



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0038005
(43) 공개일자 2024년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7004914
(22) 출원일자(국제) 2022년07월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073462
(87) 국제공개번호 WO 2023/288173
국제공개일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
63/222,750 2021년07월16일 미국(US)

(71) 출원인
마크로제닉스, 인크.
미국 메릴랜드주 20850 록빌 메디컬 센터 드라이브 9704
(72) 발명자
저우 안
미국 메릴랜드 20850 록빌 메디컬 센터 드라이브 9704 마크로제닉스, 인크. 내
삼파트쿠마르 크리쉬난
미국 메릴랜드 20850 록빌 메디컬 센터 드라이브 9704 마크로제닉스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 B7-H3 항체의 약학적 조성물 및 그것의 용도

(57) 요약

본 발명은 저장 및 투여를 위한 항-인간 B7-H3 ("hB7-H3") 항체 ("에노블리투주맵") 및 완충제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물을 포함하는 용기 및 키트를 제공한다. 본 발명은 또한 암의 치료를 위해, 및 특정 양태에서는, B7-H3을 발현하는 암의 치료에서 에노블리투주맵을 함유하는 이러한 약학적 조성물, 용기, 및 키트의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

(72) 발명자

버크 스테펜 제임스

미국 메릴랜드 20850 록빌 메디컬 센터 드라이브
9704 마크로제닉스, 인크. 내

왕 샤오안

미국 메릴랜드 20850 록빌 메디컬 센터 드라이브
9704 마크로제닉스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

약학적 조성물로서,

- a) 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL 에노블리투주맙;
- b) 아세테이트;
- c) 수크로스;
- d) 폴리소르베이트 80 ("PS80"); 및
- e) 물

을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 5 mM 내지 약 30 mM의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1 항 또는 제2 항에 있어서, 상기 아세테이트는 나트륨 아세테이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은

- a) 약 5 mM 내지 약 30 mM 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다); 또는
- b) 약 8 mM 내지 약 24 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다); 또는
- c) 약 16 mM 내지 약 24 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다); 또는
- d) 약 8 mM 내지 약 12 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다); 또는
- e) 약 10 mM 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다); 또는
- f) 약 20 mM 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다)

을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세이트는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에노블리투주맙은 약 5 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 농도를 갖

는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1 항 내지 제6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.60 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 0.18 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.95 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 0.27 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.74 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에노블리투주맙은 약 90 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제1 항 내지 제5 항 또는 제10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 농도로 빙초산 약 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1 항 내지 제5 항, 제10 항 또는 제11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세테이트는 약 0.52 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 1.5 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서, 수크로스의 상기 농도는 약 90 mg/mL인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

제1 항 내지 제12 항 중 어느 한 항에 있어서, PS80의 상기 농도는 약 0.1 mg/mL인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 15

제1 항 내지 제13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제1 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1 항 내지 제7 항 또는 제12 항 내지 제15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL의 빙초산, 약 0.95 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조

성물.

청구항 18

제1 항 내지 제7 항 또는 제12 항 내지 제15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL의 빙초산, 약 0.74 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 19

제1 항 내지 제4 항, 제9 항 내지 제14 항 또는 제16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL의 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 항산화제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 21

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월의 유통기한을 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 22

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 24개월의 유통기한을 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 23

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 36개월의 유통기한을 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 24

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 48개월의 유통기한을 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 25

제1 항 내지 제24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 200 내지 약 400 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제1 항 내지 제24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 260 내지 약 360 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제1 항 내지 제26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 상기 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

제1 항 내지 제26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월 동안 상기 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 29

제1 항 내지 제28 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 상기 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일을 유지하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 30

제1 항 내지 제29 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월 동안 상기 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일을 유지하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 31

제1 항 내지 제30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 물은 멸균 비발열원성 증류수인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 32

제1 항 내지 제31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 멸균 상태인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 33

제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는 용기.

청구항 34

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 10 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 부피는

- a) 약 250 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 10 mM 나트륨 아세테이트
- c) 약 900 mg 수크로스;
- d) 약 1 mg PS80; 및
- e) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 35

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 10 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 250 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 1.8 mg 빙초산
- c) 약 9.5 mg 나트륨 아세테이트 3수화물;
- d) 약 900 mg 수크로스;
- e) 약 1 mg PS80; 및
- f) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 36

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 10 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 250 mg 에노블리투주맙;

- b) 약 2.7 mg 빙초산
- c) 약 7.4 mg 나트륨 아세테이트 3수화물;
- d) 약 900 mg 수크로스;
- e) 약 1 mg PS80; 및
- f) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 37

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 10 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 1,200 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 20 mM 나트륨 아세테이트;
- c) 약 900 mg 수크로스;
- d) 약 1 mg PS80; 및
- e) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 38

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 10 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 1,200 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 5.2 mg 빙초산
- c) 약 15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물;
- d) 약 900 mg 수크로스;
- e) 약 1 mg PS80; 및
- f) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 39

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 17 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 425 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 10 mM;
- c) 약 1530 mg 수크로스;
- d) 약 1.7 mg PS80; 및
- e) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 40

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 17 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 425 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 3.06 mg 빙초산
- c) 약 16.15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물;
- d) 약 1530 mg 수크로스;
- e) 약 1.7 mg PS80; 및
- f) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 41

제33 항에 있어서, 상기 용기는 약 17 mL 부피의 상기 약학적 조성물을 포함하며, 상기 부피는

- a) 약 425 mg 에노블리투주맙;
- b) 약 4.59 mg 빙초산
- c) 약 12.58 mg 나트륨 아세테이트 3수화물;
- d) 약 1530 mg 수크로스;
- e) 약 1.7 mg PS80; 및
- f) 물

을 포함하고,

상기 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 42

제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물 또는 제33 항 내지 제41 항 중 어느 한 항의 용기를 포함하는 밀봉된 패키지.

청구항 43

제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 제33 항 내지 제41 항 중 어느 한 항의 용기, 또는 제42 항의 밀봉된 패키지를 포함하고 선택적으로 필요로 하는 대상체에게 약학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 더 포함하는 키트.

청구항 44

제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 또는 제33 항 내지 제41 항 중 어느 한 항의 용기, 또는 제43 항의 키트를 포함하고, 선택적으로 필요로 하는 대상체에게 약학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 더 포함하는 밀봉된 패키지.

청구항 45

암을 치료하는 방법으로서, 제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 제33 항 내지 제41 항 중 어느 한 항의 용기, 제42 항 또는 제44 항의 밀봉된 패키지, 또는 제43 항 또는 제44 항의 키트를 사용하여 필요로 하는 대상체에게 에노블리투주맙을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 46

제45 항에 있어서, 상기 방법은

- a) 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 용기 내에서 약학적 조성물을 회석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- b) 용기를 뒤집어서 회석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- c) 주입 용액을 함유하는 용기를 상기 대상체에게 투여하기 위한 디바이스에 부착하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제46 항에 있어서, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 IV 백 또는 주사기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제46 항에 있어서, 용기는 D5W를 함유하는 IV 백 또는 주사기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

필요로 하는 대상체에서 암의 치료를 위한 의약을 생산하기 위한 제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 50

필요로 하는 대상체에서 암의 치료를 위한 제1 항 내지 제32 항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 제33 항 내지 제41 항 중 어느 한 항의 용기, 제42 항 또는 제44 항의 밀봉된 패키지, 또는 제43 항 또는 제44 항의 키트의 용도.

청구항 51

제49 항 또는 제50 항에 있어서, 상기 용도는

- a) 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 용기 내에서 약학적 조성물을 회석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- b) 용기를 뒤집어서 회석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- c) 주입 용액을 함유하는 용기를 상기 대상체에게 투여하기 위한 디바이스에 부착하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 52

제51 항에 있어서, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 IV 백 또는 주사기인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 53

제51 항에 있어서, 용기는 D5W를 함유하는 IV 백 또는 주사기인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 54

제45 항 내지 제53 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주입 용액은 약 25℃에서 약 6시간 동안 또는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 24시간 동안 상기 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지하는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 55

제45 항 내지 제54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 적어도 약 30분 동안 IV 투입에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 56

제45 항 내지 제54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 적어도 약 60분 동안 IV 투입에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 57

제45 항 내지 제54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 적어도 약 120분 동안 IV 투입에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 58

제45 항 내지 제57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석되는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 59

제45 항 내지 제58 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석되는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 60

제45 항 내지 제59 항 중 어느 한 항에 있어서, 주입 용액의 상기 투여는 3주마다 1회 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 61

제45 항 내지 제60 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 B7-H3을 발현하는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 62

제45 항 내지 제61 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 부신암, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 항문암, 항문관의 편평 세포 암종 (SCAC), 방광암, 골암, 뇌암 및 척수암, 유방암, HER2⁺ 유방암, 삼중 음성 유방암 (TNBC), 경동맥 소체 종양, 자궁경부암, HPV-관련 자궁경부암, 연골육종, 척색종, 난임성 신장 세포 암종, 투명 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 결합조직성 소원형 세포 종양, 뇌실막종, 자궁내막암, 비선택된 자궁내막암, 고 MSI 자궁내막암, dMMR 자궁내막암, POLE 엑소뉴클레아제 도메인 돌연변이 양성 자궁내막암, 유잉 육종, 골외 점액성 연골육종, 담낭암, 담도암, 담관암종 담도암, 위암, 위식도 접합부 (GEJ) 암, 임신성 영양막 질환, 생식 세포 종양, 교모세포종, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종 (SCCHN), 혈액학적 악성 종양, 간세포 암종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 지방육종/악성 지방종성 종양, 간암, 간세포 암종 간암 (HCC), 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 폐암, 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 수모세포종, 흑색종, 포도막 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 증피종, 증피 인두암, 다발성 내분비선 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 난소암, 췌장암, 유두상 갑상선 암종, 부갑상선 종양, 소아 암, 말초 신경집 종양, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암, 전이성 거세 저항성 전립선암 (mCRPC), 후부 포도막 흑색종, 전이성 신장암, 간상소체 종양, 횡문근육종, 육종, 피부암, 아동기 소원형 청색 세포 종양, 신경아세포종, 횡문근육종, 연부 조직 육종, 편평 세포 암, 위암, 활막육종, 고환암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 요로상피암, 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 63

제61 항 또는 제62 항에 있어서, 상기 암은 항문암, 방광암, 유방암, 담도암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 위암, GEJ 암, 두경부암, 간암, 폐암, 림프종, 난소암, 전립선암, 피부암, 및 요로상피암인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 64

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 항문암은 SCAC인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 65

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 폐암은 NSCLC인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 66

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 유방암은 TNBC인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 67

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 피부암은 흑색종 또는 메르켈 세포 암종인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 68

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 두경부암은 SCCHN인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 69

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 전립선암은 mCRPC인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 70

제62 항 또는 제63 항에 있어서, 상기 암은 요로상피암인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 71

제45 항 내지 제70 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간 대상체인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 미국 특허 출원 일련 번호 63/222,750 (2021년 7월 16일 출원됨; 계류 중)에 대한 우선권을 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록에 대한 참조

[0004] 본 출원은 37 C.F.R. 1.821 et seq.에 따르는 하나 이상의 서열 목록을 포함하며, 그것들은 컴퓨터로 판독 가능한 매체 (파일명: 1301_0169PCT_TW.xml, 2022년 6월 2일에 생성되었고, 4,307 바이트의 크기를 가짐)로 개시되고, 그 파일은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은, 저장 및 투여를 위한, 항-인간 B7-H3 ("hB7-H3") 항체 ("에노블리투주맵(enoblituzumab)") 및 완충제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물을 포함하는 용기 및 키트를 추가로 제공한다. 본 발명은 암의 치료를 위해, 및 특정 양태에서는, B7-H3을 발현하는 암의 치료를 위해 에노블리투주맵을 함유하는 이러한 약학적 조성물, 용기, 및 키트의 용도를 추가로 제공한다.

배경 기술

[0007] B7-H3 ("CD276"으로도 알려져 있음)은 항원 제공 세포에서 발현되고 미확인 수용체(들)에 결합하여 T 세포의 동시-억제를 매개한다. 이에 더하여, B7-H3은, 미지의 수용체(들)와의 상호작용을 통한, NK 세포 및 골 형성 세포에 대한 억제자이다 (Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278). B7-H3은 다양한 암 세포에서 발현된다 (예를 들어, 신경아세포종, 위암, 난소암, 비-소세포 폐암, 등, 예를 들어, Modak, S., et al. (2001) "Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors," Cancer Res 61:4048-54 참조). 면역 체계를 억제하는데 있어서 B7-H3의 역할 및 인간 종양에서 B7-H3 발현의 증가는 이 분자가 암의 치료를 위한 치료 표적의 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다. 항-hB7-H3 항체 및 B7-H3 발현을 조절하여 종양을 치료하고 및/또는 면역 반응을 상향조절하는 다른 분자의 사용이 보고되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,802,091 참조).

발명의 내용

- [0008] 한 양태에서, 본 발명은 종양이 낮은 수준의 B7-H3을 발현하는 환자 또는 다른 요법에서 실패한 환자를 포함하여, 종양이 B7-H3을 발현하는 환자에게 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 에노블리투주맙을 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명은, 예를 들어, 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 에노블리투주맙으로 암의 치료를 위해, 및 특정 양태에서는, B7-H3을 발현하는 암의 치료를 위해 이러한 약학적 조성물 및 이러한 약학적 조성물을 함유하는 약학적 키트의 용도를 추가로 제공한다.
- [0009] 한 구체예에서, 본 발명은 더 낮은 농도 (예를 들어, 약 5 mg/mL 내지 약 60 mg/mL) 및 더 높은 농도 (예를 들어, 약 60 mg/mL 내지 약 200 mg/mL)를 포함하여, 광범위한 농도 범위, 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL에 걸쳐 에노블리투주맙의 안정성을 유지하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 에노블리투주맙, 아세테이트, 수크로스, 폴리소르베이트 80 ("PS80"), 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다.
- [0010] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 아세테이트는 약 5 mM 내지 약 30 mM의 농도를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 아세테이트는 나트륨 아세테이트를 포함한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 아세테이트는 빙초산 및 나트륨 아세테이트를 포함한다.
- [0011] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 다음을 포함한다:
- [0012] a) 약 5 mM 내지 약 30 mM 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다); 또는
- [0013] b) 약 8 mM 내지 약 24 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다); 또는
- [0014] c) 약 16 mM 내지 약 24 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다); 또는
- [0015] d) 약 8 mM 내지 약 12 mM 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다); 또는
- [0016] e) 약 10 mM 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다); 또는
- [0017] f) 약 20 mM 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물 (여기서 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다).
- [0018] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 아세테이트는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다.
- [0019] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 에노블리투주맙은 약 5 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 농도를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 에노블리투주맙은 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 에노블리투주맙은 약 25 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0020] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 아세테이트는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.60 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 아세테이트는 약 0.18 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.95 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 아세테이트는 약 0.27 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 0.74 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다.
- [0021] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 에노블리투주맙은 약 90 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 에노블리투주맙은 약 120 mg/mL의 농도를 갖는다.
- [0022] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 아세테이트는 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 아세테이트는 약 0.52 mg/mL의 농도로 빙초산 및 약 1.5

mg/mL의 농도로 나트륨 아세테이트 3수화물을 포함한다.

- [0023] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 수크로스의 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 수크로스의 농도는 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 수크로스의 농도는 약 90 mg/mL이다.
- [0024] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, PS80은 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, PS80은 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.15 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, PS80의 농도는 약 0.1 mg/mL이다.
- [0025] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다.
- [0026] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL의 빙초산, 약 0.95 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다.
- [0027] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL의 빙초산, 약 0.74 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다.
- [0028] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL의 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다.
- [0029] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 항산화제를 포함하지 않는다.
- [0030] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월의 유통기한을 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 24개월의 유통기한을 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 36개월의 유통기한을 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 48개월의 유통기한을 갖는다.
- [0031] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 200 내지 약 400 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도(osmolality)를 갖는다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 260 내지 약 360 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도를 갖는다.
- [0032] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월 동안 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지한다.
- [0033] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일을 유지한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 추가로 제공하며, 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월 동안 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일을 유지한다.
- [0034] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 물은 멸균 비발열원성(nonpyrogenic) 증류수이다.
- [0035] 본 발명은 이러한 약학적 조성물의 구체예를 제공하며, 조성물은 멸균 상태이다.
- [0036] 본 발명은 본원에서 개시된 약학적 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 추가로 제공하며, 이러한 용기는 약 5 mL 부피, 약 10 mL 부피, 약 15 mL 부피, 약 17 mL 부피, 또는 약 20 mL 부피의 이러한 약학적 조성물을 포함한다.
- [0037] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 10 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 250 mg 에노블리투주맙; (b) 약 10 mM 나트륨 아세테이트; (c) 약 900 mg 수크로스; (d) 약 1 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다.
- [0038] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 10 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a)

약 250 mg 에노블리투주맙; (b) 약 1.8 mg 빙초산; (c) 약 9.5 mg 나트륨 아세테이트 3수화물; (d) 약 900 mg 수크로스; (e) 약 1 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0039] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 10 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 250 mg 에노블리투주맙; (b) 약 2.7 mg 빙초산; (c) 약 7.4 mg 나트륨 아세테이트 3수화물; (d) 약 900 mg 수크로스; (e) 약 1 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다.

[0040] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 10 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 1,200 mg 에노블리투주맙; (b) 약 20 mM 나트륨 아세테이트; (c) 약 900 mg 수크로스; (d) 약 1 mg PS80; 및 (e) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다.

[0041] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 10 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 1,200 mg 에노블리투주맙; (b) 약 5.2 mg 빙초산 (c) 약 15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물; (d) 약 900 mg 수크로스; (e) 약 1 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다.

[0042] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 17 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 425 mg 에노블리투주맙; (b) 약 10 mM; (c) 약 1530 mg 수크로스; (d) 약 1.7 mg PS80; 및 (e) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다.

[0043] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 17 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 425 mg 에노블리투주맙; (b) 약 3.06 mg 빙초산 (c) 약 16.15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물; (d) 약 1530 mg 수크로스; (e) 약 1.7 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0044] 본 발명은 이러한 용기의 구체예를 제공하며, 용기는 약 17 mL 부피의 약학적 조성물을 포함하고, 부피는 (a) 약 425 mg 에노블리투주맙; (b) 약 4.59 mg 빙초산; (c) 약 12.58 mg 나트륨 아세테이트 3수화물; (d) 약 1530 mg 수크로스; (e) 약 1.7 mg PS80; 및 (f) 물을 포함하고; 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다.

[0045] 본 발명은 본원에서 개시된 약학적 조성물, 또는 본원에서 개시된 용기를 포함하는 밀봉된 패키지를 추가적으로 제공한다.

[0046] 본 발명은 본원에서 개시된 약학적 조성물, 본원에서 개시된 용기, 또는 본원에서 개시된 밀봉된 패키지를 포함하고, 선택적으로 필요로 하는 대상체에게 약학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 추가로 포함하는 키트를 추가적으로 제공한다.

[0047] 본 발명은 본원에서 개시된 약학적 조성물, 또는 본원에서 개시된 용기, 또는 본원에서 개시된 키트를 포함하고, 선택적으로 필요로 하는 대상체에게 약학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 추가로 포함하는 밀봉된 패키지를 추가적으로 제공한다.

[0048] 본 발명은 암을 치료하는 방법을 추가적으로 제공하며, 본원에서 개시된 약학적 조성물, 또는 본원에서 개시된 용기, 또는 본원에서 개시된 밀봉된 패키지, 또는 본원에서 개시된 키트를 사용하여 필요로 하는 대상체에게 에노블리투주맙을 투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 본 개시물은 암을 치료하는 방법을 추가적으로 제공하며, 본원에서 개시된 약학적 조성물, 본원에서 개시된 용기, 본원에서 개시된 밀봉된 패키지, 또는 본원에서 개시된 키트를 사용하여 필요로 하는 대상체에게 레티판리맙을 투여하는 단계를 포함하고, 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0050] a) 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 용기 내에서 약학적 조성물을 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;

[0051] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및

[0052] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.

[0053] 본 발명은 이러한 방법의 구체예를 제공하며, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 IV 백(bag) 또는 주사기이다.

[0054] 본 발명은 이러한 방법의 구체예를 제공하며, 용기는 D5W를 함유하는 IV 백 또는 주사기이다.

[0055] 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 의약의 생산을 위한 본원에서 개시된 약학적 조성물의 용도를 추가적으로 제공한다.

[0056] 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 암의 치료를 위한 본원에서 개시된 약학적 조성물, 또는 본원에서 개시된 용기, 또는 본원에서 개시된 밀봉된 패키지, 또는 본원에서 개시된 키트의 용도를 추가적으로 제공한다.

