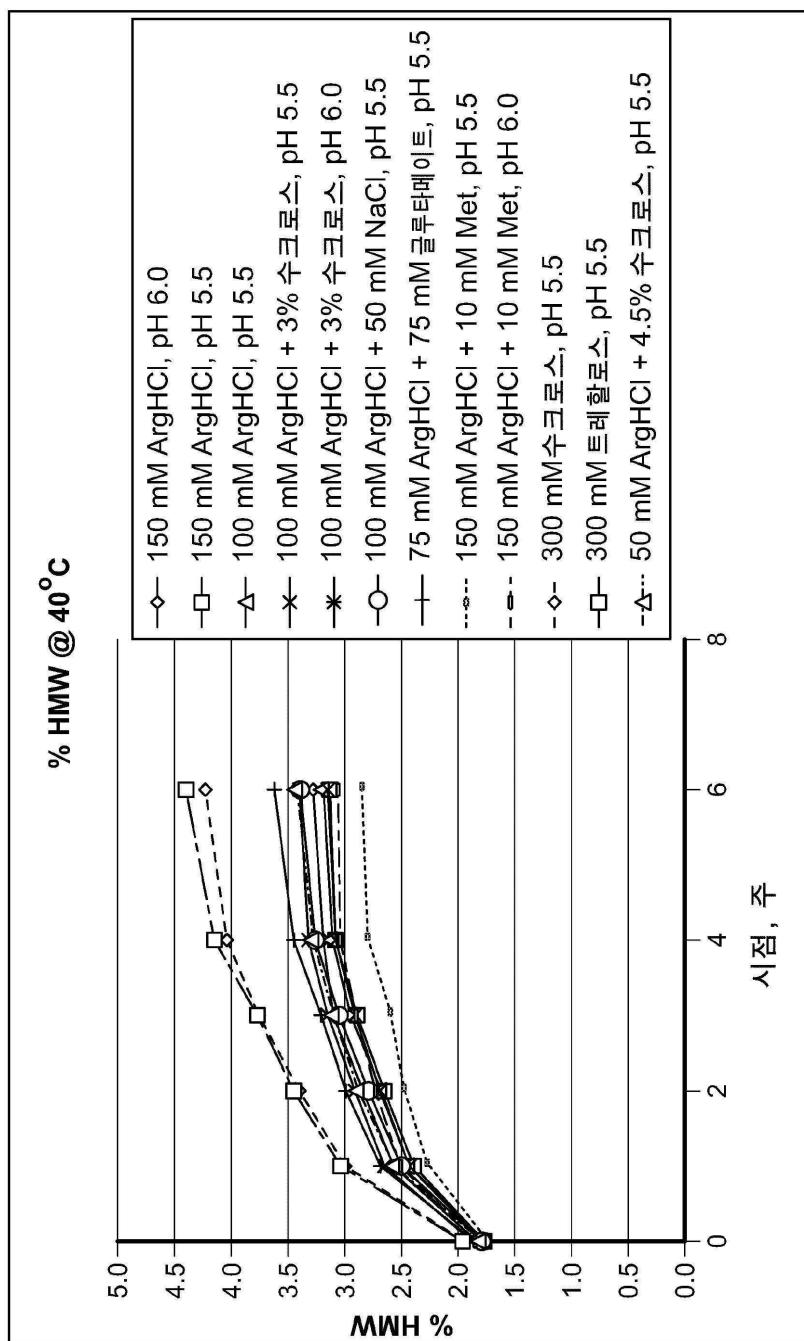
본 발명이 이의 상세한 설명과 공조하여 기재된 반면, 전술한 설명은, 첨부된 청구항들의 범위에 의해 정의되는, 본 발명의 범위를 제한하지 않고 설명하기 위한 것이다. 다른 양태, 이점, 및 변형은 하기 청구항들의 범위 내이다.