- [0057] 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 암의 치료를 위한 본원에서 개시된 약학적 조성물, 본원에서 개시된 용기, 본원에서 개시된 밀봉된 패키지, 또는 본원에서 개시된 키트의 용도를 추가적으로 제공하며, 용도는 다음 단계를 포함한다:
- [0058] a) 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 용기 내에서 약학적 조성물을 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- [0059] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- [0060] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.
- [0061] 본 발명은 이러한 용도의 구체예를 제공하며, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 IV 백 또는 주사기이다.
- [0062] 본 발명은 이러한 용도의 구체예를 제공하며, 용기는 D5W를 함유하는 IV 백 또는 주사기이다.
- [0063] 본 발명은 본 개시물의 방법, 또는 용도의 구체예를 제공하며, 주입 용액은 약 25℃에서 약 6시간 동안 또는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 24시간 동안 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지한다.
- [0064] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 투여는 적어도 약 30분 동안 IV 투입에 의해 이루어진다. 본 발명은 본 개시물의 방법, 또는 용도의 구체예를 추가로 제공하며, 투여는 적어도 약 60분 동안 연속적인 투입에 의해 이루어진다. 본 발명은 본 개시물의 방법, 또는 용도의 구체예를 추가로 제공하며, 투여는 적어도 약 120분 동안 IV 투입에 의해 이루어진다.
- [0065] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 약학적 조성물은 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다.
- [0066] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 약학적 조성물은 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다.
- [0067] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 주입 용액의 투여는 3주마다 1회이다.
- [0068] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 암은 B7-H3을 발현한다.
- [0069] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 암은 부신암, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 항문암, 항문관의 편평 세포 암종 (squamous cell carcinoma of the anal canal: SCAC), 방광암, 골암, 뇌암 및 척수암, 유방암, HER2⁺ 유방암, 삼중 음성 유방암 (triple-negative breast cancer: TNBC), 경동맥 소체 종양, 자궁경부암, HPV-관련 자궁경부암, 연골육종, 척색종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 결합조직성 소원형 세포 종양, 뇌실막종, 자궁내막암, 비선택된 자궁내막암, 고 MSI 자궁내막암, dMMR 자궁내막암, POLE 엑소뉴클레아제 도메인 돌연변이 양성 자궁내막암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 골의 점액성 연골육종, 담낭암, 담도암, 담관암종 담도암, 위암, 위식도 접합부 (gastroesophageal junction: GEJ) 암, 임신성 영양막 질환, 생식 세포 종양, 교모세포종, 두경부암, 두경부의 편평 세포 암종 (squamous cell carcinoma of head and neck: SCCHN), 혈액학적 악성 종양, 간세포 암종, 섬 세포 종양, 카포시 육종(Kaposi's Sarcoma), 신장암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 지방육종/악성 지방종성 종양, 간암, 간세포 암종 간암 (hepatocellular carcinoma liver cancer: HCC), 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), 비-호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL), 폐암, 소세포 폐암 (small cell lung cancer: SCLC), 비-소세포 폐암 (non-small cell lung cancer: NSCLC), 수모세포종, 흑색종, 포도막 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma), 중피종, 중피 인두암, 다발성 내분비선 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 난소암, 췌장암, 유두상 갑상선 암종, 부갑상선 종양, 소아 암, 말초 신경 집 종양, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암, 전이성 거세 저항성 전립선암 (metastatic castration resistant prostate cancer: mCRPC), 후부 포도막 흑색종, 전이성 신장암, 간상소체 종양, 횡문근육종, 육종, 피부암, 아동기 소원형 청색 세포 종양, 신경아세포종, 횡문근육종, 연부 조직 육종, 편평 세포암, 위암, 활막육종, 고환암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 요로상피암, 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0070] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 암은 항문암, 방광암, 유방암, 담도암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 위암, GEJ 암, 두경부암, 간암, 폐암, 림프종, 난소암, 전립선암, 피부암, 및 요로상피암이다.
- [0071] 본 발명은 본 개시물의 방법 또는 용도의 구체예를 제공하며, 항문암은 SCAC이고, 폐암은 NSCLC이고, 유방암은

TNBC이고, 피부암은 흑색종 또는 메르켈 세포 암종이고, 두경부암은 SCCHN이고, 전립선암은 mCRPC이다. 본 발명은 본 개시물의 방법, 또는 용도의 구체예를 제공하며, 대상체는 인간 대상체이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 본 발명은, 저장 및 투여를 위한, 항-인간 B7-H3 ("hB7-H3") 항체 ("에노블리투주맵") 및 완충제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 이러한 약학적 조성물을 포함하는 용기 및 키트를 추가로 제공한다. 본 발명은, 예를 들어, 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 에노블리투주맵으로 암의 치료를 위해, 및 특정 양태에서는 B7-H3을 발현하는 암의 치료를 위해 에노블리투주맵을 함유하는 이러한 약학적 조성물, 용기, 및 키트의 용도를 추가로 제공한다.

[0073] I. 에노블리투주맵

[0074] 에노블리투주맵 (에노블리투주맵으로도 알려져 있음; CAS Reg No. 1353485-38-7, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,802,093 참조)은 B7-H3에 결합하고 항상된 ADCC 활성을 매개하는 Fc-최적화된 단클론성 항체이다. 에노블리투주맵은 ADCC 활성을 향상시키기 위해 L235V, F243L, R292P, Y300L, 및 P396L 치환을 함유하는 인간 IgG1 Fc 영역을 함유하며, IgG 중쇄에서 잔기의 넘버링(numbering)은 Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, MD (1991)에서와 같은 EU 지수의 넘버링이고, 인간 IgG1 EU 항체의 넘버링을 나타낸다. 에노블리투주맵의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 하기 제공된다 (WHO 약물 정보 2016, 권장되는 INN: List 76, 30(3)):496). Kabat에 의해 정의된 바와 같은 CDR은 밑줄 그어져 있다.

[0075] 에노블리투주맵의 중쇄의 아미노산 서열은 (서열 번호: 1)이다 (CDR_H 잔기는 볼드체 및 밑줄로 나타나있고; 불변 영역은 이중 밑줄로 나타나있고 Fc 영역 치환은 볼드체 및 이중 밑줄로 나타나있다):

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	<u>SFGMH</u> WVRQA	PGKGLEWVAY
<u>ISSDSSAIYY</u>	<u>ADTVKGR</u> FTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRDED	TAVYYCGR <u>GR</u>
<u>ENIYYGSR</u> LD	<u>YWGQGT</u> TVTV	SSASTKGPSV	<u>FPLAPSS</u> KST	<u>SGGTAAL</u> GCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	<u>SSGLYSL</u> SSV	VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	<u>CPPCPAPE</u> LV	GGPSVFL <u>LLPP</u>
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKP <u>P</u> EEQ
YNSTLRVVS	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	<u>DI</u> AVEWESNG	<u>Q</u> PENNYK <u>TT</u> P
<u>LVLDS</u> DGSFF	<u>LYSKLT</u> VDKS	<u>RWQ</u> QGNVFSC	<u>SVM</u> HEALHNH	<u>Y</u> TQKSL <u>SL</u> SP
<u>GK</u>				

[0076]

[0077] 에노블리투주맵의 경쇄의 아미노산 서열은 (서열 번호: 2)이다 (CDR_L 잔기는 볼드체 및 밑줄로 나타나있고; 불변 영역은 이중 밑줄로 나타나있다):

DIQLTQSPSF	LSASVGDRV	ITC <u>KASQ</u> NVD	<u>TNVAWY</u> QQKP	GKAPKALI <u>YS</u>
<u>AS</u> YR <u>YS</u> GVPS	RFGSGSGSTD	FTLTIS <u>SL</u> QP	EDFATYYC <u>QQ</u>	<u>YNNYP</u> FT <u>FG</u> Q
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLN <u>NF</u> Y	<u>P</u> REAKVQ <u>WK</u> V
<u>DNALQ</u> SGNSQ	<u>ESVTEQ</u> DSKD	<u>STYSL</u> SSTLT	<u>LSKADY</u> EKKH	<u>VYACEV</u> THQ <u>G</u>
<u>LSSPVT</u> KSFN	<u>R</u> GEC			

[0078]

[0079] II. 약학적 조성물

[0080] 본 발명의 약학적 조성물은 에노블리투주맵, 완충제 및 안정화제를 포함하고, 본원에서 "에노블리투주맵 조성물" 또는 "에노블리투주맵 의약품 (DP) 조성물"이라고도 불린다.

[0081] 본원에서 사용된 바와 같이, "약"은 당업자에 의해 이해될 것이며 그것이 사용되는 맥락에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 당업자에게 분명하지 않고 본원에서 달리 정의되지 않은 용어가 사용되면, 그것이 사용된 맥락을 고려하여, "약"은 특정 용어의 최대 플러스 또는 마이너스 10%를 의미할 것이다.

[0082] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 "하나(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"는 문맥상 달리 분명하게 나타나지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "하나"의 구성요소에 대한 지시대상은 문맥상 달리 분명하게 지시되지 않는 한 둘 이상의 이러한 구성요소를 가진 양태를 포함한다. 또한, 단어 "또는"은 선행하는 "어느

것(either)" (또는 "또는"이 명백하게 배타적임을 의미하는 것을 나타내는 다른 유사한 언어 - 예를 들어, x 또는 y 중 단 하나, 등) 없이 사용될 때 포괄적인 것으로 이해되어야 한다 (예를 들어, "x 또는 y"는 x 또는 y 중 하나 또는 둘 다를 의미한다).

- [0083] 용어 "및/또는"은 또한 포괄적인 것으로 이해되어야 한다 (예를 들어, "x 및/또는 y"는 x 또는 y 중 하나 또는 둘 다를 의미한다). "및/또는" 또는 "또는"이 3개 이상의 항목의 군에 대한 접속사로서 사용되는 상황에서, 군은 1개의 항목 단독, 모든 항목, 또는 임의의 조합 또는 개수의 항목을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 갖다, 갖고 있는, 포함하다, 및 포함하는과 같이 명세서 및 청구항에서 사용된 용어들은 용어 포함하다 및 포함하는과 동의어인 것으로 해석되어야 한다. 구체적으로 확인된 상기 요소들과 관련이 있는지 관련이 없는지 여부에 관계없이, "및/또는" 절에 의해 구체적으로 확인된 요소 외에 다른 요소들이 선택적으로 존재할 수 있다. 비-제한적 예로서, "X 및/또는 Y"에 대한 지시대상은, 한 구체예에서는, 단독으로 X를 나타낼 수 있고 (선택적으로 Y 이외의 요소들을 포함함); 일부 구체예에서는, 단독으로 Y를 나타낼 수 있고 (선택적으로 X 이외의 요소들을 포함함); 일부 구체예에서는, X 및 Y 둘 다를 나타낼 수 있다 (선택적으로 다른 요소들을 포함함).
- [0084] 본원에서 사용된 바와 같이, "아세테이트"는 약학적 조성물의 아세테이트 구성요소를 나타낸다. 예를 들어, 아세테이트 구성요소는 아세트산, 아세테이트 염, 및/또는 아세테이트 완충액으로 구성될 수 있다.
- [0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수성"은 물-함유 용액을 나타낸다.
- [0086] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은 저장시 물리적 안정성, 화학적 안정성, 약학적 활성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 유지하는 에노블리투주맵을 나타낸다.
- [0087] 용어 "유통기한"은 약학적 조성물이 저장될 수 있는 기간을 나타내며, 그 기간 내에 물리적 안정성, 화학적 안정성, 약학적 활성 및/또는 생물학적 활성이 실질적으로 유지된다.
- [0088] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 모든 목적을 위해서, 특히 서면 설명을 제공하는 측면에서, 본원에서 개시된 모든 범위는 또한, 종점을 포함하여, 모든 가능한 부분범위 및 그 부분범위의 조합을 포함한다. 이와 같이, 모든 개시된 범위는 모든 부분범위 또는 각각의 범위에 포함되는 모든 개개의 값을 나열하는 청구항을 포함하고 그것들을 지원하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 10의 언급된 범위는 최소값 1과 최대값 10 사이에 있고 및/또는 그것들을 포함하는 모든 부분범위 또는 개개의 값을 나열하는 청구항을 포함하고 그것들을 지원하는 것으로 간주되어야 하며; 즉, 모든 부분범위는 1 이상의 최소값으로 시작하고 10 이하의 최대값 또는 1 내지 10의 임의의 값 (예를 들어, 3, 5.8, 9.9994, 등)으로 끝난다 (예를 들어, 5.5 내지 10, 2.34 내지 3.56, 등).
- [0089] 임의의 나열된 범위는 동일한 범위가 적어도 동등한 절반, 3분의 1, 4분의 1, 5분의 1, 10분의 1, 등으로 나누어지는 것을 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로 쉽게 인식될 수 있다. 비-제한적 예로서, 본원에서 논의된 각각의 범위는 하위 3분위 1, 중간 3분위 1 및 상위 3분위 1, 등으로 쉽게 나누어질 수 있다. 당업자에 의해 또한 이해되는 바와 같이 "최대", "적어도", "~보다 큰", "~보다 작은", 등과 같은 모든 언어는 나열된 숫자를 포함하고 본원에서 논의된 바와 같이 이후에 부분범위로 나누어질 수 있는 범위를 나타낸다. 또한, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 개개의 숫자를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1 내지 3개의 층을 가진 군은 1, 2, 또는 3개의 층을 가진 군을 나타낸다. 유사하게, 1 내지 5개의 층을 가진 군은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 층, 등을 가진 군을 나타낸다.
- [0090] 본원에서 예시적으로 개시된 구체예는 본원에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에서 적합하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 용어 "포함하는", "포함하는", "함유하는", 등은 광범위하게 그리고 제한 없이 읽어야 한다. 추가적으로, 본원에서 이용된 용어 및 표현은 제한이 아니라 설명의 용어로서 사용되었고, 이러한 용어 및 표현을 사용하는데 있어서 표시되거나 설명된 특징 또는 그 일부의 임의의 동등물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구된 기술 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인정된다. 추가적으로, 구절 "근본적으로 ~로 이루어지는"은 구체적으로 나열된 상기 요소들 및 청구된 기술의 기본적인이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 상기 추가적인 요소를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 구절 "~로 이루어지는"은 명시되지 않은 임의의 요소를 배제한다.
- [0091] 참조로 포함된 텍스트에 포함되는 정의는 본 개시물의 정의와 모순되는 정도로 배제된다.
- [0092] 본 개시물은 저장시 에노블리투주맵의 물리적 및 화학적 안정성, 뿐만 아니라 그것의 약학적 활성 및/또는 생물학적 활성을 실질적으로 유지하는 약학적 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 에노블리투주맵의 약 90% 이상, 약 80% 이상, 약 70% 이상, 또는 약 60% 이상의 물리적 안정성, 화학적 안정성, 약학적 활성 및/또는 생물학적

활성이 본 개시물의 약학적 조성물의 저장 중에 유지된다. 한 구체예에서, 유통기한 기간 중에, 에노블리투주맙의 약 90% 이상, 약 85% 이상, 약 80% 이상, 약 75% 이상, 약 70% 이상, 약 65% 이상, 또는 약 60% 이상의 물리적 안정성, 화학적 안정성, 약학적 활성 및/또는 생물학적 활성이 유지된다. 약학적 조성물의 유통기한은 일반적으로 이러한 조성물에서 분자가 안정한 기간을 기준으로 선택된다.

[0093] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 유통기한은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 약 25℃에서 적어도 약 2개월, 약 25℃에서 적어도 약 3개월, 약 25℃에서 적어도 약 4개월, 약 25℃에서 적어도 약 6개월, 약 2 내지 8℃에서 적어도 약 6개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 12개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 18개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 24개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 30개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 36개월, 2 내지 8℃에서 적어도 약 48개월, 또는 2 내지 8℃에서 약 48개월 초과이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 유통기한은 약 25℃에서 적어도 약 6개월이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 유통기한은 2 내지 8℃에서 적어도 약 24개월이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 유통기한은 2 내지 8℃에서 적어도 약 36개월이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 유통기한은 2 내지 8℃에서 적어도 약 48개월이다.

[0094] 물리적 및 화학적 안정성의 하나의 척도는 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액 내 에노블리투주맙의 모노머 순도이다. 에노블리투주맙의 모노머 순도는 임의의 적합한 방법에 의해 예상되는 분자량을 가진 이러한 조성물 또는 용액 내 단백질 (모노머 에노블리투주맙), 모노머보다 높은 분자량을 가진 중 (HMW 중), 및/또는 모노머보다 낮은 분자량을 가진 중 (LMW 중)의 양을 평가함으로써 결정될 수 있다. 따라서, 모노머 순도의 손실은 예상되는 분자량을 가진 에노블리투주맙 단백질 (모노머 에노블리투주맙)의 손실, 및/또는 지시된 기간 이후 HMW, 및/또는 LMW 중의 축적을 결정함으로써 측정될 수 있다. 특정 구체예에서, 각각의 중 (모노머, HMW, 및 LMW)의 퍼센트 (%)는 전체 단백질의 퍼센트 (%)로서 계산된다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 15% 이하, 또는 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 4% 이하, 또는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하이다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 6% 이하이다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 4% 미만이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 3% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 지시된 기간에 걸쳐 약 2% 이하이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 HMW 및/또는 LMW 중은 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피 (SE-HPLC)를 통해 측정된다. 이러한 하나의 구체예에서, 각각의 중의 퍼센트 (%)는 모든 피크의 합계로 나누어진 SE-HPLC 중 피크 (즉, 모노머, HMW, LMW)의 면적, 전체 단백질의 퍼센트 (%)로서 계산된다.

[0095] 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도는 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 약 25℃에서 적어도 약 2개월, 약 25℃에서 적어도 약 3개월, 약 25℃에서 적어도 약 4개월, 약 25℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 12개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 24개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 30개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 36개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 48개월, 또는 약 48개월 초과 동안 유지된다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도는 약 25℃에서 적어도 약 6개월 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월 이상 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월 동안 유지된다.

[0096] 안정성의 또 다른 척도는 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 전하 불균질성 프로파일의 안정성이다. 단백질은 등전점 (isoelectric point: pI)이 상이한 다양한 변이체를 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 전하 변이체라고 불린다. 따라서, 불균질성 프로파일은 임의의 적합한 방법에 의해 주요 전하 피크 (MCP), 산성 변이체 (AV), 및 염기성 변이체 (BV)를 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 에노블리투주맙 조성물은 MCP, AV 및 BV 구성요소를 포함할 수 있고, 불균질성 프로파일에 대한 변화는 MCP의 손실 및/또는 지시된 시간 후 AV, 및/또는 BV의 축적을 결정함으로써 측정될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 지시된 기간에 걸쳐 약

15% 이하, 또는 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 4% 이하, 또는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하이다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 15% 이하, 또는 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 4% 이하, 또는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 BV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 15% 이하, 또는 약 10% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 4% 이하, 또는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 지시된 기간에 걸쳐 약 7% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 지시된 기간에 걸쳐 약 6% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 지시된 기간에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 7% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 6% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 BV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 4% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 BV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 3% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 BV의 증가는 지시된 기간에 걸쳐 약 2% 이하이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP, AV, 및 BV는 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피 (ion exchange high performance 액체 크로마토그래피: IE-HPLC)를 통해 측정된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 또는 본 발명의 주입 용액에서 에노블리투주맙의 MCP, AV, 및 BV는 모세관 등전점 포커싱 (capillary isoelectric focusing: cIEF)을 통해 측정된다.

[0097] 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 약 25℃에서 적어도 약 2개월, 약 25℃에서 적어도 약 3개월, 약 25℃에서 적어도 약 4개월, 약 25℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 12개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 24개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 30개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 36개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 48개월, 또는 약 48개월 초과 동안 유지된다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 25℃에서 적어도 약 6개월 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월 이상 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월 동안 유지된다.

[0098] 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 25℃에서 적어도 약 1개월, 약 25℃에서 적어도 약 2개월, 약 25℃에서 적어도 약 3개월, 약 25℃에서 적어도 약 4개월, 약 25℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 6개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 12개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 18개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 24개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 30개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 36개월, 약 2℃ 내지 약 8℃에서 적어도 약 48개월, 또는 약 48개월 초과 동안 유지된다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 25℃에서 적어도 약 6개월 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월 이상 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 불균질성 프로파일은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월 동안 유지된다.

[0099] A. 에노블리투주맙 조성물

[0100] 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)의 구성요소는 밀봉된 용기, 예컨대 활성제의 양을 표시하는 바이알, 앰플, 또는 사체(sachet) 내에서 단위 투약 형태로, 예를 들어, 액체 조성물로서 함께 혼합된 상태로 공급될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 액체 용액으로서 공급된다. 이러한 액체 용액은 투여될 준비가 될 때까지 약 2℃ 내지 약 8℃에서 원래의 용기에 저장될 수 있지만, 이러한 액체 용액은 투여 전에 짧은 기간 동안 실온 (약 25℃)에서 저장될 수 있다.

[0101] 특정 구체예에서, 본 발명의 에노블리투주맙 조성물이 투입에 의해 투여되는 경우, 그것은, 예를 들어, 멸균

0.9% 염화나트륨 (예를 들어, 생리식염수)를 함유하는 주사기, 용기, 백, 또는 투입 병으로 분배될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 에노블리투주맙 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 본원에서 상세히 설명된 바와 같이 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 0.9% 염화나트륨이 제공될 수 있다. 이러한 에노블리투주맙 조성물은 예방적 또는 치료적 유효량의 에노블리투주맙을 포함할 수 있다.

[0102] 특정 구체예에서 본 발명의 에노블리투주맙 조성물이 투입에 의해 투여되는 경우, 그것은, 예를 들어, 멸균 수 중 5% 텍스트로스 ("D5W")를 함유하는 주사기, 용기, 백, 또는 투입 병으로 분배될 수 있다. 특정 구체예에서 본 개시물의 에노블리투주맙 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 본원에서 상세히 설명된 바와 같이 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 D5W가 제공될 수 있다. 이러한 에노블리투주맙 조성물은 예방적 또는 치료적 유효량의 에노블리투주맙을 포함할 수 있다.

[0103] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 에노블리투주맙, 아세테이트, 수크로스, PS80 및 물을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 항산화제 (예를 들어, 메티오닌)를 포함하지 않는다.

[0104] 아세테이트 구성요소는 아세트산 및 아세테이트 염으로 구성될 수 있다. 허용 가능한 아세테이트 염은 칼슘 아세테이트, 마그네슘 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 아세테이트, 및 아연 아세테이트를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 아세테이트는 빙초산, 및 나트륨 아세테이트를 포함한다.

[0105] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 22.5 mg/mL 내지 약 27.5 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 60 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 85 mg/mL 내지 약 105 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 115 mg/mL 내지 약 125 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 135 mg/mL 내지 약 155 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 165 mg/mL 내지 약 175 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 185 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 60 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 90 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 농도로 에노블리투주맙을 포함한다. 약 10 mg/mL, 약 22 mg/mL, 약 27 mg/mL, 약 30 mg/mL, 약 40 mg/mL, 약 50 mg/mL, 약 80 mg/mL, 약 100 mg/mL, 약 150 mg/mL, 등과 같은 이 값들 사이의 에노블리투주맙 농도가 또한 고려된다.

[0106] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 30 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 25 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 8 mM 내지 약 24 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 7.5 mM 내지 약 15 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 8 mM 내지 약 12 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 9 mM 내지 약 11 mM 아세테이트를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 16 mM 내지 약 24 mM 아세테이트를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 18 mM 내지 약 22 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 10 mM 아세테이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mM 아세테이트를 포함한다. 약 8 mM, 약 14 mM, 약 18 mM, 등과 같은 이 값들 사이의 아세테이트 농도가 또한 고려된다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물 내의 아세테이트는 빙초산 및 나트륨 아세테이트 (예를 들어, 나트륨 아세테이트 무수물, 나트륨 아세테이트 1수화물, 및/또는 나트륨 아세테이트 3수화물)를 포함한다. 나트륨 아세테이트 1수화물 및/또는 나트륨 아세테이트 무수물 및/또는 나트륨 아세테이트 3수화물은 원하는 아세테이트 농도를 얻기 위해 빙초산과 조합하여 사용될 수 있다는 것이 인정된다. 본원에서 제공된 바와 같이, 아세테이트의 대안의 형태는 아세테이트 완충액 내의 나트륨 아세테이트 대신에 사용될 수 있으며, 마그네슘 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 칼슘 아세테이트, 및 아연 아세테이트를 포함하지만 이

다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 농도로 PS80을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.12 mg/mL의 농도로 PS80을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 0.1 mg/mL의 농도로 PS80을 포함한다. 약 0.09 mg/mL, 약 0.11 mg/mL, 약 0.13 mg/mL, 등과 같은 이 값들 사이의 PS80 농도가 또한 고려된다.

[0112] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5 (즉, 약 5.1 ± 0.4)의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4 (즉, 약 5.0 ± 0.4)의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2 (즉, 약 4.8 ± 0.4)의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 약 4.7의 pH, 약 4.9의 pH, 약 5.3의 pH, 또는 약 5.5의 pH, 등과 같은 이 값들 사이의 pH 양이 또한 고려된다.

[0113] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 5 mM 내지 약 30 mM 나트륨 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 8 mM 내지 약 24 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다.

[0114] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 7.5 mM 내지 약 15 mM 나트륨 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 에노블리투주맙 약 8 mM 내지 약 12 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 9 mM 내지 약 11 mM 나트륨 아세테이트, 약 76 mg/mL 내지 약 104 mg/mL의 수크로스, 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.

[0115] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 60 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 16 mM 내지 약 24 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 60 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 18 mM 내지 약 22 mM 나트륨 아세테이트, 약 76 mg/mL 내지 약 104 mg/mL의 수크로스, 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 90 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

[0116] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL의 빙초산, 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노

블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다.

[0117] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 22.5 mg/mL 내지 약 27.5 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.

[0118] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 60 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 약 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 90 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 약 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL의 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL의 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

[0119] 한 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다.

[0120] 또 다른 구체예에서 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.

[0121] 한 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

- [0122] 또 다른 구체예에서 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL 빙초산, 약 1.5 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL 빙초산, 약 1.5 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.
- [0123] 한 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.
- [0124] 한 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙, 약 0.9 mg의 빙초산, 약 4.75 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙 약 0.9 mg의 빙초산, 약 4.75 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙 약 0.9 mg의 빙초산, 약 4.75 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 약 5 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 125 mg의 에노블리투주맙, 약 1.35 mg의 빙초산, 약 3.7 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 450 mg의 수크로스, 약 0.5 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.
- [0125] 한 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.
- [0126] 한 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙, 약 1.8 mg의 빙초산, 약 9.5 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙 약 1.8 mg의 빙초산, 약 9.5 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙 약 1.8 mg의 빙초산, 약 9.5 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 mg의 에노블리투주맙, 약 2.7 mg의 빙초산, 약 7.4 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.
- [0127] 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.
- [0128] 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 3.06 mg의 빙초산, 약 16.15 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하

며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 3.06 mg의 빙초산, 약 16.15 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 4.59 mg의 빙초산, 약 12.58 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 또 다른 대안의 구체예에서, 약 17 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 425 mg의 에노블리투주맙, 약 4.59 mg의 빙초산, 약 12.58 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1530 mg의 수크로스, 약 1.7 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.

[0129] 한 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다.

[0130] 한 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙, 약 3.6 mg의 빙초산, 약 19 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.7 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙 약 3.6 mg의 빙초산, 약 19 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙 약 3.6 mg의 빙초산, 약 19 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 500 mg의 에노블리투주맙, 약 5.4 mg의 빙초산, 약 14.8 mg의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 1800 mg의 수크로스, 약 2 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

[0131] 한 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 1,200 mg의 에노블리투주맙 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 1,200 mg의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 1,200 mg의 에노블리투주맙 약 5.2 mg 빙초산, 약 15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약 10 mL의 본 발명의 약학적 조성물은 약 1,200 mg의 에노블리투주맙, 약 5.2 mg 빙초산, 약 15 mg 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 900 mg의 수크로스, 약 1 mg의 PS80, 및 물을 포함하며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

[0132] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 200 내지 약 400 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 225 내지 약 375 mOsm/kg의 삼투압 농도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 내지 약 360 mOsm/kg의 삼투압 농도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 260 내지 약 340 mOsm/kg H₂O의 삼투압 농도를 갖는다.

[0133] 특정 구체예에서, 본 개시물의 약학적 조성물은 멸균 상태이다. 한 구체예에서, 본 개시물의 약학적 조성물은 비발열원성이다. 본 개시물은 이러한 약학적 조성물, 밀봉된 패키지 또는 키트의 구체예를 추가로 제공하며 물은 멸균 비발열원성 증류수이다. 또 다른 구체예에서, 본 개시물의 밀봉된 패키지, 키트 또는 약학적 조성물 내의 물은 주사용수, USP, 또는 동등물이다.

[0134] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 안정하다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 약 25℃에서 약 3개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 약 25℃에서 약 3개월에 걸쳐 약 3% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 25℃에서 적어도 약 3개월 동안 에노블리투주맙의 전하 불균질성 프로파일을 유지한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 주요 전하 피크 (MCP)의 감소는 약 25℃에서 약 3개월에 걸쳐 약 20% 이하이다. 또 다른 구체예에서,

성 프로파일을 유지한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 10% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 9% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 7% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 4% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 36개월에 걸쳐 약 3% 이하이다.

[0139] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월 동안 안정하다. 또 다른 구체예에서 본 발명의 약학적 조성물은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월 동안 에노블리투주맙의 모노머 순도를 유지한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 4% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 모노머 순도의 손실은 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 3% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 10% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 9% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 7% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 MCP의 감소는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 5% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 4% 이하이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 AV의 증가는 약 2℃ 내지 약 8℃에서 약 48개월에 걸쳐 약 3% 이하이다.

[0140] III. 용기 및 키트

[0141] 본 발명은 또한 본 발명의 약학적 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 본 발명은 본 발명의 약학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩(pack) 또는 키트를 추가로 제공한다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 바이알 (예를 들어, 단일 용량 바이알)이다. 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 약학적 팩 또는 키트는 바이알 (예를 들어, 단일 용량 바이알)을 함유한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 약학적 팩 또는 키트는 하나 초과 바이알을 함유한다.

[0142] 한 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 약 5 mL 내지 약 20 mL의 본 발명의 약학적 조성물을 함유한다. 한 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 에노블리투주맙의 농도가 용기 당 약 25 mg/mL이 되도록 약 125 mg의 에노블리투주맙을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물 약 5 mL를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 에노블리투주맙의 농도가 용기 당 약 25 mg/mL이 되도록 약 250 mg의 에노블리투주맙을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물 약 10 mL를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 에노블리투주맙의 농도가 용기 당 약 120 mg/mL이 되도록 약 1,200 mg의 에노블리투주맙을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물 약 10 mL를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 에노블리투주맙의 농도가 용기 당 약 25 mg/mL이 되도록 약 425 mg의 에노블리투주맙을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물 약 17 mL를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 에노블리투주맙의 농도는 용기 당 약 25 mg/mL이 되도록 약 500 mg의 에노블리투주맙을 포함하는 본 발명의 약학적 조성물 약 20 mL를 함유한다. 이러한 용기 (예를 들어, 바이알)는 용량 전달을 위해 최대 약 5 mL (125 mg), 최대 약 10 mL (250 mg 또는 1,200 mg), 최대 약 17 mL (425 mg), 및 최대 약 20 mL (500 mg)의 에노블리투주맙을 회수 하기에 충분한 부피를 보장하기 위해 과다충전(overflow) 부피의 본 발명의 이러한 약학적 조성물을 포함할 수 있다는 것이 인정될 것이다.

[0143] 추가적으로, 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제가 또한 본 발명의 약학적 팩 또는 키트에 포함될 수 있다. 약학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 이러한 용기(들)에 선택적으로 포함될 수 있으며, 이 통지서는 기관에 의한 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 승인을 반영한다. 에노블리투주맙 조성물을 포함하는 주입 용액의 제조 및 투여를 위한

지시(들) 및/또는 지침을 기재한 제품 라벨이 이러한 용기(들)에 선택적으로 포함될 수 있다.

[0144] 본 발명은 상기 방법에 사용될 수 있는 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)을 포함하는 키트를 제공한다. 이러한 키트에서, 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)은 일반적으로, 예를 들어, 그 안에 함유된 구성요소의 양을 전형적으로 표시하는 밀봉된 용기, 예컨대 앰플, 바이알, 사체, 또는 다른 적합한 용기에 포장된다. 용기는 임의의 약학적으로 허용 가능한 재료, 예컨대 유리, 수지, 플라스틱 또는 다른 적합한 재료로 형성될 수 있다. 한 구체예에서, 용기는 보로실리케이트 유리 바이알이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 단일 용량 5 mL USP I형 보로실리케이트 유리 바이알이다. 또 다른 구체예에서, 5 mL 용기는 5 mL 부피에 약 125 mg 에노블리투주맙을 함유한다. 한 구체예에서, 용기는 보로실리케이트 유리 바이알이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 단일 용량 10 mL USP I형 보로실리케이트 유리 바이알이다. 또 다른 구체예에서, 10 mL 용기는 10 mL 부피에 약 250 mg 에노블리투주맙을 함유한다. 또 다른 구체예에서, 용기는 단일 용량 20 mL USP I형 보로실리케이트 유리 바이알이다. 또 다른 구체예에서, 20 mL 용기는 17 mL 부피에 약 425 mg 에노블리투주맙을 함유한다. 또 다른 구체예에서, 20 mL 용기는 20 mL 부피에 약 500 mg 에노블리투주맙을 함유한다. 한 구체예에서, 용기는 무균성으로 채워진다. 한 구체예에서, 이러한 키트를 포함하는 본 발명의 약학적 조성물은 액체 용액으로서 공급된다. 이러한 액체 용액은 투여될 준비가 될 때까지 약 2°C 내지 약 8°C에서 원래의 용기 내에 저장될 수 있다. 하지만, 이러한 용액은 짧은 기간 동안 실온 (~25°C)에서 저장될 수도 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 약학적 조성물은 약 2°C 내지 약 8°C에서 적어도 약 18개월의 유통기한을 갖는다. 한 구체예에서, 본 발명의 이러한 약학적 조성물은 약 2°C 내지 약 8°C에서 적어도 약 24개월의 유통기한을 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 약학적 조성물은 약 2°C 내지 약 8°C에서 약 36개월의 유통기한을 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 약학적 조성물은 약 2°C 내지 약 8°C에서 적어도 약 48개월의 유통기한을 갖는다. 다른 구체예에서, 본 발명의 이러한 약학적 조성물은 25°C에서 적어도 약 3개월의 유통기한을 갖는다. 다른 구체예에서, 본 발명의 이러한 약학적 조성물은 25°C에서 적어도 약 6개월의 유통기한을 갖는다. 키트는 하나 이상의 용기에서 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 예방제 및/또는 치료제를, 예를 들어, 예방적 유효량 또는 치료적 유효량으로, 추가로 포함할 수 있고; 및/또는 키트는 암과 관련된 하나 이상의 암 항원에 결합하는 하나 이상의 항체, 예를 들어, 세포독성 항체를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 다른 예방제 또는 치료제는 화학치료제이다. 다른 구체예에서, 예방제 또는 치료제는 생물학적 또는 호르몬 치료제이다.

[0145] 따라서, 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:

[0146] a) 본원에서 기재된 바와 같이 약학적 조성물을 포함하는 용기; 및

[0147] b) 선택적으로, 필요로 하는 대상체에게 약학적 조성물을 투여하기 위한 지침.

[0148] 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 5 mM 내지 약 30 mM 나트륨 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 8 mM 내지 약 24 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다.

[0149] 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 7.5 mM 내지 약 15 mM 나트륨 아세테이트, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 8 mM 내지 약 12 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다). 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 9 mM 내지 약 11 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 104 mg/mL의 수크로스, 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다). 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 10 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1

mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 60 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 16 mM 내지 약 24 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다.

[0150] 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 60 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 18 mM 내지 약 22 mM 나트륨 아세테이트, 약 72 mg/mL 내지 약 104 mg/mL의 수크로스, 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 20 mM 나트륨 아세테이트, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL의 빙초산, 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.0 내지 약 6.0의 pH를 갖는다.

[0151] 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.6 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.6의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0152] 또 다른 구체예에서, 이러한 용기는 약 22.5 mg/mL 내지 약 27.5 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.35 mg/mL의 빙초산, 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.2 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 PS80, 및 물을 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.5 내지 약 5.5의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.4 내지 약 5.7의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.18 mg/mL 빙초산, 약 0.95 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.1의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.6 내지 약 5.4의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기는 약 25 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.27 mg/mL 빙초산, 약 0.74 mg/mL 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 5.0의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 60 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다. 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 90 mg/mL 내지 약 130 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.4 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 빙초산, 약 1.2 mg/mL 내지 약 1.8 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 72 mg/mL 내지 약 108 mg/mL의 수크로스, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.3 내지 약 5.3의 pH를 갖는다.

[0153] 한 구체예에서, 이러한 용기는 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 mg/mL의 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.4 내지 약 5.2의 pH를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용기는 약 120 mg/mL의 에노블리투주맙, 약 0.52 of 빙초산, 약 1.5 mg/mL의 나트륨 아세테이트 3수화물, 약 90 mg/mL의 수크로스, 약 0.1 mg/mL PS80, 및 물을 포함할 수 있으며, 조성물은 약 4.8의 pH를 갖는다.

[0154] 본 발명의 이러한 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 및 키트 내의 물은 멸균 비발열원성 증류수이고, 주사용수, USP, 또는 동등물일 수 있다.

- [0155] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지는 교육용 자료를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 제공되는 약학적 조성물이 동일한 약학적 키트 또는 밀봉된 패키지 또는 별개의 약학적 키트 또는 별개의 밀봉된 패키지로 제공될 수 있는 추가적인 작용제와 조합하여 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 교육용 자료는 제공되는 약학적 조성물이 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 또는 규칙적인 또는 불규칙적인 간격으로 더 빈번하게 또는 덜 빈번하게 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 교육용 자료는 약학적 조성물의 제공되는 용기가 약 25 mg/mL (예를 들어, 125 mg/5 mL, 250 mg/10 mL, 425 mg/17 mL, 또는 500 mg/20 mL) 또는 약 120 mg/mL (예를 들어, 1,200 mg/10 mL)의 에노블리투주맙을 포함한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 교육용 자료는 제공되는 약학적 조성물이 약 6 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량으로 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 교육용 자료는 제공되는 약학적 조성물이 투여 전에 희석되어야 한다는 것을 (예를 들어, 0.9% 염화나트륨 또는 D5W에) 지시할 수 있다. 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 임의의 일련의 이러한 정보를 조합할 수 있다 (예를 들어, 에노블리투주맙 약학적 조성물이 0.9% 염화나트륨 또는 D5W에 희석되고 약 6 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 15 mg/kg의 중량-기준 치료 용량으로 투여되어야 하고 이러한 용량이 약 2주마다 1회; 약 3주마다 1회; 약 4주마다, 또는 규칙적인 또는 불규칙적인 간격으로 더 빈번하게 또는 덜 빈번하게 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다). 이러한 교육용 자료는 포함되는 약학적 조성물의 투여 방식에 관하여, 예를 들어, 약학적 조성물이 정맥내 (IV) 투입에 의해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 투여 기간 또는 시기에 관하여, 예를 들어, 포함되는 약학적 조성물이 정맥내 (IV) 투입에 의해 약 30분에 걸쳐, 약 60분에 걸쳐, 또는 120분에 걸쳐, 또는 더 긴 또는 더 짧은 기간 동안 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 라인을 플러싱(flush)하기 위해 최대 추가 10분의 투입 시간 (즉, 최대 총 130 분)이 허용된다.
- [0156] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트의 교육용 자료는 주입 용액을 얻기 위해 약학적 조성물이 0.9% 염화나트륨에 희석된다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트의 교육용 자료는 주입 용액을 얻기 위해 제공되는 약학적 조성물이 D5W에 희석된다는 것을 지시한다.
- [0157] 한 구체예에서, 본 발명의 밀봉된 패키지의 교육용 자료는 주입 용액을 얻기 위해 약학적 조성물이 0.9% 염화나트륨에 희석된다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 밀봉된 패키지의 교육용 자료는 주입 용액을 얻기 위해 약학적 조성물이 D5W에 희석된다는 것을 지시한다.
- [0158] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트의 교육용 자료는 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다;
- [0159] a) 용기 내에서 약학적 조성물을 0.9% 염화나트륨에 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- [0160] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- [0161] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.
- [0162] 한 구체예에서, 본 발명의 밀봉된 패키지의 교육용 자료는 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0163] a) 용기 내에서 약학적 조성물을 0.9% 염화나트륨에 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- [0164] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- [0165] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.
- [0166] 한 구체예에서, 본 발명의 주입 용액의 투여는 정맥내 (IV) 투입에 의해 약 30분 내지 약 120분, 약 30분, 약 60분, 또는 약 120분의 기간에 걸쳐 이루어진다.
- [0167] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트의 교육용 자료는 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0168] a) 용기 내에서 약학적 조성물을 D5W에 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- [0169] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- [0170] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.

- [0171] 한 구체예에서, 본 발명의 밀봉된 패키지의 교육용 자료는 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0172] a) 용기 내에서 약학적 조성물을 D5W에 희석하여 주입 용액을 얻는 단계;
- [0173] b) 용기를 뒤집어서 희석된 용액을 혼합하는 단계; 및
- [0174] c) 대상체에게 투여하기 위해 주입 용액을 함유하는 용기를 디바이스에 부착하는 단계.
- [0175] 한 구체예에서, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 IV 백이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 D5W를 함유하는 IV 백이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 0.9% 염화나트륨을 함유하는 주사기이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 D5W를 함유하는 주사기이다.
- [0176] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 주입 용액 중에서 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 에노블리투주맙의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 주입 용액 중에서 약 6 mg/kg의 에노블리투주맙의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 주입 용액 중에서 약 10 mg/kg의 에노블리투주맙의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 주입 용액 중에서 약 15 mg/kg의 에노블리투주맙의 중량-기준 치료 용량을 얻기 위해 희석된다.
- [0177] 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 포함되는 약학적 조성물의 적절한 또는 원하는 용도에 관하여 지시할 수 있으며, 예를 들어, 제공되는 약학적 조성물이 암을 치료하기 위해, 예를 들어, 예방적 유효량 또는 치료적 유효량으로 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 한 구체예에서 이러한 암은 부신암, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 항문암 (예컨대 항문관의 편평 세포 암종 (SCAC)), 방광암, 골암, 뇌암 및 척수암, 유방암 (예컨대 HER2⁺ 유방암 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)), 경동맥 소체 종양, 자궁경부암 (예컨대 HPV-관련 자궁경부암), 연골육종, 척색종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 결합조직성 소원형 세포 종양, 뇌실막종, 자궁내막암 (예컨대 비선택된 자궁내막암, 고 MSI 자궁내막암, dMMR 자궁내막암, 및/또는 POLE 엑소뉴클레아제 도메인 돌연변이 양성 자궁내막암), 유잉 육종, 골의 점액성 연골육종, 담낭암 또는 담도암 (예컨대 담관암종 담도암), 위암, 위식도 접합부 (GEJ) 암, 임신성 영양막 질환, 생식 세포 종양, 교모세포종, 두경부암 (예컨대 두경부의 편평 세포 암종 (SCCHN)), 혈액학적 악성 종양, 간세포암종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 백혈병 (예컨대 급성 골수성 백혈병), 지방육종/악성 지방종성 종양, 간암 (예컨대 간세포 암종 간암 (HCC)), 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 비-호지킨 림프종 (NHL)), 폐암 (예컨대 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC)), 수모세포종, 흑색종 (예컨대 포도막 흑색종), 수막종, 메르켈 세포 암종, 중피종 (예컨대 중피 인두암), 다발성 내분비선 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 난소암, 췌장암, 유두상 갑상선 암종, 부갑상선 종양, 소아 암, 말초 신경집 종양, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암 (예컨대 전이성 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)), 후부 포도막 흑색종, 전이성 신장암, 간상소체 종양, 횡문근육종, 육종, 피부암, 아동기 소원형 청색 세포 종양 (예컨대 신경아세포종 및 횡문근육종), 연부 조직 육종, 편평 세포 암, 위암, 활막 육종, 고환암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 요로상피암, 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0178] 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 항문암, 방광암, 유방암, 담도암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 위암, GEJ 암, 두경부암, 간암, 폐암, 림프종, 난소암, 전립선암, 피부암, 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암에 대해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다.
- [0179] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 항문암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 항문암은 SCAC이다.
- [0180] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 폐암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 폐암은 NSCLC이다.
- [0181] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 유방암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 유방암은 TNBC이다.
- [0182] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 피부암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 피부암은 흑색종이다.

또 다른 구체예에서, 피부암은 메르켈 세포 암종이다.