## 도면

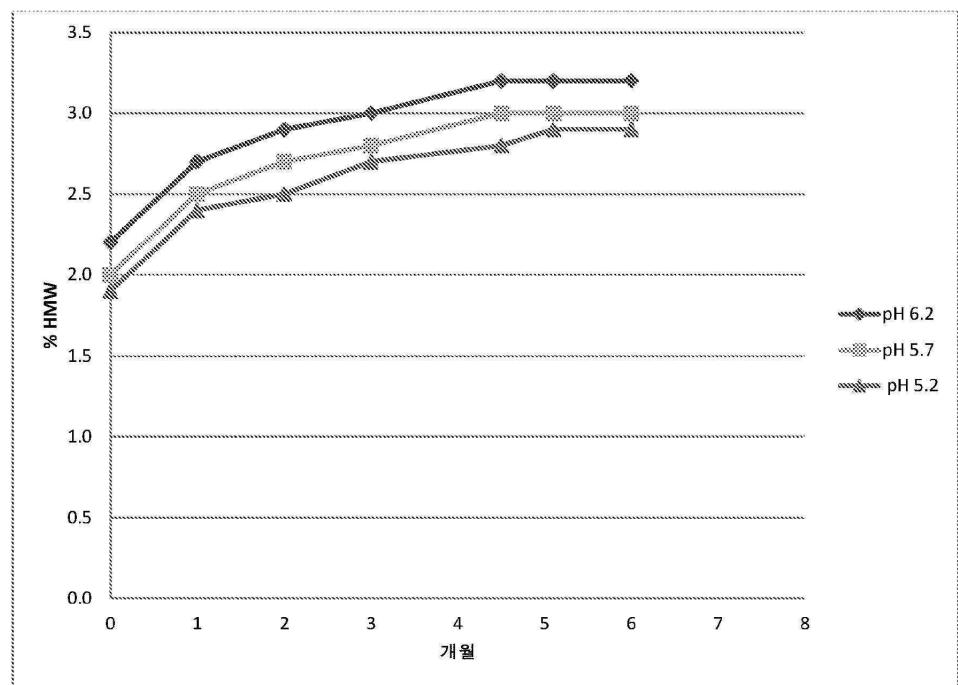
## 도면1



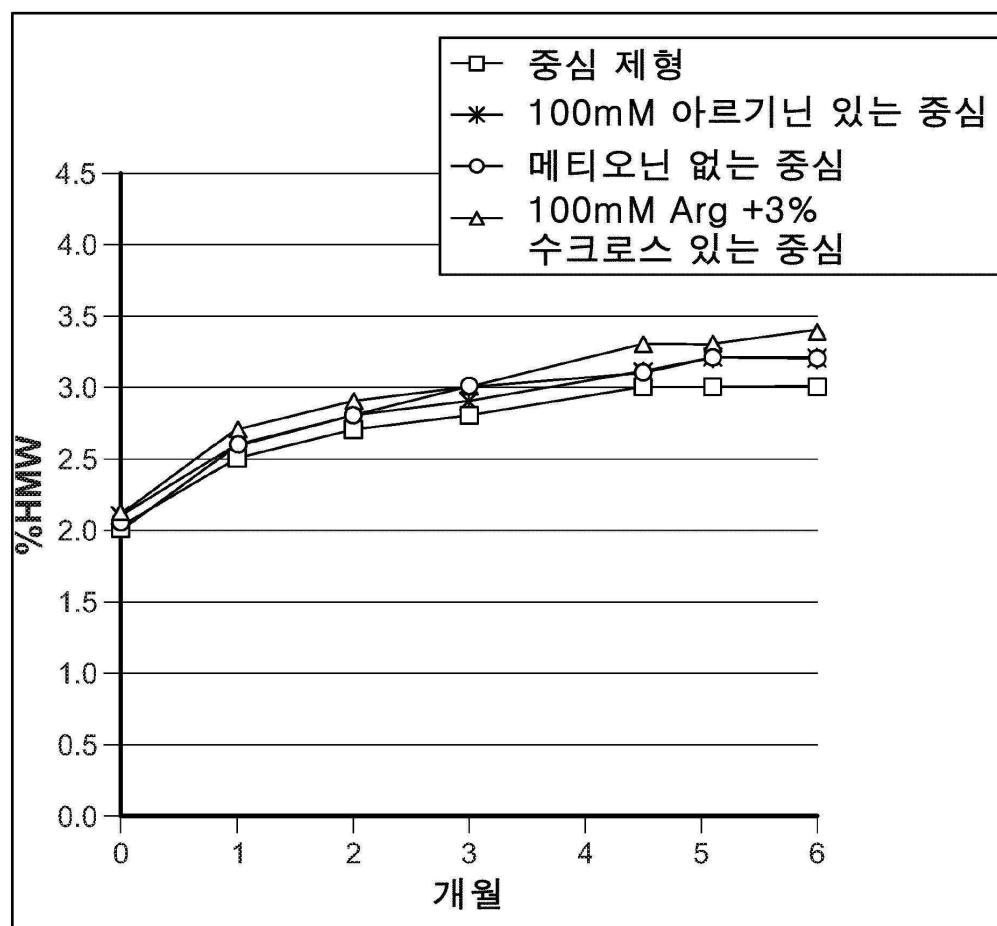