[0183] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 두경부암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 두경부암은 SCCHN이다.

[0184] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 전립선암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다. 또 다른 구체예에서, 전립선암은 mCRPC이다.

[0185] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 요로상피암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시한다.

[0186] 상기 구체예 중 어느 것에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있으며, 이러한 암은 전이성 암이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있으며 이러한 암은 원발성 암이다.

[0187] 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암에 대한 또 다른 치료 전에, 중에, 또는 후에 이러한 암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다.

[0188] 이러한 특정 구체예에서, 이러한 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암의 치료를 위한 신보조 요법으로서 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 다른 구체예에서 이러한 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암의 치료를 위한 보조 요법으로서 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 이러한 다른 구체예에서 이러한 교육용 자료는 약학적 조성물이 이러한 암의 치료를 위한 조합 요법의 구성요소로서 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다.

[0189] 본 발명의 약학적 키트 또는 본 발명의 밀봉된 패키지의 포함되는 교육용 자료는 약학적 조성물이 B7-H3을 발현하는 이러한 암의 치료를 위해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다. 교육용 자료는 특정 검정 또는 발현 척도, 예를 들어, 면역조직화학법에 의한 B7-H3의 발현을 추가로 명시할 수 있다. 교육용 자료는 이러한 B7-H3 발현 점수가 규제 기관에 의해 사용에 대해 승인된 (예를 들어, FDA-승인된) 테스트에 의해 결정된다는 것을 추가로 명시할 수 있다.

[0190] IV. 투여 방법

[0191] 본 발명의 약학적 조성물은 대상체에게 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 에노블리투주맙을 투여함으로써 질환, 장애 또는 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 및 개선을 제공할 수 있다. 한 구체예에서, 이러한 약학적 조성물은 임의의 적합한 방법에 의해 결정된 바와 같이 실질적으로 정제된다 (즉, 그 효과를 제한하거나 원치않는 부작용을 생산하는 물질이 실질적으로 없다). 또 다른 구체예에서, 대상체는 비-영장류 (예를 들어, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 등) 또는 영장류 (예를 들어, 원숭이, 예컨대 시노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey), 인간, 등)와 같은 포유동물을 포함하는 동물이다. 한 구체예에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 교체 가능하게 사용된다.

[0192] 본원에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 "치료적 유효량"은 암의 치료에 사용될 때 암의 진행을 둔화시키고; 유체 (예를 들어, 혈액, 말초 세포 또는 림프액), 조직 또는 장기에서 암 세포의 수 (세포독성)를 감소시키고; 암 세포의 수를 비교적 일정하게 유지하고 (세포 증식 억제); 종양 크기를 감소시키고, 전이를 억제하고, 종양 성장을 억제하고 및/또는 암의 증상 중 하나 이상을 개선할 수 있는 양이다. 본 개시물의 약학적 조성물을 제제화하는데 사용하기 위한 에노블리투주맙의 치료적 유효량이 본원에서 제공되고 및/또는, 예를 들어, 치료되는 암의 유형, 전달 경로, 나이, 체중, 대상체의 증상의 심각도 및 대상체의 반응 패턴과 같은 특정 인자를 고려하여 의료 전문가에 의해 결정될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본 개시물의 약학적 조성물에서 에노블리투주맙의 "예방적 유효량"은, 암의 예방에 사용될 때, 암의 발생 또는 재발을 방지하거나 그 위험을 감소시킬 수 있는 양이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본 개시물의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 키트 또는 방법으로 암을 치료하는 것은, 예를 들어, 필요로 하는 대상체에게 에노블리투주맙의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0193] 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)을 투여하는 방법은 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내)를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙

조성물)은 정맥내로 투여도니다. 본 발명의 약학적 조성물은, 제한되는 것은 아니지만, 대사 길항 물질 화학치료제 (예컨대 페메트렉세드), 백금-기반 화학치료제 (예컨대 예를 들어, 시스플라틴 및 카르보플라틴), 및 탁산-기반 화학치료제 (예컨대 예를 들어 파클리탁셀, 및 nab(nab)-파클리탁셀)을 포함하는 화학치료제, 제한되는 것은 아니지만, 암 항원 또는 면역 세포, 예컨대 T 세포 상의 항원에 결합하는 것들을 포함하는 항체, 및 항체-유사 분자를 포함하는 생물학적 작용제와 같은 다른 약학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 암 항원은 5T4, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, PD-L1, ROR-1, TAG-72, VEGF-A 및/또는 VEGFR2를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 면역 세포 상의 이러한 항원은 CTLA-4, LAG-3 및 PD-1을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 암 항원, 또는 면역 세포 상의 항원에 결합하는 많은 항체 및 항체-유사 분자가 기재되어 있으며, 제한되는 것은 아니지만, 베바시주맙, 세톡시맙, 에노블리투주맙, 플로테투주맙, 마르케툽시맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 레티관리맙, 리톡시맙, 테보텔리맙, 트라스투주맙, 등을 포함한다.

[0194] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)의 양은 대상체에게 에노블리투주맙의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 제공하기 위해 에노블리투주맙의 중량-기준 용량을 사용하여 결정된다. 용어 "중량-기준 용량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 환자의 단위 체중 당 투여되는 에노블리투주맙의 별개의 양, 예를 들어, 대상체의 체중의 킬로그램 당 에노블리투주맙의 밀리그램 (mg/kg 체중, 본원에서 "mg/kg"으로 축약됨)을 나타낸다. 베이스라인에서 대상체의 체중을 기준으로 계산된 용량이 투여될 것이다. 전형적으로, 베이스라인 또는 확립된 안정기(plateau) 중량으로부터의 체중의 유의한 (예를 들어, 적어도 약 플러스 또는 마이너스 10%) 변화는 용량의 재계산을 유도한다. 단일 또는 다회수 투약량이 제공될 수 있다.

[0195] 특정 구체예에서, 에노블리투주맙은 필요로 하는 대상체에게 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 중량-기준 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙은 필요로 하는 대상체에게 6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙은 필요로 하는 대상체에게 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙은 필요로 하는 대상체에게 15 mg/kg의 용량으로 투여된다. 중량-기준 용량에 관하여, 용어 "약"은 나열된 용량의 $\pm$ 10%인 범위를 나타내도록 의도되어서, 예를 들어, 약 15 mg/kg의 용량은 13.5 mg/kg, 16.5 mg/kg, 또는 13.5 mg/kg 내지 16.5 mg/kg이다.

[0196] 본 발명의 약학적 조성물의 용량 (즉, 에노블리투주맙 조성물의 용량)은 적어도 2회 용량, 적어도 4회 용량, 적어도 6회 용량, 적어도 12회 용량, 또는 적어도 24회 용량, 또는 24회 초과 용량을 포함하기에 충분한 기간에 걸쳐 주기적인 간격으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일정 기간에 걸쳐 주기적인 간격으로 본 발명의 약학적 조성물의 이러한 투여는 "치료 과정"으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 투약량은, 예를 들어, 2주마다 1회 ("Q2W"), 3주마다 1회 ("Q3W"), 4주마다 1회 ("Q4W"), 또는 더 짧은 또는 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다. 이러한 주기적인 투여는 일정 기간 동안, 예를 들어, 약 1 내지 약 52주 동안, 또는 52주 초과 동안 연속될 수 있다. 이러한 치료 과정은 다양한 더 짧은 간격, 예를 들어, 2 내지 8주의 증분으로 나누어질 수 있으며, 본원에서 각각 "주기"라고 불리고, 그 동안 정해진 횟수의 용량이 투여된다. 용량 및/또는 투여 빈도는 각 주기 동안 동일하거나 상이할 수 있다. 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투약량 및 시기에 영향을 미칠 수 있는 인자는, 예를 들어, 질환 또는 장애의 심각도, 제제, 전달 경로, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 상태 및/또는 연령, 및 대상체에 다른 질환의 존재를 포함한다. 더욱이, 치료적 유효량의 에노블리투주맙으로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함할 수 있거나 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0197] "주입 양생법"은 환자에게 사전 결정된 주기 (또는 주기들) 동안 사전 결정된 빈도 (또는 일련의 이러한 빈도)로 사전 결정된 용량 (또는 일련의 이러한 사전 결정된 용량)이 투여되는 투약량의 투여이다. 본 발명의 하나의 주입 양생법은 Q3W로 투여되는 약 3 mg/kg의 용량으로 대상체에게 본 발명의 에노블리투주맙 조성물의 투여를 포함한다. 본 발명의 또 다른 주입 양생법은 Q3W로 투여되는 약 6 mg/kg의 용량으로 대상체에게 본 발명의 에노블리투주맙 조성물의 투여를 포함한다. 본 발명의 또 다른 주입 양생법은 Q3W로 투여되는 약 10 mg/kg의 용량으로 대상체에게 본 발명의 에노블리투주맙 조성물의 투여를 포함한다. 본 발명의 또 다른 주입 양생법은 Q3W로 투여되는 약 15 mg/kg의 용량으로 본 발명의 에노블리투주맙 조성물의 투여를 포함한다.

[0198] 본 발명의 특정 구체예에서, 대상체에게 약학적 조성물의 투여는 사전 결정된 빈도 또는 주기로, 또는 이러한 예정된 간격의 약 1 내지 3일 내에 이루어져서, 투여가 예정된 투여의 1 내지 3일 전에, 1 내지 3일 후에, 또는 당일에, 예를 들어, 3주마다 1회 ($\pm$ 3일) 이루어진다는 것이 구체적으로 고려된다. 이러한 구체예에서, 에노블리투주맙 조성물은 주사기에서 투입 펌프에 의해 대상체에게 투여된다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙 조성물은 본 발명의 주입 양생법에 따라 주사기 펌프 투입에 의해 적어도 1개월 이상, 적어도 3개월 이상, 적어도 4개월, 적어도 6개월 이상, 또는 적어도 12개월 또는 12개월 초과 기간 동안 투여된다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙 조성물은 IV 투입에 의해 투여된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 IV 투입에 의해

투여되며 이는 연속적 정맥내 투입, 또는 불연속적 정맥내 투입일 수 있다. 특정 구체예에서, 에노블리투주맙 조성물은 상기 주입 양생법에 따라 IV 투입에 의해 적어도 1개월 이상, 적어도 3개월 이상, 적어도 4개월, 적어도 6개월 이상, 또는 적어도 12개월 또는 12개월 초과 기간 (즉, 치료 과정) 동안 투여된다. 적어도 6개월 이상, 또는 적어도 12개월 또는 12개월 초과 동안, 또는, 예를 들어, 질환의 차도 또는 관리 불가능한 독성이 관찰될 때까지의 치료 기간. 특정 구체예에서, 치료는 질환의 차도 이후 일정 기간 동안 지속된다. 특정 구체예에서, 치료는 질병, 부작용, 등으로 인해 중단될 수 있고 이러한 질병, 부작용, 등의 해결, 감소 또는 개선시 재개된다.

[0199] 본 발명의 방법의 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 (즉, 에노블리투주맙 조성물)은 투입 펌프에 의한 투여를 위해 적합한 희석제, 예를 들어, 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 주사기로 희석된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 IV 투입에 의한 투여를 위해 적합한 희석제, 예를 들어, 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 포함하는 투입 백으로 희석된다. 투입 또는 알레르기 반응이 일어날 수 있기 때문에, 이러한 투입 반응의 예방을 위한 예비 투약(premedication)이 활용될 수 있고 과민증에 대한 예방책이 항체 투여 중에 관찰될 수 있다.

[0200] V. 약학적 조성물을 포함하는 주입 용액의 투여

[0201] 약학적 조성물 (예컨대 본 발명의 에노블리투주맙 조성물)을 포함하는 주입 용액은, 예를 들어, 중력에 의한 또는 고정된(stationary) 투입 펌프를 사용하는 정맥내 투여에 특히 적합하다. 본 발명의 에노블리투주맙 조성물은 에노블리투주맙 주입 용액을 얻기 위해 0.9% 염화나트륨 또는 D5W와 조합될 수 있다. 특정 구체예에서, 치료 투약량의 투여는 적어도 약 30분 또는 적어도 약 60분에 걸쳐 이루어진다. 특정 구체예에서, 치료 투약량의 투여는 적어도 약 120분에 걸쳐 이루어진다.

[0202] 일부 구체예에서, 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 중량-기준 용량이 환자 또는 대상체에게 투여된다. 한 구체예에서, 약 6 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 15 mg/kg의 중량-기준 용량이 환자 또는 대상체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 중량-기준 용량은 Q3W로 투여된다. 다른 구체예에서, 약 6 mg/kg의 중량-기준 용량은 Q3W로 투여된다. 다른 구체예에서, 약 10 mg/kg의 중량-기준 용량은 Q3W로 투여된다. 다른 구체예에서, 약 15 mg/kg의 중량-기준 용량은 Q3W로 투여된다.

[0203] 또 다른 구체예에서, 이러한 용량의 투여는 IV 투입에 의해 적어도 약 30분에 걸쳐 또는 적어도 약 120분에 걸쳐 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용량의 투여는 IV 투입에 의해 적어도 약 30분에 걸쳐 또는 적어도 약 90분에 걸쳐 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 이러한 용량의 투여는 IV 투입에 의해 적어도 약 30분에 걸쳐 또는 적어도 약 60분에 걸쳐 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 에노블리투주맙 주입 용액의 투여는 IV 투입에 의해 적어도 약 30분 동안 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 에노블리투주맙 주입 용액의 투여는 IV 투입에 의해 적어도 약 60분 동안 이루어진다. 또 다른 구체예에서, 에노블리투주맙 주입 용액의 투여는 적어도 약 120분 동안 IV 투입에 의해 이루어진다.

[0204] 주입 용액을 형성하기 위해서, 약학적 조성물 (즉, 본 발명의 에노블리투주맙 조성물)은, 예를 들어, 0.9% 염화나트륨 또는 D5W (100 mL 또는 250 mL의 명목상 부피)를 함유하는 용기, 예컨대 IV 백에 추가될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 0.9% 염화나트륨 또는 D5W (명목상 부피 20 mL)를 함유하는 용기, 예컨대 주사기에 추가될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 0.9% 염화나트륨 또는 D5W를 함유하는 용기에 추가되기 전에 부드럽게 교반된다. 한 구체예에서, 용기는 IV 백이다. 한 구체예에서, IV 백은 폴리비닐 클로라이드 (PVC) 백, 폴리올레핀 코폴리머 (폴리프로필렌 및 폴리에틸렌) 백, 디-2-에티헥실 프탈레이트 (DEHP)를 함유하는 PVC 백, 폴리아미드 코팅을 가진 폴리올레핀 백, 또는 에틸렌 비닐 아세테이트 (EVA) 백이다. 또 다른 구체예에서, 용기는 주사기이다. 한 구체예에서, 주사기는 폴리프로필렌 주사기이다. 한 구체예에서, 인-라인(in-line) 필터가 투여 중에 사용된다. 한 구체예에서, 필터는 0.2 μ m, 5 μ m 또는 15 μ m의 기공 크기를 갖는다. 한 구체예에서, 0.2 μ m 기공 크기 라인-라인(line-line) 필터가 사용된다. 한 구체예에서, 필터는 폴리비닐리덴 플루오라이드 또는 셀룰로스 아세테이트 필터이다. 한 구체예에서, 필터는 폴리에테르설폰 (PES) 필터이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 원하는 부피가 IV 백 또는 주사기에 추가되고, 예를 들어, 부드럽게 뒤집어져서 주입 용액을 혼합할 수 있다.

[0205] 한 구체예에서, 제조된 주입 용액은 즉시 사용된다. 또 다른 구체예에서, 제조된 주입 용액은 25°C에서 최대 약 4시간 동안 또는 약 2°C 내지 약 8°C에서 최대 약 24시간 동안 저장된다. 또 다른 구체예에서, 약 2°C 내지 약 8°C에서 최대 약 24시간 동안 저장된, 제조된 주입 용액은 투여 전에 실온에서 약 30 내지 약 60분 평형 기간 동안 저장된다.

[0206] VI. 본 발명의 조성물의 용도

[0207] 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 및 키트는, 예를 들어, 치료적 유효량 또는 예방적 유효량으로 암의 치료, 및 특정 구체예에서는, B7-H3을 발현하는 암의 치료를 위한 방법에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 치료적 유효량 또는 예방적 유효량으로 암의 치료를 위해 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지 또는 키트로 치료되는 암은 부신암, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 항문암 (예컨대 항문관의 편평 세포 암종 (SCAC)), 방광암, 골암, 뇌암 및 척수암, 유방암 (예컨대 HER2⁺ 유방암 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)), 경동맥 소체 종양, 자궁경부암 (예컨대 HPV-관련 자궁경부암), 연골육종, 척색종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 결합조직성 소원형 세포 종양, 뇌실막종, 자궁내막암 (예컨대 비선택된 자궁내막암, 고 MSI 자궁내막암, dMMR 자궁내막암, 및/또는 POLE 엑소뉴클레아제 도메인 돌연변이 양성 자궁내막암), 유잉 육종, 골의 점액성 연골육종, 담낭암 또는 담도암 (예컨대 담관암종 담도암), 위암, 위식도 접합부 (GEJ) 암, 임신성 영양막 질환, 생식 세포 종양, 교모세포종, 두경부암 (예컨대 두경부의 편평 세포 암종 (SCCHN)), 혈액학적 악성 종양, 간세포 암종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 백혈병 (예컨대 급성 골수성 백혈병), 지방육종/악성 지방종성 종양, 간암 (예컨대 간세포 암종 간암 (HCC)), 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 비-호지킨 림프종 (NHL)), 폐암 (예컨대 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC)), 수모세포종, 흑색종 (예컨대 포도막 흑색종), 수막종, 메르켈 세포 암종, 중피종 (예컨대 중피 인두암), 다발성 내분비선 신생물, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 난소암, 췌장암, 유두상 갑상선 암종, 부갑상선 종양, 소아 암, 말초 신경집 종양, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암 (예컨대 전이성 거세 저항성 전립선암 (mCRPC)), 후부 포도막 흑색종, 전이성 신장암, 간상소체 종양, 횡문근육종, 육종, 피부암, 아동기 소원형 청색 세포 종양 (예컨대 신경아세포종 및 횡문근육종), 연부 조직 육종, 편평 세포 암, 위암, 활막육종, 고환암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 요로상피암, 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 약학적 키트의 포함되는 교육용 자료는 이러한 약학적 조성물이 항문암, 방광암, 유방암, 담도암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 위암, GEJ 암, 두경부암, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 난소암, 전립선암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암에 대해 투여되어야 한다는 것을 지시할 수 있다.

[0208] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 항문암의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 항문암은 SCAC이다.

[0209] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 폐암의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 폐암은 NSCLC이다.

[0210] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 피부암의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 피부암은 흑색종이다. 또 다른 구체예에서, 피부암은 메르켈 세포 암종이다.

[0211] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 두경부암의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 두경부암은 SCCHN이다.

[0212] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 전립선암의 치료에 사용된다. 또 다른 구체예에서, 전립선암은 mCRPC이다.

[0213] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 요로상피암의 치료에 사용된다.

[0214] 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료에 사용되며 이러한 암은 전이성 암이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료에 사용되며 이러한 암은 전이성 암이다.

[0215] 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료를 위한 신보조 요법으로서 사용된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료를 위한 보조 요법으로서 사용된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료를 위한 조합 요법의 구성요소로서 사용된다.

[0216] 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물, 용기, 밀봉된 패키지, 또는 키트는 이러한 암의 치료에 사용되며, 이러한 암은 B7-H3을 발현한다.

[0217] 실시예

[0218] 지금까지 본 발명을 일반적으로 기재하였지만, 이것은 다음 실시예를 참조하면 더 쉽게 이해될 것이며, 이것들은 예시의 방법으로 제공되고 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다.

[0219] 실시예 1

[0220] 에노블리투주맙을 함유하는 약학적 조성물의 개발

[0221] 바이알 내 액체 조성물에서 에노블리투주맙을 포함하는 안정한 무항산화제 약학적 조성물 ("에노블리투주맙 의약품 (DP) 조성물")을 제조하였다.

[0222] 1.1. 예시의 에노블리투주맙 DP 조성물의 표적 생성물 프로파일

[0223] 250 mg 또는 425 mg 바이알에 대한 예시의 에노블리투주맙 DP 조성물의 표적 생성물 프로파일은 하기 표 1에 나타나있다.

표 1

표 1: 125 mg, 250 mg, 425 mg, 500 mg, 및 1200 mg 바이알에 대한 예시의 에노블리투주맙 DP 조성물의 표적 생성물 프로파일	
생성물 속성	표적
투약 형태	주사: 멸균 수용액
바이알 당 단백질 함유량	125 mg 초과, 250 mg 이상, 425 mg 이상, 500 mg 이상, 또는 1,200 mg 이상
용량	250 mg or 425 mg 또는 1,200 mg
단백질 농도	5 mg/mL 이상 (최대 약 200 mg/mL)
유통기한	2 내지 8°C 에서 24 개월 이상
분해물/불순물	안전성 임계치 미만
응집체	5% 미만 증가

[0224]

[0225] 1.2. 10 mM 아세트레이트에서 에노블리투주맙 의약품 (DP) 조성물의 개발

[0226] 초기에, 에노블리투주맙을 pH 6.1의 10 mM 나트륨 포스페이트 (PBS-T) 중의 0.15 M NaCl 및 0.05 mg/mL 폴리소르베이트-80 (PS80)에서 제제화하였으며, 많은 IgG1 항체에 대해 허용 가능한 제제이다. 하지만, 이 조건은 에노블리투주맙 농축물이 냉장될 때 (2 내지 8°C) 탁한 외관을 초래하였다. 다양한 단백질 농도 (21.1 mg/mL 내지 39.4 mg/mL; 표 2에서 나타난 바와 같음)를 테스트하여 2 내지 8°C에서 제제의 시각적 외관에 대한 완충액, pH, 부형제 및 계면활성제의 효과를 결정하였다.

표 2

표 2: 2 내지 8°C 에서 에노블리투주맙 DP 제제의 외관		
제제 (% = W/V)	에노블리투주맙 농도 (mg/mL)	2 내지 8°C 에서의 시각적 외관
PBS-T, pH 6.1	29.3	탁함
pH 5.5, 10 mM Na 아세테이트, 0.05 M NaCl	24.1	약간 흐릿함
pH 5.1, 10 mM Na 아세테이트, 0.05 M NaCl	21.1	투명함
pH 5.1, 10 mM Na 아세테이트, 0.1 mg/mL PS80	38.1	투명함
pH 6.1, 10 mM Na 포스페이트, 0.1 mg/mL PS80	39.4	투명함
pH 5.1, 10 mM Na 아세테이트, 9% 수크로스, 0.1mg/mL PS80	25.1	투명함
pH 5.1, 10 mM Na 아세테이트, 9% 수크로스, 0.1 mg/mL PS80	24.5	투명함

[0227]

[0228]

에노블리투주맙의 안정성을 수크로스, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80 (PS80)의 존재시 pH 5.1 (10 mM 아세테이트 완충액), pH 5.5 (10 mM 아세테이트 완충액) 및 pH 6.1 (10 mM 포스페이트 완충액) 사이에서 비교하였다. 표 2에서 나타난 바와 같이, 에노블리투주맙에 대한 개선된 가용성 성질은 pH를 낮추거나 및/또는 NaCl을 제거하는 것으로부터 기인하였다. 추가적으로, pH 5.1 및 pH 6.1에서 투석여과(diafiltration) 중의 유속은 pH 5.1 조건에 대해 훨씬 더 높은 교환 효율을 나타냈다. 투석여과 유동의 차이는 pH 5.1에서 에노블리투주맙에 대한 더 높은 가용성과 일치하였다. pH 5.1에서 10 mM 나트륨 아세테이트의 존재시 투석여과된 에노블리투주맙 농축물의 추가적인 평가는 호환성 및 분자 안정성을 확립하였으며, 모노머 함유량의 변화가 관찰 가능하지 않았다. 이 제제는 0.2 µm 막을 통해 쉽게 여과되는 항체의 투명한 용액을 수득하였다. 단백질 용액의 교환을 통해 중중 유도되는 현미경 가시성(sub-visible) 입자의 형성을 억제하기 위해, 0.1 mg/mL PS80을 여과된 에노블리투주맙에 추가하였다. 따라서, 이 실시예에서는, 10 mM 나트륨 아세테이트 완충액 (3 mM 빙초산, 7 mM 나트륨 아세테이트) pH 5.1 및 0.1 mg/mL PS80을 추가의 개발을 위한 제제화 완충액으로 선택하였다.

[0229]

1.2.1. 부형제의 평가

[0230]

저장 (예를 들어, 냉장 또는 냉동 저장) 시 에노블리투주맙의 안정성을 향상시킬 수 있는 부형제를 확인하기 위해 추가적인 연구를 실행하였다. 다양한 부형제를 추가하여 pH 5.1에서 10 mM 나트륨 아세테이트 및 0.1 mg/mL PS-80, 또는 pH 6.1에서 10 mM 나트륨 포스페이트 및 0.1 mg/mL PS-80을 함유하는 에노블리투주맙 제제를 추가로 제제화하였다. 거의 등삼투성인 혼합물을 얻기 위해 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 아르기닌, 리신, 글루타민 및 NaCl의 조합을 추가하여 하나의 pH 6.1 제제 및 pH 5.1에서 7개의 다른 제제를 제조하였다. 이들 제제에서 에노블리투주맙 생물물 안정성을 다양한 저장 온도, 실온에서의 교환 스트레스 하에서, 및 냉동 해동 조건 하에서 평가하였다. 테스트된 8개의 에노블리투주맙 제제는 표 3에 나타나있고, 연구 결과는 아래 제공된다.

[0231]

1.2.2. 시각적 외관의 평가

[0232]

2 내지 8°C에서 혼합물의 시각적 외관으로 선택된 부형제의 영향을 먼저 평가하였다. pH 5.1 (아세테이트) 또는 pH 6.1 (포스페이트)에서 에노블리투주맙의 용액은 50 mM NaCl, 50 mM 아르기닌 및 3% 수크로스의 추가로 흐려졌다 (표 3에서 #5, #6 참조). 염기성 아미노산과 3 내지 6% 수크로스의 다른 조합이 또한 혼합 후 흐릿하게 유지되었다 (표 3에서 #3, #7, #8 참조). 투명한 외관은 무염 및 무아르기닌 조건에 대해서만 달성되었다 (표 3에서 #1, #2, #4 참조).

표 3

표 3: 시각적 외관, 냉동안정성 및 에노블리투주맙의 응집에 대한 제제 부형제 및 pH의 효과					
#	제제 부형제(들) (% = W/V)	pH	2 내지 8°C에서의 외관	냉동 해동 (1 & 5 주기 후 % 응집체 변화)	37°C (2 & 4 주 후 % 응집체 변화) ^c
1 ^a	9% 수크로스	5.1	투명함	0.16, -0.18	0.12, 0.87
2 ^a	10% 트레할로스	5.1	투명함	-0.07, 0.45	0.36, 0.38
3 ^a	6% 수크로스, 0.05M 아르기닌	5.1	흐릿함	-0.09, -0.09	0.67, 1.05
4 ^a	6% 수크로스, 1.5% 소르비톨	5.1	투명함	-0.16, -0.18	0.27, 0.76
5 ^a	3% 수크로스, 0.05M 아르기닌, 0.05M NaCl	5.1	흐림	-0.07, 0.05	0.70, 1.39
6 ^b	3% 수크로스, 0.05M 아르기닌, 0.05M NaCl	6.1	흐림	0.04, 0.04	0.9, 1.32
7 ^a	3% 수크로스, 0.05M 리신, 0.05M NaCl	5.1	흐릿함	0.37, 0.59	1.24, 3.25
8 ^a	3% 수크로스, 0.05M 글루타민, 0.05M NaCl	5.1	흐릿함	-0.04, 0.12	0.65, 2.16

^a 10 mM 나트륨 아세테이트 및 0.1 mg/mL PS-80 염기성 제제

^b 10 mM 나트륨 포스페이트 및 0.1 mg/mL PS-80 염기성 제제

^c 응집체 형성은 시간이 흐름에 따라 선형이 아니며; 보고된 속도는 증분값이다

[0233]

[0234]

1.2.3. 냉동 해동 연구

[0235]

pH 5.1에서 7개의 예시의 제제 및 pH 6.1에서 하나의 예시의 제제에서 에노블리투주맙의 안정성에 대한, 5회 주기 동안 80°C에서의 냉동 및 25°C에서의 해동의 영향을 평가하기 위해 냉동/해동 연구를 수행하였다. 샘플을 초기에 및 1 및 5 주기 이후 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피 ("SE-HPLC")에 의해 외관, % 응집체에 대해 분석하였다. 냉동보호는 pH 5.1에서 트레할로스를 함유하는 것 (#2)을 제외한 모든 제제에 대해 유사했고 pH 5.1에서 수크로스-리신-NaCl의 조합은 반복되는 냉동 및 해동 이후 약간 더 높은 수준의 응집체 형성을 나타냈다 (#7). 9% 수크로스 제제는 테스트된 8개 중 외관 및 응집에 대한 냉동 해동 보호 둘 다에서 가장 호환성인 2개의 제제 중 하나이다. 분석 결과는 표 3에서 요약되어 있다.

[0236]

얻어진 결과는 냉동/해동 이후 염화나트륨의 존재시 훨씬 더 많은 현미경 가시성 입자가 형성된다는 것을 나타낸다. 냉동/해동 연구로부터, 9% (90 mg/mL) 수크로스, 0.01% (0.1 mg/mL) PS80, 10 mM 아세테이트 pH 5.1이 에노블리투주맙에 대한 예시의 제제 중 가장 안정하였다.

[0237]

1.2.4. 응집 연구

[0238]

표 3에서 나타난 바와 같이 37°C의 높아진 저장 온도에서 유리 바이알 내 에노블리투주맙에 대한 가속화 안정성 연구를 추후 실행하였다. 이들 조건은 응집체 형성 및 단편화 속도를 인공적으로 향상시키며, 이는 추가된 부형제의 잠재적 안정화 성질을 구별하는 것을 도울 수 있다. 아르기닌-수크로스 조합 (#3) 및 4개의 NaCl 함유 제제 (#5, #6, #7, #8)는 높아진 온도에서 에노블리투주맙을 불안정화시키는 것으로 보였다. 다른 등삼투성 제제에 비해 9% 수크로스의 추가 (#1)는 외관 및 안정성의 일정한 개선을 달성하였다. 따라서, 응집 연구는 또한 9% 수크로스 및 0.1 mg/mL PS80을 함유하는 pH 5.1의 10 mM 나트륨 아세테이트를 포함하는 제제가 에노블리투주맙에 대한 예시의 제제 중 가장 안정하다는 것을 확인하였다.

[0239]

1.3. 20 mM 아세테이트에서 에노블리투주맙 의약품 (DP) 조성물의 개발

[0240] 60 mg/mL 이상의 에노블리투주맙 농도에 대해 추가적인 예시의 제제, 특히 무항산화제 아세테이트 제제를 평가하기 위해 연구를 수행하였다.

[0241] 1.3.1. pH 변화 분석

[0242] 이 연구를 위해 3.7 내지 5.0의 pH를 가진 20 mM 나트륨 아세테이트 완충액을 선택하여 60 mg/mL의 더 높은 농도에서 pH 변화를 평가하였다. 간략히 말하면, 제제화되지 않은 에노블리투주맙을 투석 카세트를 사용하여 3.7, 4.3, 4.5, 4.8, 또는 5.0의 시작 pH를 갖는 20 mM 제제화 완충액으로 2회 완충액 교환하였다. 결과로 생성된 재료를 60 mg/mL로 농축하고 수크로스 (최종 9%) 및 PS80 (최종 0.1%)을 추가하였다. pH, 단백질 농도 (Solo-VPE), 및 퍼센트 고분자량 중 (%HMWS)을 SE-HPLC에 의해 측정하여 각각의 제제의 pH 변화 및 응집체 수준을 평가하였다. 결과는 표 4에 나타나있다.

표 4

표 4: 에노블리투주맙 pH 변화 결과			
투석을 위한 제제 시작 완충액 조건	투석 후 실제 pH	단백질 농도 (mg/mL)	SE-HPLC에 의한 %HMWS
20mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80, pH 3.7	4.5	60.7	1.7
20mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80, pH 4.3	4.8	61.2	1.8
20mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80, pH 4.5	4.9	61.4	1.8
20mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80, pH 4.8	5.0	61.1	1.8
20mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80, pH 5.0	5.2	60.8	2.0

[0243] 모든 제제는 표적 제제로의 완충액 교환 후 pH 변화를 나타내는 것으로 관찰되었다. pH 변화는 시작 완충액 pH가 8.65의 분자 pI에서 더 멀어질 때 더 중요하다. 3.7에서 시작하여 pH 4.5 제제를 발생시키는 pH 완충액에 대한 0.8 pH 단위 변화를 관찰하였고 최종 제제에서 5.2의 pH를 발생시키는 pH 5.0의 시작 pH 완충액을 사용할 때 pH 변화는 0.2로 감소된다. 4.5의 더 낮은 pH에서 20 mM 나트륨 아세테이트 완충액에서 제제화된 60 mg/mL 초과 의 에노블리투주맙은 pH 5.2의 제제화 조건과 비교하여 1.7%의 가장 낮은 %HMWS를 나타내며 가장 높은 %HMWS는 2.0%이었다. %HMWS 결과는 더 낮은 pH 제제에서 관찰된 더 낮은 %HMWS와 함께 응집체 형성에 대한 약간의 pH 의존성을 나타냈다.

[0245] 이미지화된 모세관 등전점 포커싱 (iCIEF)에 의해 결정될 때, 에노블리투주맙이 pH 8.65의 pI를 가진 고도로 대전된 항체이기 때문에 pH 변화 효과가 관찰된다. 이 연구는 에노블리투주맙의 제제, 특히 고농도 제제가 pH 변화된다는 것을 입증하였다. pH 변화는 pH가 증가함에 따라 점진적으로 감소하였다. 또한, 응집체의 형성은 낮은 pH 조건에서 더 낮은 % 응집체가 관찰되기 때문에 부분적으로 pH에 의존적이다. 따라서, 최적의 pH를 더 잘 달성하고 유지할 수 있는 더 높은 완충액 농도 (예를 들어, 20 mM)의 사용은 고농도 에노블리투주맙 제제의 장기 간 안정성을 향상시킬 것이다.

[0246] 1.3.2. 가속화 및 스트레스 열 연구

[0247] 냉동 저장 조건 (-60°C 내지 -80°C), 정상 저장 조건 (2 내지 8°C), 가속화 저장 조건 (23-27°C) 및 스트레스 저장 조건 (38 내지 42°C) 하에서 추가적인 예시의 에노블리투주맙 제제에서 에노블리투주맙 안정성을 모니터링하기 위해 단기간 안정성 연구를 실행하였다. 60 mg/mL 에노블리투주맙을 포함하는 2개의 20 mM 아세테이트 고농도 제제, 및 25 mg/mL 제제를 포함하는 10 mM 아세테이트 저농도 제제를 이 연구에서 평가하였으며, 제제 구성요소, 표적 단백질 농도 및 pH가 표 5에서 제공된다. 에노블리투주맙 제제를 제조하고 멸균 2 mL USP 1형 유리 바이알에 채우기 전에 0.22 µm SterileFlip (PVDF) 필터를 사용하여 멸균 여과하였다. 각각의 바이알을 마개로 막고 무균 조건 하에서 캡핑하였다. 바이알을 냉동 (-60°C 내지 -80°C), 정상 (2 내지 8°C), 가속화 (23 내지 27°C), 및 스트레스 (38 내지 42°C) 저장 조건에서 저장하였다. 에노블리투주맙의 생성물 품질을 외관 검사, 단백질 농도 (Solo-VPE 분광광도계를 사용하여 UV 280 nm), pH, 삼투압 농도, 현미경 가시성 미립자 (광 차폐(light obscuration), HIAC, 선택된 시점), % 고분자량 중 (%HMW) (SE-HPLC) 및 전하 변이체 분포 (IE-HPLC)를 사용하여 평가하였다. 시점 및 저장 조건을 포함하는 안정성 연구 매트릭스는 표 6에서 요약되어 있다.

표 5

표 5: 단기간 안정성 연구 제제 목록					
제제 코드	완충액	%수크로스 (w/v)	%PS80 (w/v)	단백질 농도 (mg/mL)	완충액 pH
20A48-60	20 mM 나트륨 아세테이트	9%	0.01%	60	4.8
20A51-60	20 mM 나트륨 아세테이트	9%	0.01%	60	5.1
10A50-25	10 mM 나트륨 아세테이트	9%	0.01%	25	5.0

[0248]

표 6

표 6: 에노블리투주맙 제제 안정성 연구 매트릭스							
온도/시간	0	1 주	2 주	4 주	2 개월	3 개월	6 개월
-70 ± 2°C				X		X	X
5 ± 3°C	X*			X	X	X	X*
25 ± 2°C			X	X		X	X
40 ± 2°C		X	X	X			

* HIAC 에 의한 현미경 가시성 입자 계수를 이 시점에 수행하였다.

[0249]

[0250]

안정성 연구 결과는 표 7 내지 표 15에 요약되어 있다. 3개의 제제는 모두 근본적으로 가시성 외래 입자 및 단백질성 입자가 없이 투명하고, 연노란색인 것으로 관찰되었다. T=0에서 측정된 단백질 농도, pH 및 삼투압 농도는 표 7에서 나타나있다. 25 mg/mL의 농도로 pH 5에서 10 mM 나트륨 아세테이트에서 제제화된 에노블리투주맙 (10A50-25)은 모든 저장 조건에서 최대 6개월 동안 %HMW 종의 증가를 나타내지 않았다. pH 4.8 (20A48-60) 및 5.1 (20A51-60)에서 60 mg/mL의 더 높은 농도로 20 mM 나트륨 아세테이트에서 제제화된 에노블리투주맙은 냉동 조건 (-70 ± 10°C) 및 정상 저장 조건 (5 ± 3°C) 하에서 최대 6개월 동안 저장될 때 %HMW 종의 유의한 증가를 나타내지 않았다 (표 8 및 표 9). 가속화 (25 ± 2°C) 및 스트레스 (40 ± 2°C) 조건에서 고농도 (60mg/mL) 제제에 대해 %HMW 종의 약간의 증가가 관찰되었다 (표 10 및 표 11). pH 4.8에서 고농도 제제 (20A48-60)는 pH 5.1의 고농도 제제 (20A51-50)와 비교하여 약간 더 낮은 %HMW 종 형성을 나타냈다. pH 4.8에서 고농도 제제는 25 ± 2°C에서 3개월 후 0.3% (1.1% 내지 1.4%)의 증가, 및 40 ± 2°C에서 4주 후 0.4% (1.1% 내지 1.5%)의 증가를 나타냈다. 비교로, 동일한 저장 조건에서 pH 5.1의 고농도 제제는 각각 0.4% (1.1% 내지 1.5%), 0.6% (1.1% 내지 1.7%)의 증가를 나타냈다.

[0251]

IE-HPLC에 의한 대전된 변이체 분포의 추세는 6개월 저장 중에 3개의 제제 모두에 대해 유사했다. 최대 6개월 동안 냉동 (-70 ± 10°C) 및 권장되는 (5 ± 3°C) 저장 조건에서 저장될 때 퍼센트 주요 전하 피크 (%MCP)의 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (표 12 및 표 13). 하지만, %MCP는 25 ± 2°C의 가속화 저장 조건 하에서 3개월 후 ~32%에서 ~24%로 감소하였고 (표 14) 40 ± 2°C의 스트레스 저장 조건 하에서 4주 후 ~32%에서 ~16%로 감소하였다 (표 15). 이 감소는 산성 변이체 (AV) 및 염기성 변이체 (BV) 둘 다의 증가를 동반하였다. 전하 변이체 데이터는 분해 추세에 대해 pH 또는 농도 의존성을 나타내지 않는다.

표 7

표 7: 단기간 안정성 시각 및 삼투압 농도 결과						
제제 코드	시각 ^A			농도 (mg/mL)	pH	삼투압 농도
	선명도	색상	입자			
20A48-60	C	PY	FPP, FNP	61.8	4.8	328
20A51-60	C	PY	FPP, FNP	59.1	5.0	348
10A50-25	C	PY	FPP, FNP	25.3	5.0	331

표 5에서 사용된 축약형: C = 투명함; PY=연노란색; FPP=근본적으로 가시성 단백질성 입자가 없음; FNP= 근본적으로 가시성 외래 입자가 없음.

[0252]

표 8

표 8: -70 ± 2°C 에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			1 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.8	0.1
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1
제제 코드	3 개월			6 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.8	0.2	1.1	98.8	0.1
20A51-60	1.1	98.7	0.1	1.1	98.8	0.1
10A50-25	1.1	98.8	0.2	1.1	98.8	0.2

[0253]

표 9

표 9: 5 ± 3°C 에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			2 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.0	98.8	0.1	1.1	98.7	0.2
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.8	0.1	1.2	98.6	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1	1.0	98.8	0.2
제제 코드	3 개월			6 개월					
	% H	% M	% L	% H	% M	% L			
20A48-60	1.1	98.7	0.2	1.2	98.7	0.2			
20A51-60	1.2	98.6	0.2	1.2	98.6	0.2			
10A50-25	1.0	98.8	0.2	1.0	98.8	0.2			

[0254]

표 10

표 10: 25 ± 2°C 에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			2 주		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.7	0.2
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.2	98.6	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1
제제 코드	1 개월			3 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.6	0.3	1.4	98.1	0.6
20A51-60	1.3	98.5	0.2	1.5	98.0	0.5
10A50-25	1.0	98.8	0.2	1.1	98.5	0.4

[0255]

표 11

표 11: 40 ± 2 °C 에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			1 주		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.3	98.4	0.3
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.4	98.4	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.7	0.2
제제 코드	2 주			4 주		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L
20A48-60	1.4	98.1	0.6	1.5	97.5	1.0
20A51-60	1.5	98.0	0.5	1.7	97.5	0.8
10A50-25	1.1	98.5	0.4	1.1	98.2	0.7

[0256]

표 8 내지 11 에서 사용된 축약형: H=고분자량 종, M= 모노머, L= 저분자량 종

표 12

표 12: -70 ± 2°C 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			1 개월		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.7	32.9	42.4
20A51-60	25.2	32.1	42.7	24.6	32.7	42.7
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.7	33.1	42.2
제제 코드	3 개월			6 개월		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	25.3	31.8	43.0	24.8	32.9	42.3
20A51-60	25.1	31.8	43.1	25.0	32.3	42.7
10A50-25	25.4	32.0	42.7	24.9	32.5	42.5

[0257]

표 13

표 13: $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			2 개월		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.8	33.3	42.0	24.7	32.8	42.5
20A51-60	25.2	32.1	42.7	24.5	33.5	42.0	25.0	32.2	42.8
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.7	32.4	42.9	24.9	32.1	42.9
제제 코드	3 개월			6 개월					
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV			
20A48-60	24.9	31.7	43.4	24.6	30.9	44.5			
20A51-60	25.0	31.5	43.5	24.8	31.2	44.0			
10A50-25	25.3	31.5	43.2	24.6	31.7	43.6			

[0258]

표 14

표 14: $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			2 주		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.6	30.5	44.9
20A51-60	25.2	32.1	42.7	23.8	31.8	44.4
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.0	31.7	44.4
제제 코드	1 개월			3 개월		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	23.7	31.7	44.6	26.4	23.8	49.8
20A51-60	23.9	31.3	44.8	27.0	24.1	48.9
10A50-25	23.9	31.2	45.0	26.6	23.9	49.4

[0259]

표 15

표 15: 40 ± 2 °C 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과						
제제 코드	T=0			1 주		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	27.4	25.6	47.0
20A51-60	25.2	32.1	42.7	27.9	25.5	46.6
10A50-25	25.1	32.3	42.6	27.8	25.5	46.7
제제 코드	2 주			4 주		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	27.7	21.0	51.3	29.6	16.1	54.3
20A51-60	27.9	21.5	50.7	30.1	16.3	53.6
10A50-25	29.6	23.4	47.0	30.2	16.8	53.1

표 12 내지 15 에서 사용된 축약형: AV=산성 변이체; MC=주요 전하 피크; BV=염기성 변이체

요약하면, 이 단기간 안정성 연구는 냉동 (-60°C 내지 -80°C) 및 2 내지 8°C 저장 조건 둘 다에서 3개의 예시의 에노블리투주맙 제제 모두의 안정성을 입증하였으며 6개월 저장 이후 SE-HPLC에 의한 분자량 분포 및 IE-HPLC에 의한 전하 변이체 분포 둘 다에 대해 생성물 품질의 유의한 변화가 없었다. 이 연구의 결과는 가속화 (25 ± 2 °C) 및 스트레스 (40 ± 2°C) 조건에서 % HMWS 형성 속도에 기초하여 pH 5.1과 비교하여 pH 4.8에서 제제화될 때 고농도 제제 (60 mg/mL, 20 mM 나트륨 아세테이트 완충액, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80)가 약간 더 안정하다는 것을 나타낸다. 전하 변이체 분포는 가속화 (25 ± 2°C) 및 스트레스 (40 ± 2°C) 조건에서 농도 또는 pH 의 존적 분해를 나타내지 않았다.