도면2



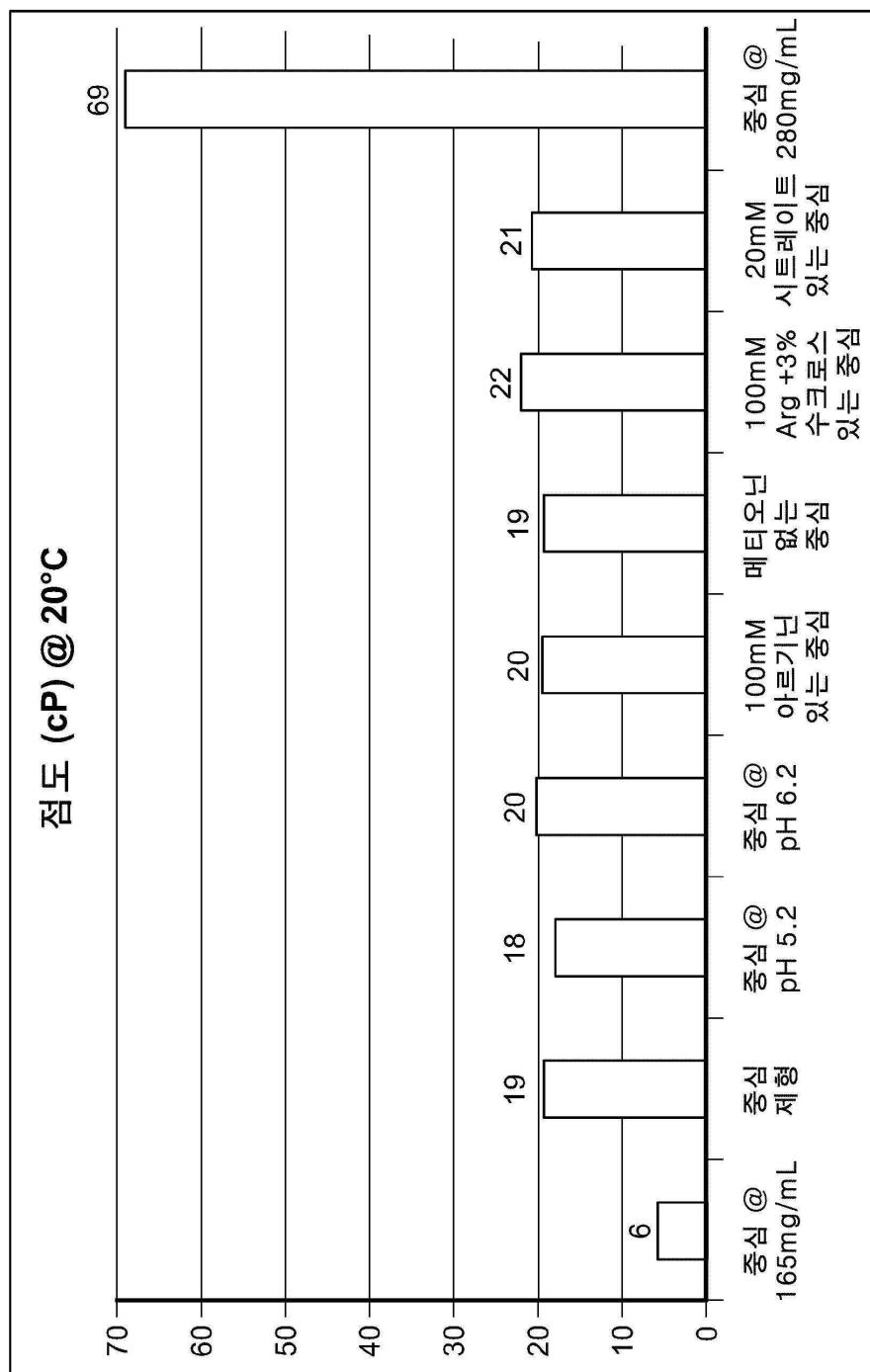
## 도면3



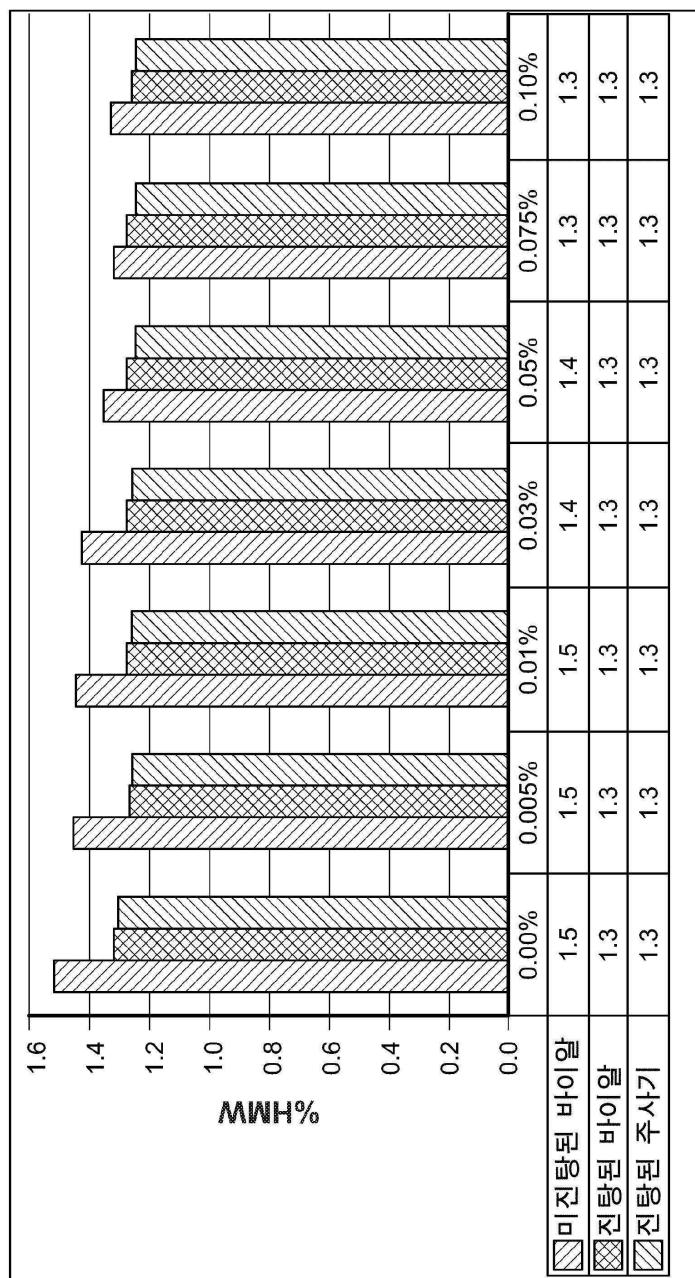