1.4. 제제 개발 요약

상기 제제 개발 연구는 에노블리투주맙이 냉동 (-60°C 내지 -80°C) 및 정상 저장 조건 (2 내지 8°C) 둘 다에서 안정하며 10 mM 아세테이트 제제 (pH 5.1 ± 0.4에서 25 mg/mL 에노블리투주맙, 10 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80) 및 20 mM 아세테이트 제제 (pH 4.8 ± 0.4에서 60 mg/mL, 20 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80)에서 제제화될 때 6개월 저장 후 SE-HPLC에 의한 몰 중량 분포 및 IE-HPLC에 의한 전하 변이체 분포 둘 다에 대해 생성물 품질의 유의한 변화는 없었다는 것을 입증한다.

이들 연구는 또한 다른 기재된 항체 조성물과 대조적으로, 에노블리투주맙이 아세테이트 완충액, 4.4 내지 5.5 의 pH를 가진 수크로스, 및 PS80을 포함하는 약 10 mM 내지 약 20 mM 아세테이트에서 항산화제 (예를 들어, 히스티딘, 메티오닌)를 사용하지 않고 제제화될 수 있다는 것을 입증한다. 특히, 이들 연구는 고농도 에노블리투주맙 DP 조성물에 대한 액체 제제로서 20 mM 아세테이트, 수크로스 및 PS80 (예를 들어, pH 4.8 ± 0.4에서 20 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80)의 사용을 지지한다. 하기 더 상세히 제공된 바와 같이, 추가적인 연구를 고농도 에노블리투주맙 제제에서 수행하였다. 이들 제제 개발 연구에 기초하여, 초기 DP 조성물 (pH 5.1 ± 0.4에서 25 mg/mL 에노블리투주맙, 10 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80)을 정의하였다 (본원에서 "에노블리투주맙 DP1"이라고 불림). 이에 더하여, 제2 DP 조성물 (pH 5.0 ± 0.4에서 25 mg/mL 에노블리투주맙, 10 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80)을 정의하였다 (본원에서 "에노블리투주맙 DP2"라고 불림).

1.5. 에노블리투주맙 DP1 조성물을 공급되는 방법

선택된 에노블리투주맙 DP1 및 DP2 조성물의 구성요소는 각각 하기 표 16A 및 16B에 나타나있다. 에노블리투주맙 DP1 및 DP2 조성물을 표 16A 내지 16B에서 나타난 바와 같이 10 mL 또는 20 mL 1형 보로실리케이트 바이알에서 공급하였다: 250 mg/10 mL (10 mL 바이알) 또는 425 mg/17 mL (20 mL 바이알). DP1 (표 16A) 및 DP2 (표 16B) 조성물은 둘 다 25 mg/mL 에노블리투주맙, 10 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80을 포함하지만, 상이한 이온 농도 및 약간 상이한 표적 pH를 갖는다. DP2 제제는 5.0의 올바른 표적 pH가 달성되고 장기간 안정성 중에 유지된다는 것을 보장한다.

[0267] [표 16A]

표 16A: 에노블리투주맙 DP1 조성물 (250 mg 및 425 mg 바이알) pH 5.1±0.4				
DP 조성물 구성요소	DP 조성	양		
		mL 당	10 mL/바이알	17 mL/바이알
에노블리투주맙	25 mg/mL	25 mg	250 mg	425 mg
빙초산	0.18 mg/mL	0.18 mg	1.8 mg	3.06 mg
나트륨 아세테이트 3 수화물 [^]	0.95 mg/mL	0.95 mg	9.5 mg	16.15 mg
수크로스 (9%)	90 mg/mL	90 mg	900 mg	1530 mg
폴리소르베이트 80 ("PS80") (0.01%)	0.10 mg/mL	0.10 mg	1.0 mg	1.7 mg
주사용수	1 mL 까지 적당량	부피까지 적당량	부피까지 적당량	부피까지 적당량

[0268]

[0269] [표 16B]

표 16B: 에노블리투주맙 DP2 조성물 (125 mg, 250 mg, 425 mg, 및 500 mg 바이알) pH 5.0±0.4					
DP 조성물 구성요소	DP 조성	양			
		5 mL/바이알	10 mL/바이알	17 mL/바이알	20 mL/바이알
에노블리투주맙	25 mg/mL	125 mg	250 mg	425 mg	500 mg
빙초산	0.27 mg/mL	1.35 mg	2.7 mg	4.59 mg	5.4 mg
나트륨 아세테이트 3 수화물 [^]	0.74 mg/mL	3.7 mg	7.4 mg	12.58 mg	14.8 mg
수크로스 (9%)	90 mg/mL	450 mg	900 mg	1530 mg	1800 mg
폴리소르베이트 80 ("PS80") (0.01%)	0.10 mg/mL	0.5 mg	1.0 mg	1.7 mg	2.0 mg
주사용수	1 mL 까지 적당량	부피까지 적당량	부피까지 적당량	부피까지 적당량	부피까지 적당량

[0270]

[0271] 에노블리투주맙 DP1 및 DP2 조성물은 멸균 완충된 수용액으로 공급되었고 20 mm FluroTec[®] 및 B2-40 코팅된 부틸 고무 마개로 캡핑된, USP 및 Ph. Eur.에 따르는 I형 보로실리케이트 10 mL (250 mg/바이알) 또는 20 mL (425 mg/바이알) 유리 바이알에서 제공하였다. 각각의 바이알의 명목상 내용물은 10 mL 또는 17 mL이다. 각각의 바이알을 0.6 mL 과다충전량의 액체로 채웠다. 용량 전달을 위해 에노블리투주맙의 10 mL (250 mg) 및 17 mL (425 mg)의 회수에 충분한 부피를 보장하도록 과다충전량이 포함되었다. 표적 충전 부피, 전달 가능한 부피 및 바이알/주사기 저장(hold up) 부피를 추출 가능 부피 테스트에 의해 결정하였다. 에노블리투주맙 DP1 및 DP2 조성물은 투명에서 약간 유백색이고, 무색에서 연노란색 또는 연갈색 용액이다. 일부 단백질성 에노블리투주맙 입자가 존재할 수 있다. 이 섹션에서 기재된 바와 같이 공급된 에노블리투주맙 DP 조성물을 하기 기재된 투여 호환성과 장기간 및 가속화 안정성 연구에 사용하였다.

[0272] 실시예 2

[0273] 에노블리투주맙 DP1 조성물 IV 투여 호환성 연구

[0274] 에노블리투주맙 DP1 조성물은 단일 용량 바이알에서 이용 가능하고 생리식염수 (0.9% 염화나트륨 주사, USP)에서 희석 후 정맥내 (IV) 투입으로 투여된다. 희석배수는 투여되는 양에 기초하여 계산되며, 예를 들어, 중량-기준 용량에 대해, 환자의 체중 및 용량이 양을 계산하는데 사용된다. 광범위한 용량을 수용하기 위해 호환성을 테스트하였다: 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg.

2.1. 에노블리투주맙 DP1을 이용한 사용 중 호환성 연구의 개요

투입물을 제조하기 위해, 에노블리투주맙 DP1의 용액 희석이 생리식염수를 함유하는 주사기 또는 IV 투여 백에서 수행된다. 투입 용액은 상업적으로 이용 가능한 IV 펌프 및 IV 투여 튜빙(tubing) 세트를 이용하여 용량별로 제조된 0.9% 염화나트륨 IV 백, 또는 주사기로부터 환자에게 투여된다. 하기 더 상세히 기재된 바와 같이, 25℃에서 최대 24시간 동안 용량별로 제조된 에노블리투주맙의 희석 및 저장 및 120분 IV 투입 기간 동안 비여과 및 여과 IV 투입 세트를 사용하여 에노블리투주맙의 IV 투여로 안정성 및 호환성 연구를 수행하였다.

초기 호환성 연구에서, 에노블리투주맙 DP 조성물은 병원에서 흔히 사용되는 것과 동일한 조성, 즉, 폴리프로필렌의 주사기, 또는 병원에서 흔히 사용하는 것과 동일한 조성, 즉, 폴리올레핀의 IV 백에서 희석되었으며, 이것은 25℃로 유지되었다. 테스트 주사기에서의 희석 계획은 브라켓팅 접근법을 따랐으며, 이에 의해 저용량 및 고용량 농도를 나타내는 두 가지 용량 (0.0450 mg/mL 및 5.59 mg/mL)을 소구경(small bore) IV 확장 세트를 가진 20 mL 폴리프로필렌 주사기에서 테스트하였다. 테스트 IV 백에서의 희석 계획은 브라켓팅 접근법을 따랐으며, 이에 의해 고용량 및 저용량 에노블리투주맙 농도를 나타내는 다수의 약물 농도 (0.0270 mg/mL, 0.135 mg/mL 및 5.59 mg/mL)를 표준 IV 투여 세트를 가진 폴리올레핀 IV 백 (50 mL 및 250 mL 크기)에서 테스트하였다. 브라켓팅 접근법 및 사용된 재료의 개요는 표 17에 나타나있다.

표 17

표 17: 에노블리투주맙 DP 조성물의 희석을 위한 브라켓팅 접근법		
테스트된 농도	투여 용기	IV 투여 세트
0.045 mg/mL	20 mL 폴리프로필렌 주사기	소구경 IV 확장 세트
5.59 mg/mL	20 mL 폴리프로필렌 주사기	소구경 IV 확장 세트
0.027 mg/mL	250 mL 폴리올레핀 IV 백	표준 IV 투여 세트
0.135 mg/mL	50 mL 폴리올레핀 IV 백	표준 IV 투여 세트
5.59 mg/mL	50 mL 폴리올레핀 IV 백 250 mL 폴리올레핀 IV 백	표준 IV 투여 세트

에노블리투주맙의 구조적 온전성을 크기 배제 크로마토그래피 (SE-HPLC) 및 UV 분광광도법에 의한 단백질 농도 회복에 의해 평가된 모든 조건 및 시점 하에서 유지하였다. 이들 연구는 폴리프로필렌 주사기 및 폴리올레핀 IV 백 내에서 0.9% 염화나트륨에 희석될 때 임상 투여를 위한 에노블리투주맙의 안정성 및 호환성을 지지한다.

2.2. 폴리프로필렌 주사기 및 소구경 IV 확장 세트와의 에노블리투주맙 DP1 조성물 사용 중 호환성의 평가

20 mL 폴리프로필렌 주사기에서 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성의 평가를 위해서, 두 가지 테스트 농도의 에노블리투주맙을 각각 다수의 주사기에서 제조하였고, 그 다음에 25℃에서 인큐베이션하였다.

2.2.1. 연구 설계

에노블리투주맙을 생리식염수를 함유하는 20 mL 폴리프로필렌 주사기에서 생리식염수로 0.045 mg/mL 및 5.59 mg/mL의 농도로 희석하였다 (표 15). 주사기를 25℃에서 0, 4, 8 및 24시간 동안 유지하였다. 폴리프로필렌 주사기에 노출되지 않은 대조군 샘플을 동시에 제조하였고 2 내지 8℃에서 0, 4, 8 및 24시간 동안 유지하였다. 샘플을 용량 제조의 완료시 (T=0) 및 각각의 시점에 (4, 8, 및 24시간) 각각의 주사기로부터 수거하였다. 각 시점에, 분석을 위해 샘플을 2개의 주사기로부터 회수하였다. 각각의 주사기를 단일 시점에만 사용하였다.

소구경 IV 확장 세트 (20 mL 주사기와 함께 사용됨)를 통과하는 동안 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성을 평가하기 위해서, 두 가지 테스트 농도의 에노블리투주맙을 각각 4개의 20 mL 주사기에서 제조하였고, 25℃에서 4 내지 6시간 동안 인큐베이션하였다. 각 농도의 주사기 중 2개의 내용물을 IV 확장 세트 연구를 위한 대조군 샘플로서 제거하였다. 나머지 주사기를 소구경 IV 확장 세트에 부착시키고, 그 내용물을 주사기 펌프를 사용하여 120분의 기간에 걸쳐 확장 세트를 통과시켰다. 하나의 주사기의 전체 내용물을 단일 용기에 수거하고 분석하였다. 두 개의 투여 세트를 각 농도에 대해 분석하였다.

2.2.2. 결과

이들 연구의 결과는 모든 테스트군에 대해 폴리프로필렌 주사기에서 최대 24시간 인큐베이션하는 동안 또는 소

구경 IV 확장 세트의 통과로 단백질 회수 (IgG 농도)와 외관 및 크기 분포 (SE-HPLC)에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다는 것을 입증한다. 20 mL 주사기에서 최대 24시간 동안 인큐베이션한 후 또는 IV 확장 세트를 통과한 후 에노블리투주맙의 회수율은 97.2% 이상이었으며, IgG 모노머 (% 모노머), 응집체 (% HMW)의 상대적인 양, 또는 단편, 단축된 항체 형태, 및 유리 경쇄 또는 중쇄의 상대적인 양 (% LMW)의 유의한 변화가 없었다.

[0287]

폴리프로필렌 주사기 및 소구경 IV 확장 세트의 사용과 함께 투여 혼합물로서 생리식염수를 이용한 사용 중 호환성 연구의 대표적인 결과는 표 18 및 표 19에 나타나있다. 표시된 각 시점 (0, 4, 8, 및 24시간)에, 분석을 위해 2개의 주사기로부터 샘플을 회수하였다; 2개의 주사기 각각에 대한 개개의 결과가 나타나있다. 각각의 주사기는 단일 시점에 대해서만 사용되고 단백질 농도 (IgG % 회수) 및 구조적 온전성 (SE-HPLC에 의해)에 대해 분석되었다.

표 18

표 18: 20 mL 폴리프로필렌 주사기에서 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성					
테스트 농도	시점	IgG %회수 ^a	SE-HPLC		
			%모노머 ^b	%HMW ^c	%LMW ^d
0.0450 mg/mL	대조군	104.0	99.1	0.9	0.1
	0 hr	97.2	99.0	0.9	0.1
		99.6	98.9	1.0	0.1
	4 hr	103.0	98.9	0.9	0.2
		97.2	98.7	1.2	0.1
	8 hr	111.3	99.0	1.0	0.1
		110.5	99.1	0.8	0.0
	24 hr	111.1	99.0	1.0	0.0
		113.5	99.2	0.7	0.0
5.59 mg/mL	대조군	98.9	98.6	1.4	0.1
	0 hr	100.4	99.0	1.1	0.0
		100.4	98.6	1.3	0.1
	4 hr	101.6	98.7	1.3	0.0
		101.8	98.5	1.5	0.0
	8 hr	101.8	98.6	1.4	0.1
		102.2	98.6	1.4	0.0
	24 hr	102.4	98.9	1.1	0.1
		102.0	98.3	1.7	0.1

[0288]

표 19

표 19: 소구경 IV 확장 세트에서 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성					
테스트 농도	시점	IgG %회수 ^a	SE-HPLC		
			%모노머 ^b	%HMW ^c	%LMW ^d
0.0450 mg/mL	대조군	106.2	98.7	1.2	0.1
		105.8	99.0	1.0	0.1
	IV 튜빙 후	103.6	99.2	0.8	0.0
		102.5	99.3	0.7	0.0
5.59 mg/mL	대조군	100.4	99.0	0.8	0.0
		100.0	98.7	1.3	0.1
	IV 튜빙 후	101.6	98.6	1.5	0.0
		101.4	98.8	1.2	0.0

표 18 및 표 19에서 사용된 각주:

- IgG %회수는 테스트 물품의 측정된 IgG 농도 나누기 관련된 기준값으로 계산된다. 대조군 샘플에 대한 기준값은 이론상 테스트 농도였다. T=0, T=4, T=8, 및 T=24 시간 샘플 또는 IV 튜빙 후 샘플의 기준값은 2 개의 대조군 샘플의 측정된 평균값이었다.
- %모노머는 SE-HPLC 모노머 피크 면적 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각각의 테스트 샘플에 대한 %모노머는 동일한 용량 수준의 대조군 샘플과 비교되어야 한다.
- % HMW - 고분자량 중, 예컨대 다이머 및 더 큰 형태는 IgG 모노머보다 높은 명백한 분자량을 가진 모든 SE-HPLC 피크의 합계 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각 샘플에 대한 %HMW는 동일 용량 수준의 대조군 샘플과 비교된다.
- LMW - 저분자량; IgG 모노머보다 낮은 명백한 분자량을 가진 중, 예컨대 항체 단편 및 회합되지 않은 중쇄 또는 경쇄. %LMW는 IgG 모노머보다 낮은 명백한 분자량을 가진 모든 SE-HPLC 피크의 합계 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각 샘플에 대한 %LMW는 동일한 용량 수준의 대조군 샘플과 비교된다.

[0289]

[0290]

2.3. 폴리올레핀 IV 백 및 표준 IV 투여 세트를 이용하여 에노블리투주맙 DP 조성물의 사용 중 호환성의 평가

[0291]

폴리올레핀 IV 백에서 에노블리투주맙 DP1 조성물의 호환성 및 안정성의 평가를 위해서, 50 mL 및 250 mL IV 백을 각각의 저농도 및 고농도의 에노블리투주맙 DP1 조성물로 제조하고 (표 16A) 그 다음에 25°C에서 인큐베이션하였다.

[0292]

2.3.1. 연구 설계

[0293]

에노블리투주맙 DP1 조성물을 생리식염수 (50 mL 또는 250 mL)를 함유하는 폴리올레핀 IV 백에서 세 가지 농도 (0.027 mg/mL, 0.135 mg/mL, 및 5.59 mg/mL)로 희석하였다. 별도의 날 (연구 1 및 연구 2)에 각각의 크기 및 농도에 대해 2개의 테스트 백을 제조하였다. IV 백을 25°C에서 0, 4, 8, 및 24시간 동안 유지하였다. 대조군 샘플을 동시에 제조하였고 2 내지 8°C에서 0, 4, 8, 및 24시간 동안 유지하였다. 각각의 시점에 대해, 분석을 위해 각각의 IV 백으로부터 샘플을 회수하였다.

[0294]

IV 백에서 테스트된 저농도는 6.75 mg의 추정 저용량에 기초하였으며, 0.15 mg/kg 용량 수준을 받은 45 kg 임상 대상체와 동등하였다. 테스트된 각각의 저농도는 250 mL IV 백에서 0.0270 mg/mL 및 50 mL IV 백에서 0.135 mg/mL이었다. 테스트된 고농도는 1800 mg의 추정 고용량을 기초로 하였으며, 15 mg/kg 용량 수준을 받은 120 kg 대상체와 동등하다. 이 용량을 250 mL IV 백에서 테스트하여, 5.59 mg/mL의 최종 농도 (식염수 250 mL을 함유하는 IV 백에 추가된 25 mg/mL 의약품 72.0 mL)를 제공하였다. 5.59 mg/mL의 이 농도를 50 mL IV 백에서 상위 브라켓팅 농도로서 테스트하였다.

[0295]

IV 백에서 희석된 에노블리투주맙 DP 조성물의 4 내지 6시간 인큐베이션이 완료된 후 튜빙 세트를 IV 백에 부착함으로써 표준 IV 튜빙 세트를 통한 투입의 시뮬레이션을 달성하였다. 투입 시뮬레이션을 시작할 때 대조군 샘

플 (5 mL)을 IV 백으로부터 직접 제거하였고, 나머지 투입 용액을 대략 120분에 걸쳐 튜빙 세트를 통과시켰다. 하나의 IV 백의 내용물을 단일 샘플 용기로 수거하고, 분석하였다. 세 가지 테스트 농도를 별도의 날 (연구 1 및 연구 2)에 비여과 및 여과 (멸균, 비발열원성, 저 단백질 결합 폴리에테르설폰 (PES) 0.2 μ M 인-라인 필터) IV 투여 세트 둘 다를 이용하여 각각 2회 테스트하였다.

2.3.2. 결과

이들 연구의 결과는 모든 테스트 군에 대해 폴리올레핀 IV 백 내에서 생리식염수에서 최대 24시간 인큐베이션하는 동안 또는 표준 IV 확장 세트의 통과로 단백질 회수 (IgG 농도)와 외관 및 크기 분포 (SE-HPLC)에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다는 것을 입증한다. IV 백에서 최대 24시간 동안 인큐베이션한 후 또는 IV 확장 세트를 통과한 후 (비여과 또는 여과; 120분에 걸쳐) 에노블리투주맙의 회수율은 각각 85.9% 이상 및 95.2% 이상이었으며, IgG 모노머 (% 모노머), 응집체 (% HMW)의 상대적인 양, 또는 단편, 단축된 항체 형태, 및 유리 경쇄 또는 중쇄의 상대적인 양 (% LMW)의 유의한 변화가 없었다.