## 도면4



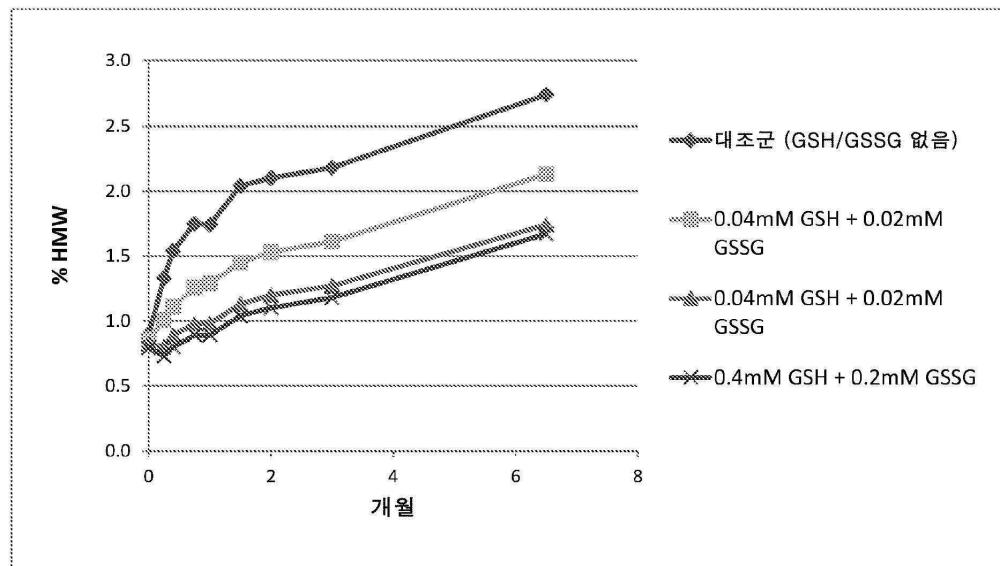
## 도면5



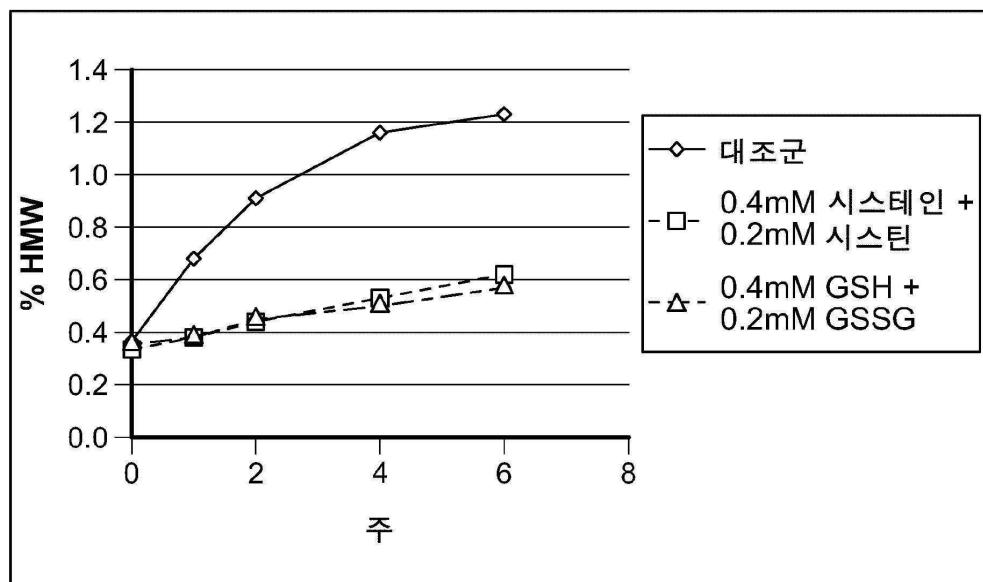