폴리올레핀 IV 백 및 표준 IV 확장 세트의 사용과 함께 투여 혼합물로서 생리식염수를 이용한 사용 중 호환성 연구의 대표적인 결과는 표 20 내지 22에 나타나있다. 표시된 각 시점 (0, 4, 8, 및 24시간)에, 분석을 위해 IV 백으로부터 샘플을 회수하였다. 각각의 연구 (연구 1 및 연구 2) 내에서, 단일 백을 각각의 테스트 농도로 제조하였으며, 그것으로부터 T=0, 4, 8, 및 24시간에 대해 샘플을 회수하였다. 각각의 샘플은 단일 시점에 대해서만 사용되고 단백질 농도 (IgG % 회수) 구조적 온전성 (SE-HPLC에 의해)에 대해 분석되었다.

표 20

표 20: 50 mL 폴리올레핀 IV 백에서 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성					
테스트 농도	시점	IgG %회수 ^a	SE-HPLC		
			%모노머 ^b	%HMW ^c	%LMW ^d
0.135 mg/mL, 연구 1	대조군	103.7	99.1	0.9	0.0
	0 hr	97.9	99.2	0.9	0.0
	4 hr	97.1	99.3	0.7	0.0
	8 hr	95.0	99.3	0.8	0.0
	24 hr	95.0	99.4	0.7	0.0
0.135 mg/mL, 연구 2	대조군	102.2	99.0	0.9	0.0
	0 hr	97.1	99.0	0.9	0.0
	4 hr	96.4	99.3	0.6	0.0
	8 hr	95.7	99.3	0.7	0.0
	24 hr	94.2	99.2	0.8	0.0
5.59 mg/mL, 연구 1	대조군	101.1	99.0	1.0	0.0
	0 hr	98.9	98.8	1.3	0.0
	4 hr	99.3	98.8	1.3	0.0
	8 hr	99.3	98.6	1.3	0.0
	24 hr	100.7	98.6	1.4	0.0
5.59 mg/mL, 연구 2	대조군	101.6	98.7	1.3	0.0
	0 hr	98.6	98.7	1.3	0.0
	4 hr	98.4	98.6	1.4	0.0
	8 hr	97.9	98.9	1.2	0.0
	24 hr	98.4	98.7	1.3	0.0

표 21

표 21: 250 mL 폴리올레핀 IV 백에서 에노블리투주맙의 호환성 및 안정성					
테스트 농도	시점	IgG %회수 ^a	SE-HPLC		
			%모노머 ^b	%HMW ^c	%LMW ^d
0.0270 mg/mL, 연구 1	대조군	92.2	99.4	0.6	0.0
	0 hr	106.0	99.3	0.7	0.0
	4 hr	103.2	99.3	0.6	0.0
	8 hr	97.6	99.4	0.7	0.0
	24 hr	95.6	99.4	0.7	0.0
0.0270 mg/mL, 연구 2	대조군	99.6	98.9	1.1	0.0
	0 hr	88.5	99.0	1.1	0.0
	4 hr	88.8	99.5	0.5	0.0
	8 hr	90.7	99.1	0.9	0.0
	24 hr	85.9	99.4	0.7	0.0
5.59 mg/mL, 연구 1	대조군	101.1	99.0	1.0	0.0
	0 hr	98.9	98.8	1.3	0.0
	4 hr	99.8	98.8	1.3	0.0
	8 hr	99.1	98.7	1.3	0.0
	24 hr	101.2	98.8	1.2	0.0
5.59 mg/mL, 연구 2	대조군	101.6	98.7	1.3	0.0
	0 hr	99.5	98.7	1.3	0.0
	4 hr	101.8	98.6	1.5	0.0
	8 hr	98.8	98.9	1.2	0.0
	24 hr	99.5	98.8	1.2	0.0

[0300]

표 22

표 22: 표준 IV 투여 세트에서 에노블리투주마의 호환성 및 안정성					
테스트 농도	시점	IgG %회수 ^a	SE-HPLC		
			%모노머 ^b	%HMW ^c	%LMW ^d
비여과 표준 IV 투여 세트					
0.0270 mg/mL, 연구 1	대조군	93.3	99.2	0.8	0.0
	IV 튜빙 후	95.2	99.3	0.7	0.0
0.0270 mg/mL, 연구 2	대조군	88.9	99.4	0.5	0.0
	IV 튜빙 후	97.1	99.0	0.9	0.0
0.135 mg/mL, 연구 1	대조군	100.7	99.2	0.8	0.0
	IV 튜빙 후	100.0	99.2	0.8	0.0
0.135 mg/mL, 연구 2	대조군	98.5	99.2	0.9	0.0
	IV 튜빙 후	100.8	99.0	0.9	0.0
5.59 mg/mL, 연구 1	대조군	101.4	98.7	1.2	0.0
	IV 튜빙 후	99.3	98.5	1.5	0.1
5.59 mg/mL, 연구 2	대조군	101.1	98.7	1.3	0.0
	IV 튜빙 후	99.1	98.5	1.5	0.0
여과된 (0.2 mM) 표준 IV 투여 세트					
0.0270 mg/mL, 연구 1	대조군	90.4	99.3	0.6	0.0
	IV 튜빙 후	103.7	99.3	0.7	0.0
0.0270 mg/mL, 연구 2	대조군	87.0	99.3	0.7	0.0
	IV 튜빙 후	102.1	99.3	0.7	0.0
0.135 mg/mL, 연구 1	대조군	100.7	99.2	0.8	0.0
	IV 튜빙 후	98.5	99.2	0.8	0.0
0.135 mg/mL, 연구 2	대조군	99.3	99.1	0.9	0.0
	IV 튜빙 후	99.3	99.2	0.9	0.0
5.59 mg/mL, 연구 1	대조군	101.1	98.8	1.1	0.0
	IV 튜빙 후	99.5	98.7	1.2	0.0
5.59 mg/mL, 연구 2	대조군	100.7	98.6	1.4	0.0
	IV 튜빙 후	99.6	98.3	1.7	0.0

표 20 내지 22에서 사용된 각주:

- IgG %회수는 테스트 물품의 측정된 IgG 농도 나누기 관련된 기준값으로 계산된다. 대조군 샘플에 대한 기준값은 이론상 테스트 농도였다. T=0, T=4, T=8, 및 T=24 시간 샘플 또는 IV 튜빙 후 샘플의 기준값은 동일한 연구 (1 또는 2)의 대조군 샘플의 측정된 값이었다.
- %모노머는 SE-HPLC 모노머 피크 면적 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각각의 테스트 샘플에 대한 %모노머는 동일한 용량 수준의 대조군 샘플과 비교되어야 한다.
- % HMW - 고분자량 중, 예컨대 다이머 및 더 큰 형태는 IgG 모노머보다 높은 명백한 분자량을 가진 모든 SE-HPLC 피크의 합계 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각 샘플에 대한 %응집체는 동일 용량 수준의 대조군 샘플과 비교되어야 한다.
- LMW - 저분자량; IgG 모노머보다 낮은 명백한 분자량을 가진 중, 예컨대 항체 단편 및 회합되지 않은 중쇄 또는 경쇄. %LMW는 IgG 모노머보다 낮은 명백한 분자량을 가진 모든 SE-HPLC 피크의 합계 나누기 모든 피크의 합계로 계산된다. 각 샘플에 대한 %LMW는 동일한 용량 수준의 대조군 샘플과 비교되어야 한다.

2.3.3. 에노블리투주맙 DP 조성물 호환성 연구의 결론

에노블리투주맙 DP1 조성물은 0.05 내지 5.6 mg/mL의 범위의 농도의 20 mL 폴리프로필렌 주사기에서 및 0.03 내지 5.6 mg/mL의 농도의 폴리올레핀 IV 백에서 생리식염수 용액과 호환성인 것으로 나타났다. 에노블리투주맙 DP 조성물은 또한 소구경 IV 확장 세트 및 표준 IV 투여 세트와 호환성인 것으로 나타났다. 결과는 120 min의 에노블리투주맙 IV 용액 투여 시간 및 실온에서 최대 6시간 및 2 내지 8℃에서 24시간 동안 IV 백 조제물의 저장을 지지한다. 추가적으로, 결과는 에노블리투주맙의 정맥내 투입을 위한 0.2 μm 인-라인 PES 필터의 사용을 지지한다.

실시예 3

에노블리투주맙 DP1 조성물 장기안 및 가속화 안정성 연구

마개로 막아진 10 mL 또는 20 mL 유리 바이알에서 에노블리투주맙 DP1 조성물의 장기안 및 가속화 안정성 연구를 수행하였다. 최대 48개월 동안 2 내지 8℃의 권장되는 조건에서 저장된 에노블리투주맙 DP1 조성물 및 최대 6개월 동안 23 내지 27℃의 가속화 조건에서 저장된 에노블리투주맙 DP1 조성물에 대해 안정성을 평가하였다.

3.1. 실험 계획

2 내지 8℃ 및 23 내지 27℃ 저장 조건에서 수행된 테스트의 개요 및 일반적으로 평가되는 간격은 각각 표 23A 및 23B에서 제공된다. 이들 연구는 에노블리투주맙 DP1 조성물의 17개의 상이한 로트(lot)에서 수행되었다. 대부분의 연구를 바이알을 수직으로 세운 상태로 실행하였고 적어도 하나는 바이알을 뒤집어진 상태로 실행하였다.

[표 23A]

표 23A: 2 내지 8℃에서 뒤집어진 상태의 바이알에서 에노블리투주맙 DP1 조성물의 안정성 테스트											
테스트 설명	테스트 간격 (개월)										
	0	3	6	9	12	18	24	30 ^c	33 ^c	36	48
A ₂₈₀ 에 의한 단백질 농도	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B7-H3 결합에 의한 효능	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FcγRIIIa 결합에 의한 효능	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
환원성 CE-SDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
비환원성 SDS-PAGE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
멸균성	X	NS	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X
IE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
외관	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
삼투압 농도	X	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X	X
현미경 가시성 미립자	X	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X	X

[0312] [표 23B]

표 23B: 23 내지 27°C 에서 수직으로 세운 바이알에서 에노블리투주맙 DP1 조성물의 안정성 테스트					
테스트 설명*	테스트 간격 (개월)				
	0	1	3	5	6
A ₂₈₀ 에 의한 단백질 농도	X	X	X	X	X
B7-H3 결합에 의한 효능	X	X	X	X	X
FcγRIIIa 결합에 의한 효능	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X
환원성 CE-SDS	X	X	X	X	X
비환원성 SDS-PAGE	X	X	X	X	X
IE-HPLC	X	X	X	X	X
외관	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
삼투압 농도	X	NS	NS	NS	X
현미경 가시성 미립자	X	X	X	X	X

표 23A 내지 23B 에서 사용된 축약형: CE-SDS = 나트륨 도데실 설페이트의 존재 하에서의 모세관 전기영동; SE-HPLC = 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피; SDS-PAGE=나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동; IE-HPLC= 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피; NS = 예정되지 않음 (이 시점에 분석이 필요없다는 것을 나타냄).

[0313]

[0314]

3.2. 결과

[0315]

2 내지 8°C에서 48개월 동안, 및 25°C에서 6개월 동안 저장된 에노블리투주맙 DP 조성물의 대표적인 로트에 대한 모든 테스트의 결과는 각각 표 24A, 24B, 및 표 25에서 제공된다. 검정 효능, 순도, 및 단백질 안정성 (모노머와 산성 및 염기성 변이체)에 대한 추가적인 상세한 설명을 하기 요약에서 제공된다.

[0316] [표 24A]

표 24A: 안정성 데이터, 에노블리투주맙 DP1 조성물 (2 내지 8°C; 뒤집어진 상태의 바이알)						
테스트		시간 (개월)				
		0	3	6	9	12
단백질 농도 (mg/mL)		24.9	25.0	25.0	25.1	25.2
효능, B7-H3 결합 (%)		96	88	93	83	104
효능, FcγRIIIa 결합 (%)		115	99	106	104	110
SE-HPLC	% Mono	97.7	97.6	97.5	97.3	97.3
	% HMW	2.1	2.3	2.4	2.6	2.6
	% LMW	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
환원성 CE-SDS		97.8	98.6	98.0	97.9	98.5
비환원성 SDS-PAGE		98.2	98.6	98.5	97.1	98.3
IE-HPLC	% MCP	21.6	26.1	25.8	29.9	28.0
	% AV	33.8	31.3	35.5	28.3	30.2
	% BV	44.6	42.6	38.7	41.8	41.8
외관, 선명도		C	C	C	C	C
외관, 색상		Y	PY	PY	PY	PY
외관, 가시성 입자		FNP, CPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
삼투압 농도 (mOsm/kg H ₂ O)		300	NS	291	NS	305
평균 가시성 미립자	P ≥ 2 μm	8182	NS	8160	NS	75708
	P ≥ 10 μm	130	NS	134	NS	252
	P ≥ 25 μm	3	NS	58	NS	2
멸균성		NG	NS	NS	NS	NG

[0317]

[0318] [표 24B]

표 24B: 안정성 데이터, 에노블리투주압 DP1 조성물 (2 내지 8°C; 뒤집어진 상태의 바이알)							
테스트		시간 (개월)					
		18	24	30	33	36	48
단백질 농도 (mg/mL)		25.1	25.5	25.1	25.0	25.0	25.1
효능, B7-H3 결합 (%)		103	89	89	95	94	113
효능, FcγRIIIa 결합 (%)		116	116	116	110	130	108
SE-HPLC	% Mono	97.3	97.3	97.0	96.7	97.0	96.8
	% HMW	2.5	2.5	2.8	2.9	2.7	2.9
	% LMW	0.2	0.2	0.2	0.5	0.2	0.3
환원성 CE-SDS		98.0	99.1	98.1	98.4	98.0	97.0
비환원성 SDS-PAGE		98.0	98.5	97.2	95.0	97.3	95.9
IE-HPLC	% MCP	28.7	30.1	29.8	30.0	29.9	25.6
	% AV	33.1	28.8	28.9	28.2	28.2	33.5
	% BV	38.2	41.1	41.3	41.7	41.8	40.9
외관, 선명도		C	SO	C	C	SO	SO
외관, 색상		PY	PY	PY	PY	PY	L
외관, 가시성 입자		FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
pH		5.2	5.2	5.2	NA	5.2	5.2
삼투압 농도 (mOsm/kg H ₂ O)		NS	305	294	303	294	289
평균 가시성 미립자	P ≥ 2 μm	NS	80925	150765	349455	138794	241511
	P ≥ 10 μm	NS	1447	2378	4300	662	3458
	P ≥ 25 μm	NS	35	6	23	1	5
멸균성		NS	NG	NG	NG	NA	NG

[0319]

표 25

표 25: 안정성 데이터, 에노블리투주맙 DP1 조성물 (25 ± 2°C; 수직으로 세워진 바이알)						
테스트		시간 (개월)				
		0	1	3	5	6
단백질 농도 (mg/mL)		24.9	25.0	25.0	26.0	25.0
효능, B7-H3 결합 (%)		96	93	79	75	68
효능, FcγRIIIa 결합 (%)		115	105	93	93	106
SE-HPLC	% Mono	97.7	97.4	97.1	96.8	96.8
	% HMW	2.1	2.3	2.5	2.6	2.6
	% LMW	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7
환원성 CE-SDS		97.8	97.7	98.3	97.5	98.5
비환원성 SDS-PAGE		98.2	98.6	97.8	98.7	98.6
IE-HPLC	% MCP	21.6	25.8	23.7	19.6	17.6
	% AV	33.8	34.0	33.2	36.2	37.1
	% BV	44.6	40.2	43.1	44.2	45.2
외관, 선명도		C	C	C	C	C
외관, 색상		Y	L	PY	PY	PY
외관, 가시성 입자		FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, CPP	FNP, FPP
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3
삼투압 농도 (mOsm/kg H ₂ O)		300	NS	NS	NS	297
현미경 가시성 미립자	P ≥ 2 μm	8182	NS	NS	NS	16020
	P ≥ 10 μm	130	NS	NS	NS	138
	P ≥ 25 μm	3	NS	NS	NS	5

표 24A 내지 24B 및 표 25에서 사용된 축약형: Mono = 모노머, HMW = 고분자량 중, LMW = 저분자량 중; MCP = 주요 전하 피크, AV = 산성 변이체, BV = 염기성 변이체; SO = 약간 유백색; PY = 연노란색; C = 투명함; FNP = 근본적으로 가시성 외래 입자가 없음; FPP = 근본적으로 가시성 단백질성 입자가 없음; CPP = 가시성 단백질성 입자를 함유함; P = 입자; NS = 예정되지 않음, 이 시점에 테스트가 필요없다는 것을 나타냄; NA = 기술적 오류로 인해 이용 불가능; NG = 성장하지 않음.

[0320]

[0321]

조사된 에노블리투주맙 DP1 조성물의 모든 로트에 대한 안정성 데이터는 현미경 가시성 미립자를 제외하고 2 내지 8°C의 의도된 장기간 저장 조건에서 36 내지 48개월 동안 허용 가능한 한계 내에 있었다. 현미경 가시성 미립자 (P ≥ 2 μm 및 P ≥ 10 μm)는 2 내지 8°C에서 대략 12개월의 저장 후 시작하여 일부 로트에서 증가하였다. 다른 모니터링된 파라미터에 대해 분석 절차의 가변성을 넘어서는 추가적인 변화는 관찰되지 않았다.

[0322]

25 ± 2°C의 가속화 저장 조건에서, 조사된 모든 로트는 6개월 동안 허용 가능한 한계 내에 있었다. SE-HPLC에 의해 효능 (B7-H3 결합) 및 순도의 약간의 감소가 관찰되었다. 가속화 조건 하에서 효능 및 순도의 이러한 변화는 단백질에 대해 예상치 못한 것은 아니며 결과는 허용 가능한 한계 내에 있었다. IE-HPLC에 의한 불균질성은 대표적인 로트를 포함한 일부 로트에서 모노머 순도의 적당한 감소 및 산성 변이체의 적당한 증가를 나타냈다. 산성 변이체는 주로 탈아미드화 생성물을 함유한다. 가속화 저장 조건 하에서 다른 모니터링된 파라미터에 대해 분석 절차의 가변성을 넘어서는 변화는 관찰되지 않았으며, 에노블리투주맙 DP1 조성물의 강력한 안정성을 입증한다.

[0323]

3.3. 안정성 결론

[0324]

에노블리투주맙 DP1 조성물의 다수의 로트에 대한 안정성-표시 방법으로부터의 정량적 데이터의 상기 분석은 2 내지 8°C의 권장되는 저장 조건에서 적어도 24개월의 유통기한을 지지한다. 표 24A 내지 24B 및 표 25에서 나타난 대표적인 안정성 데이터는 또한 정량적 및 반정량적 또는 비정량적인 모든 다른 테스트에서 적어도 24개월

동안 허용 가능한 한계 내에서 유지되고 적어도 약 24개월의 유통기한을 지지하며, 상한은 적어도 약 36 내지 적어도 약 48개월이다.

실시예 4

고농도의 에노블리투주맙을 함유하는 약학적 조성물에 대한 안정성 연구

액체 조성물에서 고농도의 에노블리투주맙을 포함하는 안정한 무항산화제 약학적 조성물을 제조하였다. 에노블리투주맙을 pH 4.8에서 20 mM 나트륨 아세테이트, 9% 수크로스, 및 0.01% PS80 중의 60 mg/mL (Ac60) 또는 120 mg/mL (Ac120)의 농도로 제제화하였다. 추가적으로, 에노블리투주맙을 pH 5.4에서 20 mM 히스티딘 하이드로클로라이드 (히스티딘-HCl), 9% 수크로스 0.01% PS80 제제 중의 120 mg/mL (His120)로 제제화하여 시각적 외관 및 안정성에 대한 히스티딘의 영향을 검사하였다.

2.1. 시각적 외관의 평가

고농도의 에노블리투주맙, 아세테이트 및 히스티딘-HCl 완충액 및 pH (4.8 및 5.4)의 영향을 2 내지 8℃ 및 25℃에서 혼합물의 시각적 외관에 의해 평가하였다. 이들 연구의 결과는 표 26 및 표 27에 나타나있다. 에노블리투주맙의 생성물 품질을 외관 검사 및 현미경 가시성 미립자에 의해 평가하였다. 2 내지 8℃에서 최대 3개월 동안 저장 후 아세테이트 (Ac120) 또는 히스티딘-HCl (His120) 완충액에서 제제화된 60 mg/mL 에노블리투주맙 (Ac60) 및 120 mg/mL 에노블리투주맙에 대해 투명한 외관이 달성되었다 (표 26). 히스티딘-HCl 제제는 25℃에서 1개월 저장 후 아세테이트 제제보다 더 유백색이 되었다 (표 27). 이 연구에서 시각적 관찰은 낮은 pH에서의 아세테이트 완충액이 에노블리투주맙에 대해 더 양호한 액체 제제임을 나타낸다.