도면6



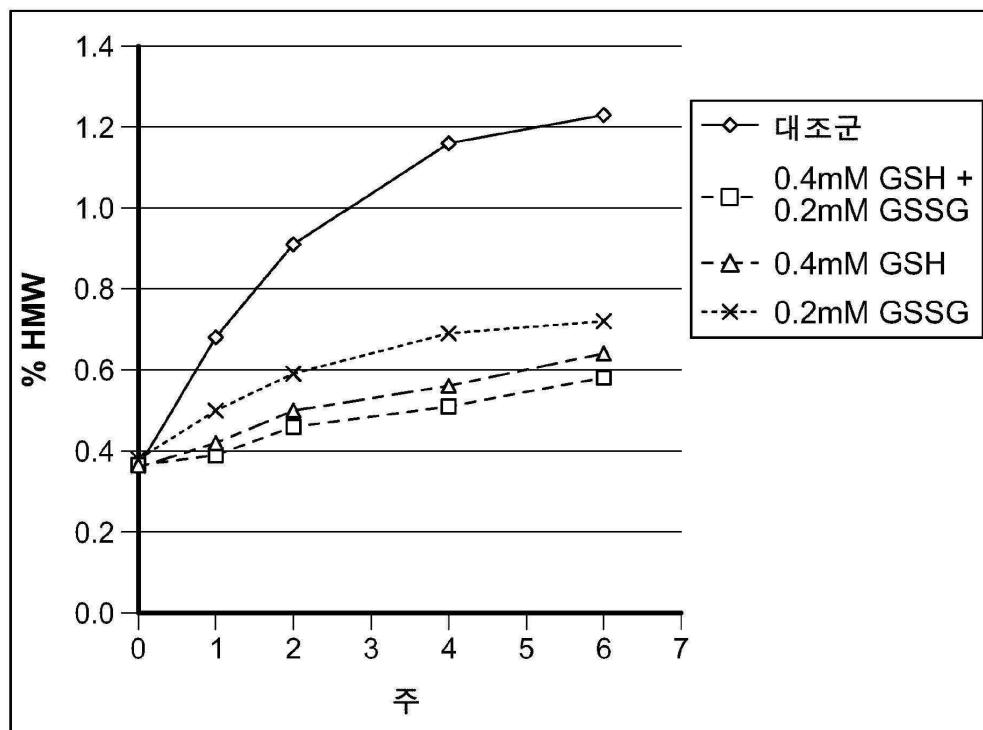
도면7



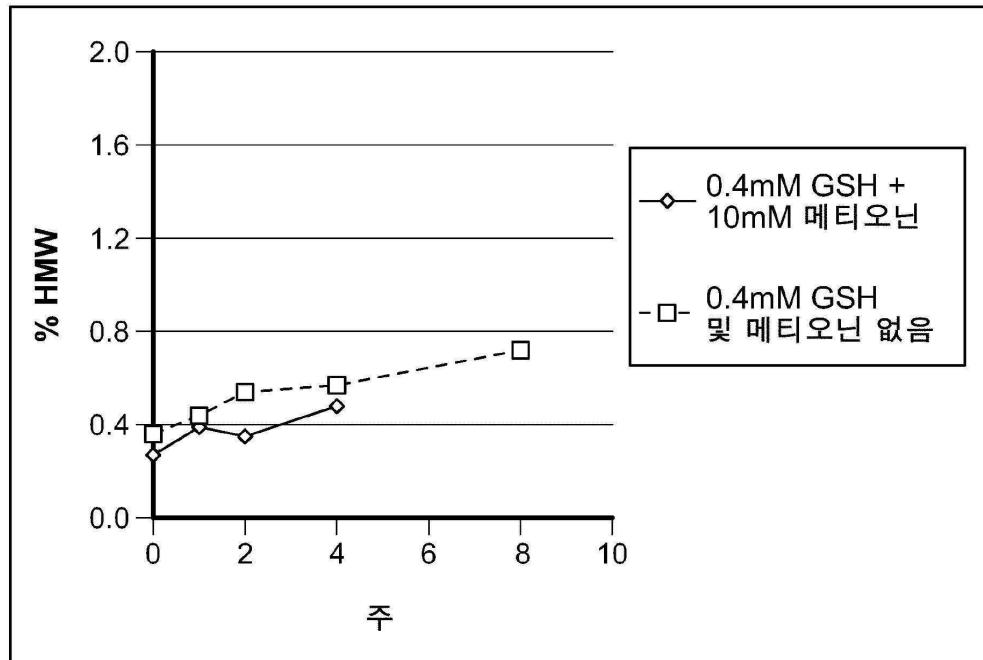
도면8



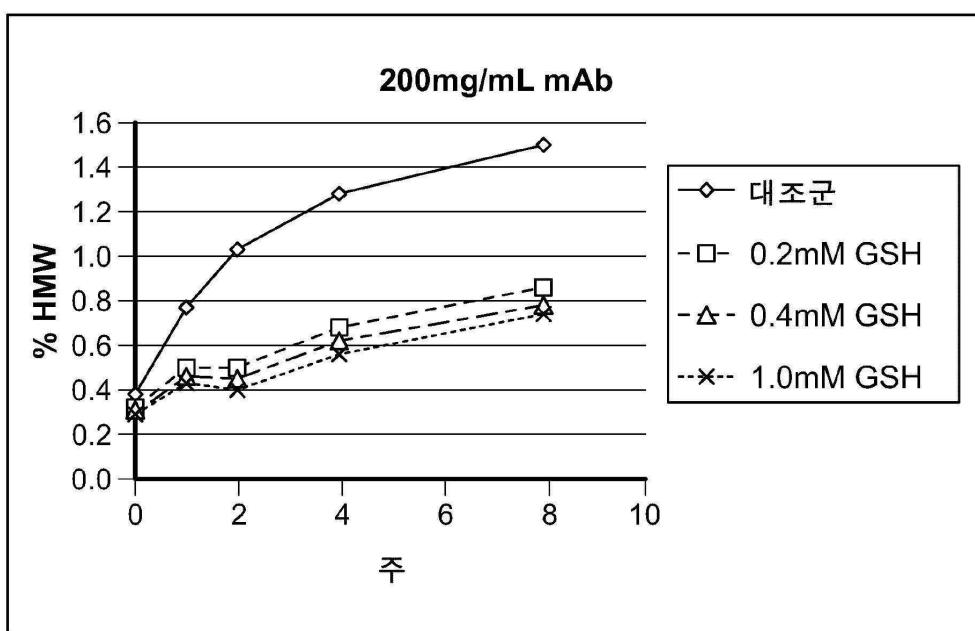
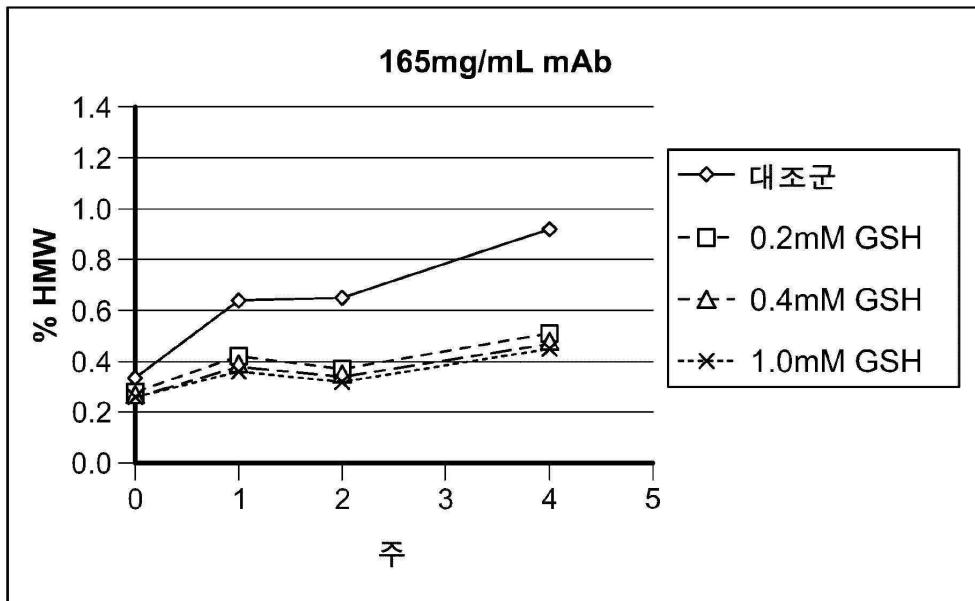
도면9