표 26

표 26: 2 내지 8℃에서 저장된 에노블리투주맙 고용량 제제의 시각적 외관				
제제 코드 및 조성	에노블리투주맙 농도 (mg/mL)	T = 0	T = 1 개월	T = 3 개월
Ac60 pH 4.8, 20 mM 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80	60	C, BY, FPP	C, BY, FPP	C, BY, FPP
Ac120 pH 4.8, 20 mM 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80	120	C, BY, FPP	C, BY, FPP	C, BY, FPP
His120 pH 5.4, 20 mM 히스티딘-HCl, 9% 수크로스, 0.01% PS80	120	C, BY, FPP	C, BY, FPP	C, BY, FPP

표 27

표 27: 25℃에서 저장된 에노블리투주맙 고용량 제제의 시각적 외관				
제제 코드 및 조성	에노블리투주맙 농도 (mg/mL)	T = 0	T = 1 개월	T = 3 개월
Ac60 pH 4.8, 20 mM 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80	60	C, BY, FPP	C, BY, FPP	C, BY, FPP
Ac120 pH 4.8, 20 mM 아세테이트, 9% 수크로스, 0.01% PS80	120	C, BY, FPP	C, BY, FPP	C, BY, MPP
His120 pH 5.4, 20 mM 히스티딘-HCl, 9% 수크로스, 0.01% PS80	120	C, BY, FPP	SO, BY, MPP	SO, BY, MPP

표 26 내지 27에서 사용된 축약형: C = 투명함; BY=황갈색; FPP= 가시성 단백질성 입자가 없음; MPP= 단백질성 입자를 함유할 수도 있음.

4.2. 단기간 안정성 연구

정상 저장 조건 (2 내지 8℃), 가속화 저장 조건 (25℃) 및 스트레스 (40 ± 2℃) 조건 하에서 고농도 에노블리투주맙 제제에서 에노블리투주맙 안정성을 모니터링하기 위해 단기간 안정성 연구를 실행하였다. % 고분자량 중 (%HMW) (SE-HPLC) 및 전하 변이체 분포 (IE-HPLC)를 사용하여 에노블리투주맙의 생성물 품질을 평가하였다. 안정성 연구 결과는 표 28 내지 33에 요약되어 있다. 2 내지 8℃에서 저장된 샘플에 대한 분자량 분석 (표 28)은 %모노머가 3개월에 걸쳐 ~ 0.6 내지 0.9 % 감소했다는 것을 나타낸다. % 모노머의 ~ 2.4 내지 3.0 % 감소를 가속화 25℃ 저장 조건에서 관찰하였다 (표 29). %모노머의 더 큰 감소를 스트레스 40℃ 저장 조건에 대해 관찰하였다 (표 30). 2 내지 8℃에서 저장된 샘플에 대한 모노머 퍼센트의 차이는 pH4.8에서 60 mg/mL 및 120 mg/mL의 아세트이트 제제, 뿐만 아니라 pH5.4에서 120 mg/mL의 히스티딘 제제 사이에서 유의하지 않으며 SEC에 의해 나타난다.

표 28

표 28: 2 내지 8℃에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			3 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L	% H	% M	% L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.94	96.57	1.49	1.84	95.94	2.17
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.15	96.37	1.44	2.17	96.02	1.81
His120	1.77	96.55	1.34	2.19	96.39	1.37	2.2	95.79	1.98

표 29

표 29: 25℃에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			3 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L	% H	% M	% L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.94	95.93	2.13	1.85	94.74	3.41
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.44	95.41	2.11	2.63	93.69	3.69
His120	1.77	96.55	1.63	2.40	95.46	2.13	2.67	93.71	3.62

표 30

표 30: 40℃에서 단기간 안정성 SE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			2 주			1 개월		
	% H	% M	% L	% H	% M	% L	% H	% M	% L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.69	93.38	4.93	1.83	90.87	7.26
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.18	93.18	4.64	2.2	90.85	6.33
His120	1.77	96.55	1.63	2.38	93.37	4.24	1.85	90.9	7.21

표 28 내지 30에서 사용된 축약형: H=고분자량 중, M= 모노머, L= 저분자량 중

2 내지 8℃, 25℃, 및 40℃에서 저장된 각각의 제제에 대한 전하 변이체 분포는 각각 표 31, 32, 및 33에 나타나 있다. 전반적으로, %주요 전하 피크의 변화는 정상 2 내지 8℃ 저장 조건에 대해 유의하지 않다. 가속화 25℃ 저장 조건 하에서, 120 mg/mL 농도에서, %주요 전하 피크는 약 3.5% 내지 4.5 % 감소하였다. 스트레스 40℃ 저장 조건 하에서 %주요 전하 피크의 더 큰 감소가 관찰되었다. 테스트된 조건 (2 내지 8℃, 25℃ 및 40℃)에서 산성 변이체 (AV)의 % 및 염기성 변이체 (BV)의 %에 대해 분명한 추세가 관찰되지 않았다.

표 31

표 31: 2 내지 8°C 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			3 개월		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.48	26.19	47.34	26.44	25.72	47.84
Ac120	25.78	26.84	47.38	26.67	26.44	46.89	25.64	26.93	47.42
His120	25.08	26.76	48.17	26.66	26.55	46.78	26.77	26.91	46.32

표 32

표 32: 25°C 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			3 개월		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.55	25.26	48.19	25.32	22.11	52.58
Ac120	25.78	26.84	47.38	27.19	26.34	47.47	26.38	21.41	51.61
His120	25.08	26.76	48.17	27.2	25.05	47.75	25.57	22.92	48.51

표 33

표 33: 40°C 에서 단기간 안정성 IE-HPLC 결과									
제제 코드	T=0			1 개월			3 개월		
	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV	% AV	% MCP	% BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.29	20.21	53.5	26.29	20.21	53.5
Ac120	25.78	26.84	47.38	26.3	20.52	53.18	26.3	20.52	53.18
His120	25.08	26.76	48.17	25.84	20.83	53.33	25.84	20.83	53.33

표 31 내지 33 에서 사용된 축약형: AV=산성 변이체; MCP=주요 전하 피크; BV=염기성 변이체

요약하면, 단기간 안정성 연구는 에노블리투주마이 pH 4.8에서 9% 수크로스, 및 0.1% PS80이 들어있는 20 mM 아세테이트 완충액에서 제제화될 때 고농도 60 mg/mL 및 120 mg/mL에서 안정하며 정상 저장 조건 (2 내지 8°C) 및 가속화 저장 조건 (25°C) 하에서 3개월 저장 후 SE-HPLC에 의한 물 중량 분포 및 IE-HPLC에 의한 전하 변이체 분포 둘 다에 대해 생성물 품질의 유의한 변화가 없다는 것을 입증하였다.

실시예 5

재료 및 방법

5.1. A₂₈₀에 의한 단백질 농도

에노블리투주마이의 단백질 농도를 UV 분광광도계를 사용하여 큐벳(cuvette) 내 샘플의 흡광도를 측정함으로써 또는 SoloVPE 시스템 (C Technologies, Inc.의 SoloVPE Variable Pathlength UV System)에 의해 결정하였다.

큐벳 방법을 위해, 단백질 농도를 다음 공식을 사용하여 계산하였다:

단백질 농도 (mg/mL 단위) = [(보정된 A₂₈₀) / ε] × DF

상기 식에서 ε는 이고 DF는 샘플 조제물의 희석 인자이다.

- [0349] SoloVPE 시스템은 비어-램버트 법칙(Beer-Lambert Law) 및 다수의 경로 길이에서 이루어진 흡광도 280 nm 측정의 선형 회귀로부터 유래된 기울기를 기반으로 하는 기울기 분광 방법을 이용한다. 단백질 농도를 다음 기울기 분광 방법을 사용하여 계산하였다:
- [0350] 단백질 농도 (mg/mL) = $c = M / \epsilon$
- [0351] 상기 식에서 c 는 농도이고, M 은 회귀선의 기울기이고, ϵ 는 에노블리투주맵 아미노산 서열을 기반으로 하여 계산된 소광 계수 [$1.43 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{cm}^{-1}$]이다.
- [0352] **5.2. HIAC 액체 입자 계수에 의한 현미경 가시성 미립자**
- [0353] 의약품 내 현미경 가시성 미립자 물질을 검출하고, 크기를 측정하고, USP<788> 및 Ph. Eur. 2.9.19에서 기재된 방법을 이용하여 계수하였다. 광 차폐 선체를 사용하는 전자 액체-함유 입자 계수 시스템을 이용하였다. 입자를 3개의 크기 범위, 2 μm 이상 (특성화 정보만), 10 μm 이상, 및 25 μm 이상에서 광 차폐 센서를 사용하는 전자 액체-함유 입자 계수 시스템 (HIAC)을 사용하여 계수하였다. 분석을 위해 의약품의 10개의 바이알 (10 mL/바이알)을 모집하였다.
- [0354] **5.3. 외관**
- [0355] 외관을 USP<1>, Ph. Eur. 2.2.2 및 Ph. Eur. 2.9.20에 따라 최소 강도 요건을 충족하는 가시성 광 하에서 흰색 및 검은색 배경 모두의 앞에서 시각적으로 평가하였다. 샘플 앨리쿼트를 투명한 유리 바이알에서 평가하였다. 검사된 속성은 용액의 색상 및 용액의 선명도를 포함한다. 착색의 정도를 Ph. Eur. 인증 색상 표준을 사용하여 결정하였다. 선명도의 정도를 Ph. Eur. 인증 참조 현탁 기준을 사용하여 결정하였다.
- [0356] **5.4. pH 테스트**
- [0357] 용액의 pH를 개론적인 방법 [USP<791>, Ph. Eur. 2.2.3]에 따라 보정된 pH 미터를 사용하여 전위차를 이용하여 측정하였다. 샘플을 테스트하기 전에, pH 미터를 인증 pH 기준을 사용하여 3점 보정하였으며, pH 7 완충액 기준으로 시작한 다음, pH 4 다음에 pH 10 완충액 기준으로 진행하였다. 보정 후 pH 5 및 pH 8에서 2개의 인증 pH 완충액을 사용하여 시스템 적합성 체크를 수행하였다.
- [0358] **5.5. 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피 (SE-HPLC)에 의한 모노머 순도**
- [0359] 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피 (SE-HPLC)를 생성물 순도의 척도로서 및 불순물, 특히 IgG 응집체를 측정하는데 사용하였다. 검정은 IgG 모노머 피크의 동일성 및 시스템 적합성에 대한 대조군 샘플로서 에노블리투주맵 참조 기준을 포함한다. 샘플을 SE-HPLC 컬럼에 주입하고 나트륨 포스페이트/나트륨 설페이트 완충액과 등용매 방식으로 용출하였다. 용출된 단백질을 280 nm에서 자외선 (UV) 흡광도를 사용하여 검출하였다. 보고 가능한 결과는 생성물 모노머 피크의 면적 퍼센트로서 계산된 (부형제의 피크를 제외한 모든 피크와 비교하여) 생성물 순도였다. 또한 IgG 모노머보다 더 높은 명백한 분자량을 가진 모든 종 (소위 고분자량 종, 또는 HMW)의 전체 퍼센트, 다이머 (HMW 종의 하나의 잠재적 구성요소)의 퍼센트, 및 IgG 모노머보다 더 낮은 명백한 분자량을 가진 모든 종 (소위 저분자량 종, 또는 LMW)의 전체 퍼센트가 보고되었다.
- [0360] **5.6. IE-HPLC에 의한 전하 불균질성 및 동일성**
- [0361] 에노블리투주맵의 전하 불균질성 및 동일성을 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피 (IE-HPLC)에 의해 평가하였다. 검정은 동일성 및 시스템 적합성에 대한 대조군 샘플로서 에노블리투주맵 참조 기준을 포함한다. 샘플을 Thermo WCX-10 컬럼 또는 동등물에 주입하고, 일정한 pH에서 염 구배로 용출하였다. 용출된 단백질을 280 nm에서 자외선 (UV) 흡광도를 사용하여 검출하였다. 보고 가능한 결과는 주요 피크 % 면적 (완충액/부형제 피크를 제외한 검출된 모든 피크의 퍼센트), 및 또한 모든 산성 변이체 (AV; 또는 APG, 산성 피크 군: 주요 피크 이전에 용출되는 피크)의 전체 % 면적, 및 모든 염기성 변이체 (BV; 또는 BPG, 염기성 피크 군: 주요 피크 이후에 용출되는 피크)의 전체 % 면적이었다.
- [0362] **5.7. cIEF에 의한 전하 불균질성 및 동일성**
- [0363] 대안으로, 에노블리투주맵의 전하 불균질성 및 동일성은 모세관 등전점 포커싱 (cIEF)에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, cIEF는 Alcott 720NV Autosampler (ProteinSimple)가 장착된 iCE3 System을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 분석을 위해서, 담체 양쪽성 전해질 및 pI 마커를 함유하는 에노블리투주맵 참조 기준 및 테스트 물질 샘플을 제조하였고, 모세관 카트리지에 로딩하였다. 모세관의 각 단부에 있는 전해질 탱크를 양극액 및 음극

액 용액으로 채웠다. 전압을 가하고 샘플을 그것들의 pI로 포커싱하였다. 카메라로 빈번하고 규칙적인 간격으로 (예를 들어, 30초마다) 전체 모세관 컬럼의 UV 흡광 이미지를 촬영하여, 포커싱 단계의 실시간 모니터링을 가능하게 하였다. 결과로 생성된 분리 패턴 이미지를 캡처하고 크로마토그래피 데이터 시스템 소프트웨어로 분석하였다. 테스트 물질 전기영동 프로파일을 참조 기준 전기영동 프로파일과 비교하였다. 검정의 보고 가능한 결과는 2배수 조제물의 평균 주요 전하 피크 % 면적, 평균 산성 변이체 % 면적, 및 평균 염기성 변이체 % 면적이었다.

[0364] 필요한 경우, 동일성을 확인하기 위해서, 테스트 물질의 주요 피크의 pI는 에노블리투주맙 참조 기준의 주요 피크의 pI의 0.5 pI 유닛 내에 있어야 하고, 테스트 물질 프로파일은 주어진 샘플 세트 내에서 참조 기준과 정량적으로 비교되어야 한다.

[0365] 5.8. 환원성 및 비-환원성 CE-SDS 및 LDS에 의한 순도

[0366] 환원성 및 비-환원성 나트륨 도데실 설페이트-모세관 전기영동 (CE-SDS) 또는 나트륨 라우릴 설페이트-모세관 전기영동 (CE-LDS)은 생성물 순도에 대한 정량적 정보, 뿐만 아니라 불순물, 부가물, 생성물 단편, 및 공유결합에 의해 연결된 종의 성질에 대한 정량적 정보를 제공한다. 환원성 방법에 대한 샘플을 환원제 2-메르캅토에탄올 (β ME)을 함유하는 SDS 샘플 완충액에서 가열하여 변성시키고 환원시켰다. 샘플을 Sciex PA800/PA800 Plus Capillary Electrophoresis System (이전에는 Beckman Coulter 및 AB Sciex)을 사용하여 전기영동하였다. 테스트 물질 및 참조 기준 샘플을 모세관 카트리지에 로딩하고 생성물 순도를 UV 검출 (220 nm)에 의해 결정한다. 테스트 물질에 대한 보고 가능한 결과는 % 순도였으며, 중쇄 및 경쇄에 상응하는 속도-보정된 피크 면적 상대 퍼센트의 합계로 정의되었고, 가장 가까운 0.1%로 기록되었다. 비-환원성 방법을 위해 샘플을 환원시키지 않았고 분석을 환원성 샘플과 유사하게 수행하였다. % 순도는 프로파일에서 관찰된 온전한 IgG 분자의 피크 아래 면적으로 정의되었다.

[0367] 5.9. 비-환원성 SDS-PAGE에 의한 순도

[0368] 비-환원성 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE)은 생성물 순도에 대한 정량적 정보, 뿐만 아니라 불순물, 부가물, 생성물 단편, 및 공유결합에 의해 연결된 종의 성질에 대한 정량적 정보를 제공한다. 샘플을 환원제가 없는 SDS-PAGE 샘플 완충액과 혼합하였다. 샘플을 폴리아크릴아미드 구매 겔을 사용하여 전기영동하였다. 두 가지 농도의 샘플을 전기영동을 위한 겔에 로딩하였다: 정량화에 사용되는 '낮은' 로딩량, 및 참조 기준에 대한 테스트 물질의 정량적 비교에 사용되는 '높은' 로딩량. 각각의 테스트 물질을 단일 겔에서 개별적으로 분석하였고 각각의 겔은 또한 낮은 로딩량 및 높은 로딩량으로 에노블리투주맙 참조 기준을 함유하였다. 전기영동이 완료되면, 겔을 쿠마시 블루(Coomassie blue) 염색을 사용하여 염색한 다음, 탈색시켰다. 염색된 겔을 디지털 이미지화 장치 및 농도 측정 소프트웨어를 사용하여 스캔하고 분석하였다. 각각의 가시성 밴드의 면적 퍼센트를 모든 가시성 밴드의 총 면적과 비교하여 계산하였다. 보고 가능한 결과는 생성물 순도이며, 온전한 모노머 IgG를 대표하는 모든 밴드의 면적 퍼센트 ('낮은' 로딩량 레인)의 합계로 정의되었다. 밴드의 면적 퍼센트를 모든 가시성 밴드의 총 면적과 비교하여 계산하였다.

[0369] 5.10. B7-H3 결합 ELISA에 의한 효능

[0370] B7-H3에 대한 에노블리투주맙의 결합 활성을 정량화하는 간접적 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)을 사용하여 효능을 평가하였다. 재조합 인간 B7-H3을 고체상 (96웰 검정 플레이트)에 코팅하였다. 에노블리투주맙 샘플을 고정화된 B7-H3에 결합시켰다. 용량 반응 곡선을 생성하기 위해 테스트 물질 및 에노블리투주맙 참조 기준의 일련의 희석액을 이 방식으로 테스트하였다. 알칼리 포스파타제 (AP)-컨쥬게이션된 항-인간 카파 항체를 추가하고 에노블리투주맙 및 B7-H3의 복합체에 결합시켰다. 결합된 AP-컨쥬게이션된 항체의 정량화를 4-메틸엄벨리페릴 포스페이트 (4-MUP) 기질을 추가하여 달성하였다. AP-컨쥬게이션된 항체에 의한 추가된 4-MUP 기질의 탈인산화는 고도로 형광성인 안정한 생성물, 4-메틸엄벨리페론을 수득하며, 이것은 형광성 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정된다. 형광 신호의 수준은 캡처된 에노블리투주맙의 양과 비례하였다. 데이터를 4-파라미터 모델에 적용하여 에노블리투주맙 농도의 함수로서 형광 신호를 설명하였다. 보고 가능한 결과인 에노블리투주맙 참조 기준과 비교되는 테스트 물질의 효능을 다음 공식을 사용하여 계산하였다:

[0371] 상대적 효능 = $100\% \times EC_{50} \text{ B7-H3 참조 기준} / EC_{50} \text{ 테스트 물질}$.

[0372] 5.11. Fc γ RIIIa 결합 ELISA에 의한 효능 및 동일성

[0373] Fc 도메인의 효능을 CD16a라고도 불리는 Fc γ 수용체 하위유형 IIIa (Fc γ RIIIa)에 대한 에노블리투주맙의 결합

활성을 정량화하는 간접적 경쟁적 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)로 평가하였다. Fc γ RIIIa에 대한 에노블리투주맙 테스트 물질 Fc의 결합의 정량화를 비오틴-라벨링된 에노블리투주맙 경쟁자 샘플 (에노블리투주맙-Bt)의 결합에 대해 경쟁하는 능력에 의해 측정하였다. 검정을 수행하기 위해, 가용성 재조합 인간 Fc γ RIIIa를 고체상 (96웰 검정 플레이트)에 코팅하였다. 일정한 농도의 에노블리투주맙-Bt에서 에노블리투주맙 테스트 물질의 일련의 희석액을 고정화된 Fc γ RIIIa에 결합시켰다. 테스트 물질 및 참조 기준 둘 다에 대한 용량 반응 곡선을 생성하기 위해 테스트 물질 및 에노블리투주맙 참조 기준의 일련의 희석액을 이 방식으로 동일한 검정 플레이트에서 분석하였다. 결합된 에노블리투주맙-Bt의 검출을 스트렙타비딘과 컨쥬게이션된 알칼리성 포스파타제 (스트렙타비딘-AP)에 이어서 비색분석 AP 기질의 추가에 의해 달성하였다. 색상 신호의 강도 (흡광도)를 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 색상 신호의 수준은 결합된 에노블리투주맙-Bt의 양과 비례하였다. 데이터를 4-파라미터 모델에 적용하여 에노블리투주맙 농도의 함수로서 흡광도 신호를 설명하였다. 보고 가능한 결과인 에노블리투주맙 참조 기준과 비교되는 테스트 물질의 효능을 다음 공식을 사용하여 계산하였다:

[0374] 상대적 효능 = $100\% \times EC_{50} \text{ 에노블리투주맙 참조 기준} / EC_{50} \text{ 테스트 물질}$

[0375] 5.12. 삼투압 농도

[0376] 삼투압 농도를 개론 [USP<785>, Ph. Eur. 2.2.35]에서 정의된 방법을 사용하여 어느점 내림 삼투압계로 측정하였다. 각각이 측정시 NIST-추적 가능한 기준을 보정에 사용하였다. NIST-추적 가능한 기준을 측정함으로써 테스트 물품을 측정하기 전에 시스템 적합성을 결정하였다.

[0377] 5.13. 멸균성

[0378] 멸균성을 USP <71> 및 Ph. Eur. 2.6.1에서 정의된 방법을 사용하여 테스트하였다.

[0379] 이 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 간행물 또는 특허 출원이 그 전문이 참조로 포함된다는 것을 구체적으로 및 개별적으로 나타난 바와 같은 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0380] 본 개시물은 이 출원에서 기재된 특정 구체예에 관하여 제한되어서는 안 된다. 당업자에게 명백한 것처럼, 사상 및 범위에서 벗어나지 않으면서 많은 변형 및 변화가 이루어질 수 있다, 본 개시물의 범위 내에 있는 기능적으로 동등한 방법 및 조성물은, 본원에서 열거된 것들에 더하여, 상기 언급된 설명으로부터 당업자에게 분명할 것이다. 이러한 변형 및 변화는 본 개시물 및/또는 첨부된 청구항의 범위 내에 있도록 의도된다. 본 개시물은 특정 방법 화합물, 또는 조성물에 제한되지 않으며, 당연히 달라질 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 설명하려는 목적을 위한 것이며, 제한하려는 것은 아니다.

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.