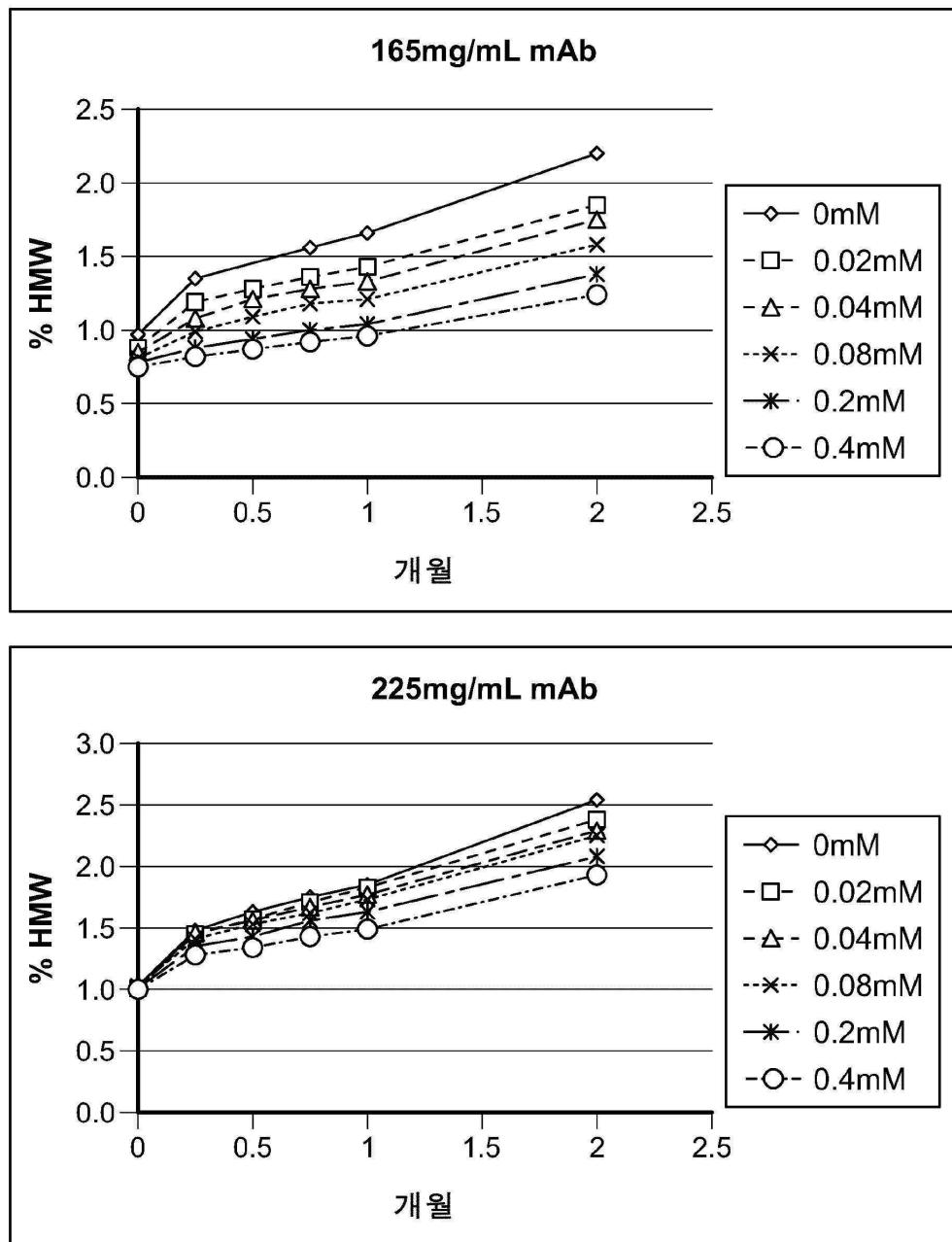
도면10



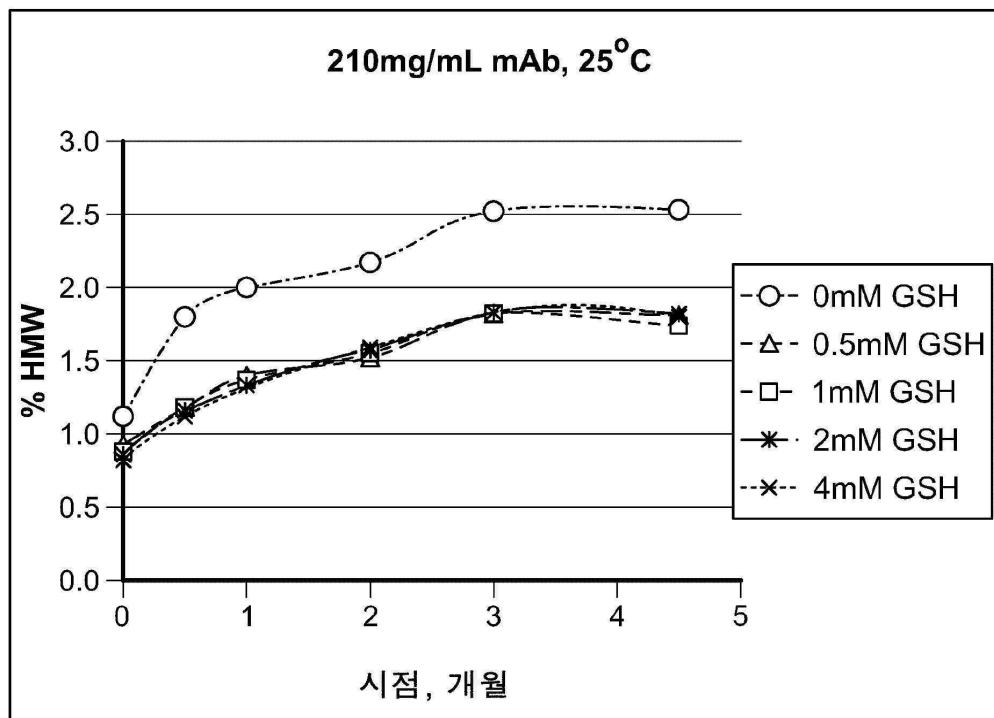
## 도면11



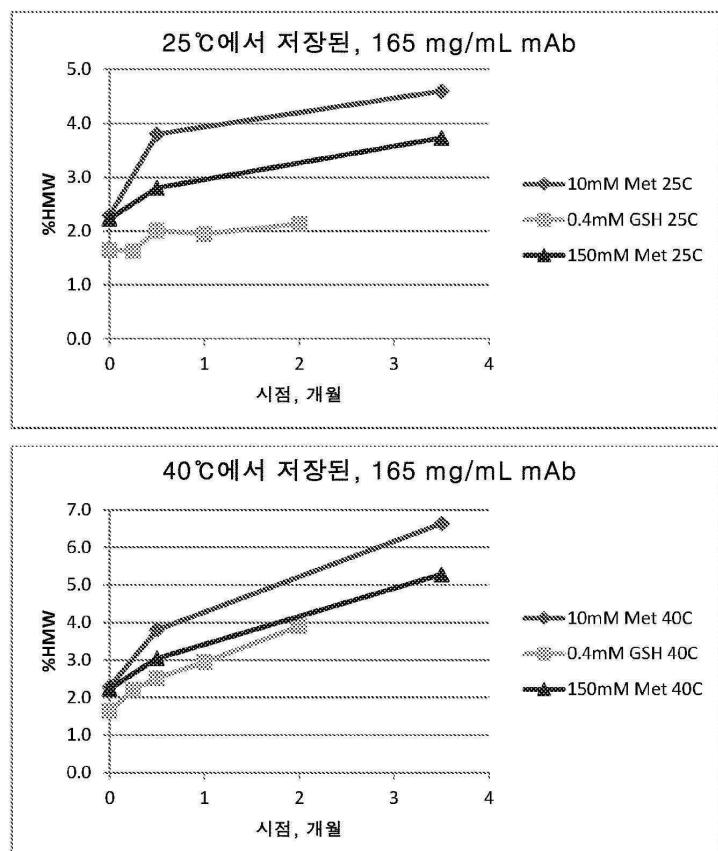
## 도면12



도면13



도면14



## 서 열 목 륙

SEQUENCE LISTING

<110> BIOGEN MA INC.

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ANTI-BETA AMYLOID  
ANTIBODIES

<130> 13751-0265W01

<140> PCT/US2018/047508

<141> 2018-08-22

<150> 62/548,583

<151> 2017-08-22

<160> 12

<170> Patent In version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 4

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp

100 105 110  
 Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 9

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
405	410	415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
420	425	430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly		
450		
<210> 10		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 10		

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 11

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1	5	10	15												
Leu	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile
20	25	30													
Gly	Leu	Met	Val	Gly	Gly	Val	Val								
35	40														

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1	5	10	15												
Leu	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile
20	25	30													
Gly	Leu	Met	Val	Gly	Gly	Val	Val	Ile	Ile						
35	40														